

УДК 616.921.5-099-07

**СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ
ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА ПРИ ГРИППЕ****В.Ф. Павелкина¹, М.Г. Ласеева¹, А.А. Еровиченков², С.Г. Пак²,**¹ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск,²ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»*Ласеева Мария Геннадьевна – e-mail: laseevamaria@yandex.ru*

Проведено обследование пациентов с гриппом среднетяжелого и тяжелого течения с целью исследования патогенетических особенностей интоксикационного синдрома в динамике заболевания. В комплексное исследование вошло изучение общей, эффективной концентрации и связывающей способности альбумина, молекул средней массы, индекса токсичности и критериев интоксикации. Установлено, что грипп сопровождается развитием выраженного интоксикационного синдрома, который носит многофакторный характер, что проявляется накоплением молекул средней массы, снижением детоксикационных свойств альбумина и повышением критериев интоксикации. Эти изменения зависят от степени тяжести, периода заболевания, с максимумом в период разгара, не нормализуются к периоду ранней реконвалесценции при проведении базисной терапии, что обосновывает назначение новых дезинтоксикационных средств.

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

A survey of patients with influenza moderate and severe in order to study the pathogenetic features of intoxication syndrome in the course of the disease. In a comprehensive study of the study included a total, effective concentration and albumin binding, the average molecular weight, an index of toxicity and toxicity criteria. It was established that the flu is accompanied by the development of pronounced intoxication syndrome, which has a multifactorial nature, which manifests accumulation of molecules of average weight, decreased detoxification properties of albumin and increased toxicity criteria. These changes depend on the severity and period of the disease, with a maximum at the peak, not normalized to the period of early convalescence in conducting basic treatment, which justifies the appointment of new detoxification facilities.

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

Введение

В настоящее время грипп остается одной из актуальных медицинских и социально-экономических проблем [1, 2, 3]. Ежегодно в России регистрируется до 30 млн больных гриппом и ОРВИ, и ежегодный экономический ущерб оценивается экспертами в сумму 40 млрд руб. и более [4, 5]. Наиболее часто и тяжело гриппом болеют дети до года, лица трудоспособного (19–39 лет) и пожилого (старше 65 лет) возраста. Смертность от гриппа отчетливо приходится на лиц пожилого возраста. Кроме того, существует понятие «отсроченная смерть от гриппа», она обусловлена обострением имевшихся у пациента заболеваний (сердечно-сосудистых, респираторных, болезней обмена) [6, 7]. Грипп характеризуется токсикозом и поражением верхних дыхательных путей. Болезнь приводит к анергии организма, способствуя возникновению бактериальных осложнений [8, 9]. Интоксикационный синдром занимает ведущее место в патогенезе гриппа и его выраженность является основным показателем, позволяющим оценить степень тяжести заболевания [5]. К периоду клинического выздоровления не происходит восстановления функциональных нарушений, возникших в ходе инфекционного процесса [1].

Целью работы явилось исследование патогенетических особенностей интоксикационного синдрома при гриппе 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 и ГУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» г. Саранска. Обследовано 47 пациентов с гриппом (37 со среднетяжелым и 10 с тяжелым течением), в возрасте 19–50 лет, находившихся на стационарном лечении в лечебно-диагностическом отделении. Из исследования исключались лица с сопутствующей соматической патологией в стадию декомпенсации и с хроническими воспалительными заболеваниями в фазе обострения. Для контроля проводимых лабораторных показателей исследовали группу практически здоровых лиц (30 человек). Все обследованные пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Обследования проводились на фоне стационарного лечения у пациентов гриппом средней степени тяжести на 2–3-и (период разгара) и 8–10-е (период ранней реконвалесценции) сутки, при тяжелом течении гриппа – на 2–3-и и 10–12-е сутки соответственно. Диагноз гриппа подтверждали нарастанием титра антител в реакции непрямой гемагглютинации (1:20 – 1:320). Из лабораторных показателей изучали содержание молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови, определяемое спектрофотометрическим способом [10], общую и эффективную концентрацию альбумина флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 с помощью

