

УДК 616.993-099-07

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА
У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ****М.Г. Ласеева, В.Ф. Павелкина**, ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет», г. Саранск**Ласеева Мария Геннадьевна** – e-mail: Laseevamaria@yandex.ru

Проведено обследование пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) среднетяжелого и тяжелого течения с целью изучения объективных критериев интоксикационного синдрома в динамике заболевания. Выявлено, что в патогенезе интоксикационного синдрома важную роль играют молекулы средней массы и альбумин, что подтверждается снижением общей и эффективной концентрации альбумина и его связывающей способности, повышением молекул средней массы, индекса токсичности и критериев интоксикации. Объективные критерии интоксикационного синдрома сохраняются к периоду ранней реконвалесценции, что свидетельствует о незавершенности течения патологического процесса к периоду клинического выздоровления.

Ключевые слова: ГЛПС, интоксикационный синдром, связывающая способность альбуминов сыворотки крови, молекулы средней массы, критерии интоксикации.

A survey of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), moderate and severe in order to study the objective criteria of intoxication syndrome in the course of the disease. Revealed that in the pathogenesis of intoxication syndrome are important molecules of average weight and albumin, as evidenced by reduction in total and effective concentrations of albumin and its binding ability, increases the average molecular weight, an index of toxicity and toxicity criteria. Objective criteria for intoxication syndrome saved by the early convalescence period, indicating an incomplete course of the pathological process to a period of clinical recovery

Key words: HFRS, intoxication syndrome, binding ability of blood serum albumin, high molecular weight, the criteria for intoxication.

Введение

Природно-очаговые инфекции остаются одной из наиболее актуальных проблем в системе эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями в РФ. В последние десятилетия произошла активация природных очагов ряда зоонозов, в частности геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Этот вирусный нетрансмиссивный зооноз в России занимает ведущее место среди зоонозных вирусных инфекций и одно из первых мест среди всех природно-очаговых болезней человека, число зарегистрированных случаев в отдельные годы достигает 20 000 и более [1, 2]. На долю Приволжского федерального округа приходится 80–90% заболеваемости ГЛПС в Российской Федерации [3]. Территория РМ является активным природным очагом ГЛПС, выраженный подъем заболеваемости отмечается с 1996 г. по настоящее время и колеблется от 10 до 25 случаев на 100 тысяч населения [4, 5]. Актуальность изучения ГЛПС определяется высоким уровнем заболеваемости, трудностью распознавания на начальных этапах болезни, тяжестью течения и возможностью развития опасных для жизни осложнений, продолжительными сроками временной нетрудоспособности и длительно сохраняющимися полиорганными расстройствами у реконвалесцентов, а также сложностями в проведении эффективных профилактических мероприятий [1, 3, 6]. Ведущее место в патогенезе заболевания занимает интоксикационный синдром. Развитие его связано как с феноменом вирусемии, так и с накоплением эндогенных токсинов в организме [7, 8]. В связи с этим проблема изучения объективных критериев интоксикационного синдрома при ГЛПС приобретает особую значимость и актуальность.

Целью работы явилось комплексное изучение патогенетических особенностей интоксикационного синдрома при ГЛПС в зависимости от периода и степени тяжести заболевания.

Материалы и методы

В основу работы положены исследования, проведенные на клинической базе кафедры инфекционных болезней МГУ им. Н.П. Огарева. Обследовано 50 пациентов с ГЛПС (35 со среднетяжелым, 15 с тяжелым течением), 19–50 лет, находившихся на стационарном лечении в лечебно-диагностическом отделении ГУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» г. Саранска. Диагноз ГЛПС подтверждали нарастанием титра антител в реакции РНИФ (1:64 – 1:1024). Из исследования исключались лица с сопутствующей соматической патологией в стадию декомпенсации и хроническими воспалительными заболеваниями в фазе обострения. Обследования проводились на фоне стационарного лечения у пациентов со среднетяжелым течением ГЛПС на 5–6-е (олигурический период), 16–18-е (полиурический период) и 21–23-и (период ранней реконвалесценции) сутки, с тяжелым течением – на 5–6-е, 18–20-е и 24–27-е сутки соответственно. Все обследованные пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Для контроля проводимых лабораторных показателей исследовали группу практически здоровых лиц (30 человек). О гидрофильном компоненте токсичности судили по накоплению в крови молекул средней массы (МСМ) [9]. Гидрофобный компонент эндогенной интоксикации оценивали, определяя общую и эффективную концен-

