

УДК 616.36–002.1–07:615.009

ИНТЕГРАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ДИАГНОЗЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А

¹Василец Н.М., ¹Толоконская Н.П., ^{1,2}Хохлова Н.И., ²Пупышев А.Б.,
¹Усолкина Е.Н., ¹Губарева Е.А., ¹Мичурина С.В.

¹НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН,
Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru;

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»,
Новосибирск, e-mail: ydif@mail.ru

С целью интегральной клинической оценки эндогенной интоксикации (ЭИ) при вирусном гепатите А (ВГА) у 104 взрослых больных были изучены симптомы острой фазы в сопоставлении с результатами динамической оценки биохимических показателей ЭИ и данными об исходной соматической патологии. С применением интегральной клинической оценки установлен высокий уровень ЭИ до периода ранней реконвалесценции, что подтверждено отклонениями от нормы средних показателей малонового диальдегида, эффективной концентрации альбумина и резерва связывания альбумина в динамике болезни, $p < 0,05$. Средние показатели связывающей способности альбумина были ниже у больных тяжелой формой болезни ($n = 24$) по сравнению со среднетяжелой ($n = 80$), $p < 0,05$, что продемонстрировало их диагностическую значимость в прогнозировании и оценке тяжести ВГА в разгаре болезни. Установлена достоверно большая частота тяжелых форм болезни и более выраженные изменения средних величин биохимических показателей ЭИ в подгруппах больных ВГА с хроническими заболеваниями, обусловленными эндогенными инфекциями, с дегенеративными заболеваниями и токсическими воздействиями по сравнению с оппозиционными группами, $p < 0,05$, что способствует уточнению давности и причин ЭИ у больных ВГА.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, интегральная оценка, эндогенная интоксикация, соматическая патология, диагноз, прогноз

INTEGRAL CLINICAL ESTIMATION OF ENDOGENIC INTOXICATION IN DIAGNOSIS OF VIRAL HEPATITIS A

¹Vasilets N.M., ¹Tolokonskaya N.P., ^{1,2}Khokhlova N.I., ²Pupyshev A.B.,
¹Usoalkina E.N., ¹Gubareva E.A., ¹Michurina S.V.

¹Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: ydif@mail.ru

With the purpose of integral clinical estimation of endogenic intoxication (EI) in viral hepatitis A (VHA) the symptoms of acute phase, the biochemical indicators of EI and the facts about preceding somatic diseases were studied in 104 patients. As a result of integral clinical estimation the high level of EI had been observed until the period of early convalescence. It had been confirmed by changes of the middle values of malone dialdehyde level in serum, albumin effective concentration, albumin binding reserve in the dynamics of the disease in comparison with normal ones ($p < 0,05$). The middle values of albumin effective concentration and albumin binding reserve were less in patients with severe form of the disease ($n = 24$) in comparison with the patients with middle gravity form ($n = 80$), $p < 0,05$, what proved their diagnostic importance in prognosis and severity estimation of VHA in acute phase. The more significant changes of middle values of EI biochemical indicators and more frequency of VHA severe forms were revealed in patients with chronic diseases connected with endogenic infections, degenerative diseases and toxic loading in comparison with opposite groups ($p < 0,05$), what contributes to clarify the length and causes of EI in VHA patients.

Keywords: viral hepatitis A, integral estimation, endogenic intoxication, somatic diseases, diagnosis, prognosis

В последнее десятилетие наблюдаются существенные изменения характера течения вирусного гепатита А (ВГА), в частности, увеличение доли нетипичных, тяжелых форм и даже регистрация фулминантных случаев [5, 6]. С другой стороны, за внешним однообразием клинических проявлений, нередко стертым течением ВГА, порой стоит неблагоприятное качество болезни, неопределенность исходов, что делает оценку внешних симптомов недостаточной для решения практических задач. При общем низком уровне здоровья современного человека острые вирусные гепатиты

развиваются уже на фоне сочетанной соматической патологии, сопряженной с эндогенной интоксикацией (ЭИ) на уровне внеклеточного матрикса и клеток [3, 4, 7]. Это предполагает системные нарушения саморегуляции, реактивности организма и иммунитета в целом и имеет прямое отношение к формированию варианта и исхода инфекционного заболевания [2]. С этих позиций актуальна научная задача поиска принципиально новой системы интегральной клинической оценки ЭИ как главного критерия клинического диагноза, что послужит раннему прогнозированию и оценке

степени тяжести ВГА, а также формированию основ терапии, рассчитанной на долгосрочный благоприятный прогноз в отношении здоровья человека в целом.