набора «Зонд-альбумин» в соответствии с инструкцией к набору. Индекс токсичности (ИТ) рассчитывали по формуле: $ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1$, где ОКА – общая концентрация альбумина, ЭКА – эффективная концентрация альбумина. Отношение ЭКА и ОКА характеризует связывающую способность альбумина (ССА), выражающуюся в процентах [11, 12]. На основе отношения показателей МСМ и ЭКА рассчитывали критерии интоксикации (КИ): $КИ_1 = (МСМ_{254}/ЭКА) 1000$, $КИ_2 = (МСМ_{280}/ЭКА) 1000$, $КИ_3 = (МСМ_{254}/ОКА) 1000$ [13]. 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

Универсальным критерием ИС являются МСМ, в связи с чем у больных гриппом определяли их содержание. При среднетяжелой форме, в первые 2–3 дня болезни (период разгара) отмечено значительное, в 1,4 и 1,8 раза, повышение содержания $МСМ_{254}$ и $МСМ_{280}$ ($p < 0,001$) по сравнению с показателями в контроле ($МСМ_{254} = 0,218 \pm 0,005$ у.е. и $МСМ_{280} = 0,255 \pm 0,004$ у.е.). Параллельно положительной динамике клинической картины их уровень несколько снижался (соответственно до $0,275 \pm 0,01$ и $0,293 \pm 0,01$ у.е.), но не достигал показателей в группе здоровых лиц ($p < 0,001$). Тяжелое течение заболевания характеризовалось более высоким содержанием МСМ в плазме крови по сравнению с аналогичными показателями в группе среднетяжелого течения. Так, в разгаре заболевания уровень $МСМ_{254}$ и $МСМ_{280}$ был повышен в 1,8 и 1,5 раза относительно значений здоровых лиц, к периоду ранней реконвалесценции эти показатели оставались в 1,6 и 1,4 раза выше контроля ($p < 0,001$). Таким образом, уровень МСМ в плазме крови при гриппе зависит от периода и степени тяжести заболевания. Содержание МСМ повышено как в разгар заболевания, так и в период ранней реконвалесценции, с максимумом в период разгара болезни, что свидетельствует о выраженности и длительности интоксикационного синдрома. Такая динамика содержания МСМ в сыворотке крови указывает на сохранение токсемии к периоду клинического выздоровления.

О гидрофобном компоненте токсичности можно судить по альбуминовым тестам, поскольку жирорастворимые токсины могут переноситься кровью в комплексе, связанном с белками. Альбумин обладает способностью к комплексообразованию с различными эндогенными и экзогенными метаболитами и детоксикационными свойствами, выполняет пластические и транспортные функции. Определение МСМ отражает в основном уровень токсемии, а не сам процесс интоксикации, а альбуминовые тесты помогают исследовать интоксикационный синдром на основе изучения накопления и связывания токсинов. При изучении ОКА у больных со среднетяжелым течением гриппа было выявлено, что этот показатель в течение заболевания не изменялся, оставаясь в пределах показателей здоровых лиц ($43,59 \pm 1,14$ и $43,12 \pm 1,25$ г/л соответственно периоду; $p > 0,05$). Тяжелое течение болезни характеризовалось снижением ОКА в разгаре заболевания до $40,10 \pm 0,96$ г/л ($p < 0,01$), к периоду

ранней реконвалесценции – до $39,40 \pm 1,01$ г/л ($p < 0,001$), что достоверно ниже аналогичных показателей в группе среднетяжелого течения ($p < 0,05$). Снижение содержания альбумина в крови является важным показателем интоксикации организма. Но транспортная функция альбумина зависит не столько от его уровня в плазме крови, сколько от его структурных характеристик (то есть способности связывать токсины), определяемых по ЭКА, которая отражает концентрацию оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров. У пациентов со среднетяжелой формой заболевания ЭКА в первые 2–3 дня болезни была сниженной в 1,2 раза ($38,58 \pm 1,11$ г/л; $p < 0,001$), к периоду ранней реконвалесценции этот показатель сохранялся на низком уровне и был меньше контрольных значений в 1,2 раза ($39,56 \pm 1,20$ г/л; $p < 0,001$). При тяжелом течении гриппа уровень ЭКА был снижен в 1,3 раза ($p < 0,001$) весь период наблюдения ($34,50 \pm 0,93$ и $34,40 \pm 1,08$ г/л соответственно периоду) и был ниже, чем в группе среднетяжелого течения ($p < 0,001$). Снижение ЭКА, отражающее реальную функциональную активность альбумина, свидетельствует о развитии выраженной токсемии, которая зависит от степени тяжести заболевания.