трацию альбумина (ОКА и ЭКА) флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 с помощью набора «Зонд-альбумин». Рассчитывали индекс токсичности (ИТ) по формуле: $ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1$ и связывающую способность альбумина (ССА) по формуле: $ССА = ЭКА/ОКА \cdot 100$, где ОКА – общая концентрация альбумина, ЭКА – эффективная концентрация альбумина [10]. На основе отношения показателей МСМ и ЭКА рассчитывали критерии интоксикации (КИ): $КИ_1 = (МСМ_{254}/ЭКА) \cdot 1000$, $КИ_2 = (МСМ_{280}/ЭКА) \cdot 1000$, $КИ_3 = (МСМ_{254}/ОКА) \cdot 1000$ [11]. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере Pentium-4 с использованием прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel for Windows 4.0. Для выявления межгрупповых различий при условии нормального распределения количественного признака использовался критерий Стьюдента (t). Достоверно значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Одним из основных показателей, позволяющих оценить тяжесть течения ГЛПС, является выраженность интоксикационного синдрома, который, в свою очередь, оценивается по совокупности клинических наблюдений и лабораторных данных. Важным показателем интоксикационного синдрома являются МСМ, определение которых дает существенную информацию о развитии патологического процесса в динамике заболевания и прогнозе длительности интоксикационного синдрома. В олигурический период среднетяжелого течения ГЛПС на фоне базисной терапии уровни МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ превышали значение группы контроля (МСМ₂₅₄ $0,218 \pm 0,005$ у.е. и МСМ₂₈₀ $0,255 \pm 0,004$ у.е.) в 1,8 раза (соответственно $0,310 \pm 0,01$ и $0,311 \pm 0,01$ у.е.; $p < 0,001$). В динамике инфекционного процесса уровень МСМ к периодам полиурии и ранней реконвалесценции превышали показатели группы контроля в 1,3 и 1,4 раза соответственно. При тяжелом течении отмечалось более значительное увеличение МСМ. Уровень МСМ₂₅₄ в период олигурии превышал показатель группы здоровых лиц в 2,3 раза, МСМ₂₈₀ – в 2,1 раза. К периоду полиурии уровень МСМ₂₅₄ был $0,504 \pm 0,06$ у.е. и МСМ₂₈₀ – $0,550 \pm 0,05$ у.е. ($p < 0,001$), к периоду ранней реконвалесценции эти значения превышали уровень МСМ в группе контроля в 2,1 и 2,0 раза соответственно и были выше значений среднетяжелой формы во все периоды болезни. Таким образом, содержание МСМ в сыворотке крови является объективным критерием развития интоксикационного синдрома и его сохранения даже в период клинического выздоровления. Полученные данные об уровне МСМ свидетельствуют о повышении белкового катаболизма в тканях и нарушении детоксикационной функции гломерулярной системы и зависят от периода и степени тяжести заболевания (более выражены при тяжелом течении инфекционного процесса). Избыточное содержание МСМ может приводить к нарушению целостности мембран клеток и поддержанию интоксикационного синдрома, который не купируется базисной терапией.

Уровень МСМ отражает гидрофильный компонент токсичности. В плазме крови накапливаются гидрофобные токсины, которые считаются более агрессивными. О гидрофобном компоненте можно судить по альбуминовым тестам, поскольку эти токсины могут переноситься кровью в комплексе, связанном с белками. Определение МСМ отражает в

основном уровень токсемии, а альбуминовые тесты помогают исследовать интоксикационный синдром на основе изучения накопления и связывания токсинов. Важной характеристикой альбумина является уровень его общей концентрации. У пациентов со среднетяжелой формой в периоде олигурии уровень ОКА не отличался от показателей в группе контроля ($45,80 \pm 1,02$ г/л) ($p > 0,05$), однако, в течение инфекционного процесса наблюдалось его снижение ($40,97 \pm 1,31$ г/л; $p < 0,01$). При тяжелом течении заболевания снижение ОКА отмечалось уже в начале инфекционного процесса. Так, в олигурическом периоде уровень ОКА был в 1,2 раза меньше, чем в группе здоровых лиц ($38,60 \pm 1,83$ г/л; $p < 0,01$). Затем уровень ОКА снижался, к периоду полиурии и ранней реконвалесценции в 1,3 раза ниже уровня здоровых лиц ($p < 0,001$). ОКА в период олигурии и полиурии не зависела от степени тяжести и была достоверно ниже у тяжелых больных в период ранней реконвалесценции. Кроме токсического воздействия, уменьшение ОКА может свидетельствовать и об активации катаболических процессов при ГЛПС.