Цель исследования – изучить взаимосвязь выраженности эндогенной интоксикации при вирусном гепатите А с тяжестью болезни и наличием исходной соматической патологии.

Материал и методы исследования

В исследование включены 104 больных желтушной формой ВГА, из них 58 женщин и 46 мужчин в возрасте от 16 до 55 лет (средний возраст $27,4 \pm 0,9$ лет). Диагноз ВГА у всех больных был подтвержден выявлением IgM к HAV методом ИФА. У 80 пациентов диагностирована среднетяжелая форма ВГА, у 24 – тяжелая форма ВГА.

С целью выявления причин ЭИ и возможностей раннего прогнозирования тяжести ВГА была использована интегральная клиническая оценка ЭИ, которая предполагала детальное изучение клинических симптомов острой фазы и стандартных биохимических показателей функционального состояния печени в сопоставлении с частотой, хронологией и характером определенных видов исходной соматической патологии:

- 1) острых инфекционных заболеваний (ОИЗ);
- 2) хронических воспалительных заболеваний (ХВЗ), обусловленных активацией эндогенных инфекций;
- 3) заболеваний пищеварительной системы, являющейся ключевой системой дезинтоксикации и иммунитета;
- 4) хронических заболеваний (ХЗ) дегенеративного характера (с выраженными атрофическими, склеротическими и опухолевыми процессами);
- 5) длительных токсических воздействий на организм (алкоголизм, наркомания).

Принятая система клинического анализа была дополнена определением интегральных биохимических показателей ЭИ в сопоставлении с клиническими фактами: тяжестью болезни, периодами ВГА и определенными видами исходной соматической патологии. Для оценки уровня ЭИ определяли в сыворотке крови содержание гидрофильного токсичного продукта перекисного окисления липидов – мало-

нового диальдегида (МДА) по методике Н.Esterbauer (1976). Для оценки функциональной способности альбумина к связыванию гидрофобных токсинов определяли эффективную концентрацию альбумина (ЭКА) флюоресцентным методом на флюориметре «Hitachi MPF-4» с использованием набора реактивов «Альбумин-Зонд» (Москва). По соотношению ЭКА и общей концентрации альбумина определяли резерв связывания альбумина (РСА) – удельный показатель, отражающий долю свободных центров альбумина [1].

Исследования МДА, ЭКА, РСА проводились в динамике острой фазы: 1-е исследование – в период разгара болезни (при поступлении в стационар, на 2–4 день желтушного периода), 2-е – через 8–10 дней (в периоде угасания клинических проявлений), 3-е – еще через 8–10 дней (в периоде ранней реконвалесценции). Группу контроля составили 20 клинически здоровых лиц в возрасте от 22 до 56 лет, у которых не выявлялись маркеры вирусных гепатитов А, В и С.

Статистическая обработка данных проводилась с применением прикладной программы STATISTICA-5,5 с определением достоверности различий по критериям Манна-Уитни и χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинических проявлений в преджелтушном периоде и разгаре ВГА выявил их значительное сходство при среднетяжелом и тяжелом течении. Достоверная разница между подгруппами среднетяжелого и тяжелого ВГА была лишь в частоте анорексии (33,3% против 54,2%), интенсивности и продолжительности желтухи ($17,7 \pm 1,0$ дней против $12,87 \pm 0,5$ дней), а также продолжительности слабости и снижения аппетита на фоне желтухи ($6,57 \pm 0,4$ против $9,37 \pm 0,9$ дней и $4,97 \pm 0,6$ против $8,57 \pm 0,7$ дней). При тяжелом ВГА средние значения показателей функциональных проб печени – аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, общего и прямого билирубина – были достоверно выше, а альбумина и протромбинового индекса – достоверно ниже в периоде разгара болезни (табл. 1).

Таблица 1

Средние значения стандартных биохимических показателей при среднетяжелом и тяжелом ВГА ($M \pm m$)