При изменении физико-химических свойств крови конформационная структура молекулы альбумина может изменяться, что отражается на связывающей способности альбумина (ССА). От способности молекулы альбумина связывать и транспортировать метаболиты зависит выраженность интоксикационного синдрома и его воздействие на организм больного. Связывающая способность альбумина, характеризующая процентное отношение доли свободных центров альбумина, при среднетяжелом течении гриппа была снижена весь период наблюдения ($89,01 \pm 0,86$ и $91,70 \pm 0,63\%$ соответственно периоду; $p < 0,001$). При тяжелой форме заболевания ССА на 2–3-й день болезни снижалась на 13%, оставаясь низкой и к периоду клинического выздоровления ($85,99 \pm 0,65$ и $87,24 \pm 1,11\%$; $p < 0,001$), что достоверно отличается от показателей группы среднетяжелого течения ($p < 0,05$). Понижение ССА и соответственно своевременной доставки токсинов к органам детоксикации приводит к развитию интоксикационного синдрома.

У здоровых лиц альбуминовые центры свободны от токсических лигандов, поэтому их эффективная концентрация близка к общей и индекс токсичности, отражающий степень заполнения центров связывания метаболитами, стремится к нулю. При интоксикации ЭКА становится ниже ОКА из-за заполнения альбуминовых центров токсинами и ИТ возрастает. Так, у больных гриппом средней степени тяжести ИТ в разгаре заболевания был повышен в 13 раз ($0,13 \pm 0,01$; $p < 0,001$) по сравнению с группой практически здоровых лиц ($0,01 \pm 0,002$). К периоду ранней реконвалесценции он оставался в 9 раз выше значения в группе контроля ($0,09 \pm 0,01$; $p < 0,001$). При тяжелом течении болезни ИТ был повышен в разгаре заболевания в 16 раз ($0,16 \pm 0,01$; $p < 0,001$), в период клинического выздоровления – в 15 раз ($0,15 \pm 0,01$; $p < 0,001$) по сравнению с группой здоровых лиц. ИТ в разгар болезни не зависел от степени тяжести, в фазу ранней реконвалесценции он был выше у тяжелых больных по сравнению со среднетяжелым течением. Повышение ИТ, сохраняющееся к периоду клинического выздоровления свидетельствует о длительности интоксикационного синдрома при гриппе.

Оценить баланс между накоплением и элиминацией токсинов в плазме крови можно с помощью комплексного анализа показателей ЭКА, ОКА и МСМ по критерию интоксикации. КИ позволяет повысить чувствительность ранней диагностики интоксикационного синдрома. При среднетяжелом течении гриппозной инфекции было выявлено увеличение КИ₁ в разгаре заболевания в 1,7 раза, в период клинического выздоровления – в 1,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с группой практически здоровых лиц. КИ₂ в первые 2–3 дня болезни был выше контрольных значений в 1,5 раза ($p < 0,001$), на 8–10-й день болезни – в 1,3 раза ($p < 0,001$). Наблюдалось и увеличение КИ₃ в периоде разгара в 1,5 раза ($p < 0,001$), в периоде ранней реконвалесценции – в 1,4 раза ($p < 0,001$) относительно показателей группы здоровых лиц.