Транспортная функция альбумина зависит не столько от его уровня в крови, сколько от его способности связывать токсины, определяемых по ЭКА. Этот показатель отражает концентрацию оставшихся незанятыми альбуминовых центров и позволяет оценить компенсаторные возможности организма. У больных средней степени тяжести ЭКА на протяжении всего периода наблюдения была сниженной в 1,2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем ($45,15 \pm 0,96$ г/л). При тяжелом течении заболевания отмечалось более значительное снижение уровня ЭКА на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,05$). Так, в период олигурии показатель был снижен в 1,4 раза, в период полиурии и ранней реконвалесценции – в 1,5 раза ($p < 0,001$). Причиной снижения ЭКА может быть как уменьшение ОКА, так и его связывание гидрофобными токсинами.

Степень заполнения активных центров альбумина токсинами отражает ИТ, который у больных среднетяжелой формой превышал данные группы контроля ($0,01 \pm 0,002$) в 11 раз все периоды наблюдения ($p < 0,001$). У пациентов с тяжелым течением этот показатель повышался еще значительнее – в 19 раз, что достоверно выше значений среднетяжелых больных ($p < 0,001$). Процентное отношение доли свободных центров характеризует связывающую способность альбумина. Установлено, что при интоксикационном синдроме ССА резко падает, в свою очередь, понижение ССА и соответственно своевременной доставки токсинов к органам детоксикации приводит к развитию токсического синдрома. При среднетяжелом течении ГЛПС в олигурическом периоде отмечалось снижение ССА на 9% ($p < 0,05$) по сравнению с величиной в контроле ($98,58 \pm 0,23\%$). К периоду полиурии и ранней реконвалесценции она не изменялась ($p < 0,001$). Тяжелое течение заболевания характеризовалось более значительным снижением связывающей способности альбумина по сравнению с группой среднетяжелого течения в период олигурии ($84,59 \pm 2,46\%$; $p < 0,001$) и полиурии ($83,23 \pm 1,33\%$; $p < 0,001$) и не отличалось в стадию ранней реконвалесценции ($84,78 \pm 2,97\%$; $p < 0,001$). Снижение связывающей способности альбумина обусловлено блокированием центров связывания альбумина метаболитами. Полученные данные свидетельствуют о снижении детокси-

кационной способности альбумина и наличии интоксикационного синдрома у больных ГЛПС. Указанные изменения зависят от степени тяжести инфекционного процесса и периода заболевания, сохраняясь в фазу ранней реконвалесценции.

Учитывая независимый характер изменения МСМ и ЭКА, можно рассчитать критерии интоксикации, отражающие уровень дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в крови на основе отношения этих показателей. При среднетяжелом течении ГЛПС наблюдалось повышение всех критериев интоксикации, так KI_1 в период олигурии был повышен в 2,2 раза ($p < 0,001$), в полиурическом – в 1,9 раза ($p < 0,001$), в период ранней реконвалесценции – в 1,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с показателем в группе здоровых, KI_2 – в 2,2; 1,9 и 1,7 раза ($p < 0,001$) соответственно, KI_3 – в 1,9; 1,7 и 1,5 раза ($p < 0,001$) соответственно. Тяжелое течение характеризовалось более выраженным их повышением: KI_1 в период олигурии был повышен в 3,3 раза, в период полиурии – в 3,7 раза, в период ранней реконвалесценции – в 3,2 раза ($p < 0,001$). KI_2 и KI_3 также повышались, KI_2 – в 3,1; 3,4 и 2,9 раза ($p < 0,001$) соответственно, KI_3 – в 2,7; 3,1 и 2,6 раза ($p < 0,001$) соответственно (таблица).

ТАБЛИЦА.