Показатели	Референсные значения	Среднетяжелый ВГА ($n = 80$)	Тяжелый ВГА ($n = 24$)
Билирубин общий, мкм/л	4,0–25,7	$118,6 \pm 11,4$	$162,2 \pm 15,9^{**}$
Билирубин прямой, мкм/л	0,0–5,1	$78,0 \pm 4,0$	$122,0 \pm 11,5^{**}$
Аланинаминотрансфераза, ед./л	9,0–43,0	$1994,5 \pm 97,1$	$3566,7 \pm 300,2^{**}$
Аспаргатаминотрансфераза, ед./л	10,0–34,0	$1098,2 \pm 86,2$	$2517,2 \pm 331,7^*$
Тимоловая проба, ед.	0,1–4,0	$15,0 \pm 1,2$	$14,7 \pm 10,0$
Щелочная фосфатаза, ед./л	70,0–270,0	$491,1 \pm 21,0$	$440,5 \pm 30,8$
Гаммаглутамилтранспептидаза, ед./л	7,0–50,0	$281,6 \pm 20,3$	$190,7 \pm 18,7^*$
Протромбиновый индекс, %	85,0–110,0	$81,9 \pm 2,0$	$72,4 \pm 2,1^{**}$
Общий белок, г/л	65,0–85,0	$76,3 \pm 0,7$	$78,2 \pm 0,6$
Альбумин, г/л	35,0–50,0	$42,1 \pm 0,7$	$39,3 \pm 0,6^*$

Примечание. * – достоверность различий между подгруппами $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

При анализе биохимических показателей ЭИ было выявлено, что уровень МДА в периоде разгара ВГА был повышен в целом по группе у всех пациентов и варьировал в примерно одинаковых интервалах при среднетяжелом течении (от 4,1 до 13,1 ммоль/л) и при тяжелом (от 3,9 до 13,5 ммоль/л), в группе контроля от 1,4 до 3,8 ммоль/л. В динамике болезни уровень

МДА оставался в большинстве случаев выше нормы независимо от тяжести вплоть до периода ранней реконвалесценции, при этом его средний уровень достоверно отличался от группы контроля во все периоды болезни. Достоверных отличий между средними значениями МДА при всех 3-х исследованиях в зависимости от тяжести ВГА не наблюдалось (табл. 2).

Таблица 2

Биохимические показатели эндогенной интоксикации в динамике заболевания с учетом степени тяжести ВГА ($M \pm m$)

Группы исследованных	Показатели	1-е исследование	2-е исследование	3-е исследование
Группа контроля ($n = 20$)	МДА (ммоль/л)	$2,8 \pm 0,2$	-	-
	ЭКА (г/л)	$44,3 \pm 1,6$	-	-
	РСА (усл.ед.)	$0,89 \pm 0,02$	-	-
Больные ВГА ($n = 104$)	МДА	$7,9 \pm 0,2^{**}$	$6,3 \pm 0,2^{**}$	$5,4 \pm 0,2^*$
	ЭКА	$36,9 \pm 0,6^{**}$	$38,6 \pm 0,6^*$	$40,7 \pm 0,6^*$
	РСА	$0,83 \pm 0,01^*$	$0,84 \pm 0,01^*$	$0,85 \pm 0,01^*$
Тяжелый ВГА ($n = 20$)	МДА	$8,1 \pm 0,4$	$6,6 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,6$
	ЭКА	$34,9 \pm 0,7^*$	$37,2 \pm 1,0$	$35,4 \pm 1,1^*$
	РСА	$0,81 \pm 0,01^*$	$0,81 \pm 0,02^*$	$0,78 \pm 0,02^*$
Среднетяжелый ВГА ($n = 80$)	МДА	$7,9 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,3$
	ЭКА	$37,3 \pm 0,5$	$38,9 \pm 0,6$	$40,9 \pm 0,8$
	РСА	$0,85 \pm 0,01$	$0,86 \pm 0,01$	$0,87 \pm 0,01$

Примечание. * – достоверность различий между подгруппами $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

В отличие от МДА, показатель ЭКА, характеризующий загруженность молекулы альбумина токсичными лигандами, в периоде разгара ВГА был снижен только у 41,3% больных и варьировал в целом по группе от 22,5 до 56 г/л (в группе контроля от 35 до 51 г/л). При тяжелом ВГА по сравнению со среднетяжелым средние показатели ЭКА были достоверно ниже в периодах разгара и ранней реконвалесценции (см. табл. 2), что подтверждало его значимость в прогнозировании тяжести и более точной ее оценке. В подгруппе тяжелого ВГА в периоде ранней реконвалесценции также была больше доля лиц со сниженным ЭКА (33,3% против 10,5%, $p < 0,05$).

Показатель РСА был снижен в периоде разгара ВГА еще реже (28,3%) и варьировал в целом по группе от 0,50 до 0,98 усл. ед. (в контроле – от 0,8 до 0,98 усл. ед.), но при этом средние значения РСА были достоверно ниже, чем в группе контроля, при всех 3-х исследованиях. Была выявлена диагностическая значимость показателя РСА в разграничении тяжелых и среднетяжелых форм, о чем свидетельствовало достоверное снижение средних показателей РСА при тяжелом ВГА по сравнению со среднетяжелым во все периоды болезни (см. табл. 2). К периоду ранней реконвалесценции доля лиц со сниженным РСА была также досто-

верно больше в группе тяжелого ВГА по сравнению со среднетяжелым (41,6% против 13,2%).