Тяжелое течение заболевания характеризовалось более значительным повышением КИ. Так, КИ₁ в первые 2–3 дня заболевания увеличивался в 2,3 раза по сравнению с показателем в группе контроля ($p < 0,001$), к периоду клинического выздоровления оставаясь в 2,0 раза больше значений здоровых лиц ($p < 0,001$). КИ₂ в периоде разгара был повышен в 1,9 раза, в периоде ранней реконвалесценции – в 1,8 раза по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,001$). КИ₃ в разгаре заболевания повышался соответственно в 2 и 1,8 раза относительно контрольных значений ($p < 0,001$) (таблица).

ТАБЛИЦА.

Динамика критериев интоксикации при гриппе в зависимости от степени тяжести и периода болезни ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (n = 30)	Период разгара (n _I =37; n _{II} =10)		Период рекон- валесценции (n _I =37; n _{II} =10)	p1	p2
КИ ₁	4,90±0,15	I	8,27±0,33	7,21±0,25	<0,001	<0,001
		II	11,42±0,83*	9,91±0,79*	<0,001	<0,001
КИ ₂	5,72±0,15	I	8,31±0,33	7,68±0,29	<0,001	<0,001
		II	10,99±0,62*	10,46±0,70*	<0,001	<0,001
КИ ₃	4,83±0,15	I	7,32±0,27	6,59±0,22	<0,001	<0,001
		II	9,82±0,72*	8,59±0,60*	<0,001	<0,001

Примечание. p1 – критерий достоверности между показателями периода разгара заболевания и здоровыми (контрольной группой); p2 – между показателями периода ранней реконвалесценции и здоровыми; * – критерий достоверности между среднетяжелой и тяжелой формой.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что грипп сопровождается развитием выраженного интоксикационного синдрома, который носит многофакторный характер, что проявляется накоплением МСМ, снижением детоксикационных свойств альбумина и повышением КИ. Эти изменения зависят от степени тяжести, периода заболе-

вания, с максимумом в период разгара, не нормализуются к периоду ранней реконвалесценции при проведении базисной терапии.

Оценка выраженности интоксикационного синдрома должна проводиться по показателям гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов, характеризующих качественно разные стороны процесса его развития. Контроль за динамикой критериев интоксикации позволяет выявить динамику интоксикационного синдрома, а также оценить эффективность и продолжительность дезинтоксикационной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев О.И., Дринецкий В.П., Осадик Л.В. и др. Стандартизированные принципы диагностики, лечения и экстренной профилактики гриппа и острых респираторных инфекций у детей. СПб. 2004. 96 с.
2. Малеев В.В. Проблемы инфекционной патологии на современном этапе. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2006. № 4. С. 11–14.
3. Ligon B.L. Avian influenza virus H5N1: a review of its history and information regarding its potential to cause the next pandemic. Semin. Pediatr. Infect. Dis. 2005. № 16. P. 326–335.
4. Ющук Н.Д., Ахмедов Д.Р., Мартынов Ю.В. и др. Грипп птиц у человека: угроза пандемии (этиология, эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика, лечение и профилактика): Учебное пособие. М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2007. 72 с.
5. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 208 с.
6. Семенов Б.Ф., Покровский В.И. Концепция отложенной смерти при гриппе и тактика вакцинопрофилактики инфарктов, инсультов и летальных исходов при этой инфекции. Врач. 2004. № 2. С. 10–12.
7. Bhat N., Wright J.G., Broden K.R. et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004. New. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 24. P. 2559–2567.
8. Германенко И.Г., Грибова Н.В., Гриневич О.В. Клинико-эпидемиологические аспекты гриппа у детей. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: Матер. конгресса. СПб. 2005. С. 51.
9. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. IAMA 2003. № 289. P. 179–186.
10. Николайчик В.В., Кирковский В.В., Моин В.М. и др. Способ определения средних молекул. Лаб. дело. 1991. № 10. С. 13–18.
11. Миллер Ю.И., Добрецов Г.Е. Молекулярные основы флуоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови. Клини. лаб. диаг. 1994. № 5. С. 20–22.
12. Грызунов Ю.А. Проведение измерений параметров ЭКА и ОКА на анализаторе АКЛ-01. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998. С. 104–107.
13. 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.