Динамика критериев интоксикации при ГЛПС на фоне базисной терапии в зависимости от степени тяжести и периода болезни

Показатели	Здоровые (n = 30)	Олигурия	Полиурия	Реконвалесценция	p1	p2
Среднетяжелая форма, n = 35						
KI_1	$4,90 \pm 0,15$	$10,48 \pm 0,83$	$9,35 \pm 0,64$	$8,15 \pm 0,36$	$< 0,001$	$< 0,001$
KI_2	$5,72 \pm 0,15$	$12,52 \pm 0,75$	$11,00 \pm 0,64$	$9,81 \pm 0,43$	$< 0,001$	$< 0,001$
KI_3	$4,83 \pm 0,15$	$9,25 \pm 0,69$	$8,28 \pm 0,48$	$7,28 \pm 0,28$	$< 0,001$	$< 0,001$
Тяжелая форма, n = 15						
KI_1	$4,90 \pm 0,15$	$15,9 \pm 1,23^*$	$18,06 \pm 3,06^*$	$15,4 \pm 2,25^*$	$< 0,001$	$< 0,001$
KI_2	$5,72 \pm 0,15$	$17,39 \pm 1,21^*$	$19,64 \pm 2,88^*$	$16,68 \pm 2,16^*$	$< 0,001$	$< 0,001$
KI_3	$4,83 \pm 0,15$	$13,26 \pm 0,76^*$	$14,83 \pm 2,40^*$	$12,70 \pm 1,52^*$	$< 0,001$	$< 0,001$

($M \pm m$)

Примечание: p1 – критерий достоверности между показателями периода олигурии и здоровыми (контрольной группой);

*p2 – периода ранней реконвалесценции и здоровыми; * – критерий достоверности между среднетяжелой и тяжелой формой.*

Заключение

Таким образом, инфекционный процесс при геморрагической лихорадке с почечным синдромом сопровождается развитием выраженного интоксикационного синдрома, который носит многофакторный характер и обусловлен развитием острой почечной недостаточности и метаболическими нарушениями. В патогенезе интоксикационного синдрома важную роль играют молекулы средней массы и альбумин, что подтверждается снижением ОКА и ЭКА, ССА, повышением МСМ, ИТ и критериев интоксикации на протяжении всего периода наблюдения и свидетельствует о снижении детоксикационных свойств альбумина. Мониторинг общей и эффективной концентрации альбуминов сыворотки крови и критериев интоксикации позволяет выявить и контролировать динамику интоксикационного синдрома, а также оценивать эффективность и продолжительность дезинтоксикационной терапии.

Динамика показателей интоксикационного синдрома при

ГЛПС находится в определенной зависимости от периода болезни. Объективные критерии интоксикационного синдрома сохраняются к периоду ранней реконвалесценции, что свидетельствует о незавершенности течения патологического процесса к периоду клинического выздоровления и требует поиска новых подходов к терапии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рощупкин В.И., Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Самара: СГМУ, 2003. 64 с.
2. Ратникова Л.И., Тер-Багдасарян Л.В., Кононова И.Т. Современные клинико-эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом на примере Челябинской области. Инфекционные болезни. 2007. Том 5. № 1. С. 81-83.
3. Фазылов В.Х., Кравченко И.Э., Бабушкина Ф.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Казань: КГМУ, 2008. 72 с.
4. Чумаков М.Э. Эколого-эпидемиологическая характеристика природных очагов в республике Мордовия. Казанский мед. журнал. 2003. Т. 84. № 5. С. 388-392.
5. Аршинцева Е.Г. Патолофизиологическое обоснование применения дерината в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдро-

мом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск. 2006. 17 с.

6. Hamzic S., Beslagic E., Zvizdic S et al. Serological diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia and Herzegovina in 2002. Acta Med. Croatica 2003. Vol. 57. № 5. P. 381-385.
7. Иванис В.А. Клинико-патогенетическое изучение геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Материалы VI Рос. съезда врачей-инфекционистов. СПб. 2003. С. 152.
8. Bannister B., Gillespie S., Jones J. Infection. Microbiology and Management. Blackwell: Publishing. 2006. P. 495-497.
9. Николайчик В.В., Кирковский В.В., Моин В.М. и др. Способ определения средних молекул. Лаб. дело. 1991. № 10. С. 13-18.
10. Миллер Ю.И., Добрецов Г.Е. Молекулярные основы флюоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови. Клини. лаб. диагн. 1994. № 5. С. 20-22.
11. Гаврилов В.Б., Бибула М.М., Фурманчук Д.А. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатор дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998. С. 132-139.