По результатам детального анализа частоты, хронологии и характера исходной соматической патологии у большинства больных ВГА были установлены значительные отклонения в состоянии здоровья. Так, по мере негативных изменений реактивности организма менялся характер ОИЗ: наблюдалось затяжное их течение, исчезновение лихорадки, трудности в терапии. В 30,8% случаев ОИЗ (острые риниты, фарингиты, тонзиллиты, отиты, бронхиты и др.) уже на протяжении 5 и более лет протекали без фебрильной температуры. Это часто было сопряжено с нарастанием частоты ХВЗ, обусловленных эндогенной инфекцией (хронический тонзиллит, бронхит, холецистит, пиелонефрит, аднексит и др.). Тяжелое течение ВГА у больных с ХВЗ, обусловленными эндогенными инфекциями, регистрировалось чаще, чем в группе сравнения, однако эти отличия не были достоверными. Особая глубина нарушений реактивности предполагалась у 4 больных тяжелой формой ВГА (3,8% случаев) с полным отсутствием ОИЗ на протяжении более 5 лет в сочетании с наличием ХЗ внутренних органов.

Важным дополнительным аргументом, свидетельствующим в пользу исходной не-

состоятельности дезинтоксикации организма у больных ВГА, являлась различная патология пищеварительной системы (хронические гастрит, дуоденит, холангиохолестит, панкреатит, язвенная болезнь и др.), которая наблюдалась в 64,4% случаев. При этом у 41,4% больных ВГА отмечалось поражение желчевыводящей системы (ЖВС). В 15,4% случаев патология ЖВС сочеталась с давними хроническими запорами. У этих больных тяжелая форма ВГА регистрировалась достоверно чаще по сравнению с оппозитной группой (50,0% против 22,8%).

Еще более высокой по сравнению с оппозитной группой была частота тяжелой формы ВГА у пациентов с наличием ХЗ дегенеративного характера, таких как гормонозависимая бронхиальная астма, сахарный

диабет 2 типа, эпилепсия, артериальная гипертония 3 степени, деформирующий остеоартроз суставов (63,6% против 18,3%, $p < 0,05$).

При изучении биохимических показателей ЭИ в зависимости от наличия отдельных видов соматической патологии выявлены достоверно более низкие средние показатели ЭКА и РСА у больных с наличием ХВЗ, обусловленных эндогенными инфекциями, в периодах разгара и угасания клинических проявлений по сравнению с оппозитной группой. А в подгруппе пациентов ВГА с наличием ХЗ дегенеративного характера установлены достоверно более низкие средние показатели ЭКА и РСА в период угасания клинических проявлений и достоверно более низкий средний ЭКА даже при полном их купировании (табл. 3).

Таблица 3

Динамика биохимических показателей эндогенной интоксикации при ВГА с учетом определенных видов соматической патологии ($M \pm m$)

Группы исследованных	Показатели	1-е исследование	2-е исследование	3-е исследование
С хроническими заболеваниями, обусловленными эндогенной инфекцией ($n = 49$)	МДА	$8,1 \pm 0,4$	$6,9 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,3$
	ЭКА	$35,0 \pm 0,7^*$	$36,9 \pm 0,8^*$	$40,0 \pm 1,5$
	РСА	$0,82 \pm 0,01$	$0,82 \pm 0,02$	$0,83 \pm 0,02$
Без хронических заболеваний, обусловленных эндогенной инфекцией ($n = 55$)	МДА	$8,1 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,7$
	ЭКА	$37,8 \pm 1,0$	$40,4 \pm 1,0$	$40,2 \pm 1,3$
	РСА	$0,84 \pm 0,01$	$0,85 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,01$
С дегенеративными заболеваниями ($n = 11$)	МДА	$8,2 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,7$	$7,2 \pm 0,6$
	ЭКА	$34,6 \pm 1,6$	$33,9 \pm 1,0^*$	$36,1 \pm 1,2^*$
	РСА	$0,81 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,02^*$	$0,79 \pm 0,03$
Без дегенеративных заболеваний ($n = 93$)	МДА	$8,2 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,4$
	ЭКА	$36,3 \pm 0,7$	$39,4 \pm 0,7$	$39,9 \pm 0,7$
	РСА	$0,83 \pm 0,01$	$0,84 \pm 0,01$	$0,84 \pm 0,02$
С токсическими воздействиями ($n = 9$)	МДА	$6,3 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,6$	$5,7 \pm 0,7$
	ЭКА	$34,1 \pm 0,9$	$38,3 \pm 1,0$	$33,8 \pm 0,7^*$
	РСА	$0,79 \pm 0,03$	$0,83 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,03^*$
Без токсических воздействий ($n = 95$)	МДА	$8,1 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,4$
	ЭКА	$36,9 \pm 1,0$	$38,4 \pm 1,9$	$40,2 \pm 0,9$
	РСА	$0,85 \pm 0,04$	$0,85 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,02$

Примечание. * – достоверность различий между подгруппами $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

В группе больных ВГА с токсическими воздействиями (алкоголизм, наркомания) была установлена особая динамика средних показателей ЭКА и РСА: после их повышения в периоде угасания клинических симптомов, в периоде ранней реконвалесценции они вновь снижались даже ниже исходного уровня, что предполагало истощение резервов дезинтоксикационных механизмов у этих больных, тогда как в оппозитной группе отмечалась положительная динамика ЭКА и РСА (см. табл. 3).

Заключение

Таким образом, исследование лабораторных показателей ЭИ при ВГА, проведенное в новом клиническом аспекте, показало их диагностическую значимость для оценки уровня ЭИ и функционального состояния резервов дезинтоксикации, для выяснения причин формирования и длительного сохранения ЭИ. Так, с одной стороны, у больных ВГА выявлялись высокий уровень ЭИ и снижение резервов дезинтоксикационных механизмов вплоть до периода

ранней реконвалесценции, что подтверждалось повышением содержания в сыворотке крови МДА и снижением показателей связывающей способности альбумина, более выраженные при тяжелой форме болезни. С другой стороны, прослеживалась связь различных видов соматической патологии как с тяжестью течения ВГА, так и с изменениями биохимических показателей ЭИ. Полученные результаты научного исследования служат основанием для применения принципиально новой терапии, рассчитанной на саморегуляцию и разрешение ЭИ. Это предполагает получение кардинально более высокого лечебного эффекта не столько в быстром купировании симптомов острой фазы, сколько в содействии профилактики и исцелению хронических болезней, повышению здоровья в целом.

Список литературы

1. Добрецов Г.Е., Миллер Ю.И. Молекулярные основы флуоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 5. – С. 20–23.
2. Хайне Х. Учебник биологической медицины. – М.: Арнебия, 2008. – 244 с.
3. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М., Губарева Е.А. Вирусный гепатит А у взрослых на современном этапе // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 28–31.
4. Carrion A.F., Martin P. Viral Hepatitis in the Elderly // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 5. – P. 691–697.
5. Hussain Z., Husain S.A., Almajhdi F.N., Kar P. Immunological and molecular epidemiological characteristics of acute and fulminant viral hepatitis A // Virol. J. – 2011. – № 8. – P. 254.

6. Jung Y.K., Kim J.S. Epidemiology and clinical features of acute hepatitis A: from the domestic perspective // Korean J. Hepatol. – 2009. – Vol. 15, №4. – P. 438–445.

7. Kim J.I., Kim Y.S., Jung Y.K. et al. Factors influencing the severity of acute viral hepatitis A // Korean J. Hepatol. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 295–300.

References

1. Dobretsov G.E., Miller Yu.I. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1994. no 5. pp. 20–23.
2. Khaine H. *Uchebnik biologicheskoy meditsiny* [Textbook of biological medicine]. Moscow, Arnebiya, 2008. 244 p.
3. Khokhlova N.I., Tolokonskaya N.P., Lapitskaya N.M., Gubareva E.A. *Infektsionnye bolezni*. 2006. no. 4. pp. 28–31.
4. Carrion A.F., Martin P. *Am. J. Gastroenterol.* 2012. no 5. pp. 691–697.
5. Hussain Z., Husain S.A., Almajhdi F.N., Kar P. *Virol. J.* 2011. no 8. pp. 254.
6. Jung Y.K., Kim J.S. *Korean J. Hepatol.* 2009. no 4. pp. 438–445.
7. Kim J.I. Kim Y.S., Jung Y.K. et al. *Korean J. Hepatol.* 2010. no 3. pp. 295–300.

Рецензенты:

Горчаков В.Н., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией функциональной морфологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Гуляева Л.Ф., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза ФГБУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 06.07.2012.