

На правах рукописи

БОРОДИНА Жанна Ивановна

**НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С
ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

14.01.09 – Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

МАЛЕЕВ Виктор Васильевич

Официальные оппоненты:

ВАЛИШИН Дамир Асхатович – доктор медицинских наук, профессор, *заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

ПАВЕЛКИНА Вера Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, *заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева»*

Ведущая организация – *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации*

Защита состоится «___» _____ 2018г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а) и на сайте института: www.crie.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) распространена по всему миру. Удмуртская Республика является активным природным очагом ГЛПС. В 2017г. заболеваемость достигла 147 на 100 тысяч населения, превышая средний показатель по Российской Федерации больше чем в 15 раз; было зарегистрировано более 2000 случаев ГЛПС, из них – 8 с летальным исходом (2,5%).

Основной причиной смерти больных ГЛПС является рефрактерный к терапии инфекционно-токсический шок (89%) [Малинин О.В. 2007]. Развитие интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом является одним из наиболее выраженных клинических проявлений этого заболевания и нередко служит показанием для проведения интенсивной терапии и применения методов экстракорпоральной детоксикации организма [Рабинович В.И. 2002, Малинин О.В. 2007].

Степень разработанности темы исследования

По настоящее время остается не изученной роль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в развитии интоксикации у больных ГЛПС. Поражение ЖКТ при ГЛПС характеризуется развитием функциональной непроходимости кишечника, что в сочетании с повышенной проницаемостью сосудов микроциркуляторного русла приводит к нарушению целостности кишечного барьера и является патогенетической основой увеличения энтерогематической циркуляции эндогенных токсинов кишечного происхождения. Индикан и паракрезол известны как вазо- и нефротоксичные кишечные метаболиты, трудно удаляемые при использовании гемодиализа [Сивков А.В. 2014, Itoh Y 2013].

Учитывая необходимость проведения дезинтоксикационной терапии ГЛПС, в условии ограниченного введения жидкости, наиболее приемлемым представляется применение мониторингового толстокишечного сорбционного диализа (МТСД). Этот метод позволяет введение большого объема

диализирующего раствора с одновременной аспирацией кишечного содержимого, чем достигается максимальное вымывание кишечных токсинов, без задержки жидкости в организме [Михайлович В.А. 1995]. Вероятность лечебного эффекта МТСД послужила основанием для разработки способа применения этого метода в терапии больных ГЛПС. Метод МТСД имеет существенные преимущества, по сравнению с использованием процедуры гемодиализа. МТСД является не инвазивным способом детоксикации, экономически более выгодным, не требует транспортировки больного в специализированное отделение и введения антикоагулянтов, предупреждает попадание в кровь кишечных метаболитов обладающих свойствами эндогенных токсинов и сложно удаляемых при проведении гемодиализа.

Таким образом, участие токсинов кишечного происхождения в развитии интоксикации у больных ГЛПС требует изучения, а применение в терапии патогенетически обоснованного дополнительного метода детоксикации, на сегодня является актуальной научно-практической задачей.

Цель исследования

Оптимизация прогнозирования течения и комплексной терапии ГЛПС путем выявления неизвестных ранее клинико-патогенетических особенностей интоксикации.

Задачи исследования

1. Разработать способ количественной оценки клинических проявлений интоксикации у больных ГЛПС.
2. Определить информативность лабораторных маркеров интоксикации при ГЛПС - гематологических индексов интоксикации, молекул средней массы (МСМ), веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ), осмолярности крови.
3. Определить влияние токсинов кишечного происхождения на развитие интоксикации и прогноз заболевания у больных ГЛПС.

4. Определить значение гемореологических нарушений и уровня цитокинов в развитии интоксикации у больных ГЛПС.

5. Оценить эффективность мониторингового толстокишечного сорбционного диализа в терапии ГЛПС.

Научная новизна

Результаты исследования позволили установить новые, неизвестные ранее, звенья патогенеза в развитии интоксикации у больных ГЛПС. Впервые установлена определяющая роль токсинов кишечного происхождения, веществ низкой и средней молекулярной массы в патогенезе интоксикации при ГЛПС. Показано, что осмотически активные токсины сыворотки крови являются составной частью синдрома интоксикации при ГЛПС.

Предложен новый способ количественной оценки клинических проявлений интоксикации.

Дано теоретическое обоснование эффективности использования метода МТСД в терапии ГЛПС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обосновано участие кишечных токсинов в развитии интоксикации у больных ГЛПС.

Рекомендовано определение содержания кишечных токсинов в крови, осмолярности сыворотки крови, веществ низкой и средней молекулярной массы для оценки тяжести течения и прогнозирования исхода ГЛПС.

Предложено использование МТСД как метода патогенетической терапии ГЛПС.

Методология и методы исследования

Методологической основой для выполнения исследования послужил анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов, посвященный изучению интоксикации при ГЛПС, с последующей формулировкой цели и задач. В качестве объекта исследования выступили больные ГЛПС, поступившие из активного природного очага. Были изучены клинико-патогенетические особенности интоксикации у больных с использованием

современных клинических и лабораторно-инструментальных методов диагностики. Полученные результаты, систематизированы, подвергнуты статистической обработке с применением параметрических и непараметрических методов, изложены в разделе собственных исследований. Математическая обработка данных проводилась с применением современных программных пакетов математико–статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Балльная оценка интоксикации характеризует тяжесть течения ГЛПС.
2. Токсины желудочно-кишечного тракта участвуют в развитии интоксикации у больных ГЛПС. Уровень кишечных токсинов зависит от степени тяжести, выраженности диспепсических проявлений и клинико-лабораторных показателей интоксикации.
3. Показатели осмолярности крови и мочи, гематологических индексов интоксикации, ВН и СММ эритроцитов, плазмы и мочи связаны с клиническими проявлениями интоксикации и зависят от периода и степени тяжести ГЛПС.
4. Гемореологические нарушения и уровень цитокинов у больных ГЛПС влияют на развитие интоксикации.
5. Применение метода МТСД у больных ГЛПС уменьшает клинико-лабораторные проявления интоксикации, улучшает прогноз заболевания и эффективность стандартной терапии.

Степень достоверности и апробация работы

В исследование включены 206 больных ГЛПС, поступавшие в ранние сроки заболевания, без сопутствующей хронической патологии почек, сердца и сосудов. Диагноз у всех больных подтвержден серологически. Применялись современные методы исследования, обработки данных и статистического анализа. Достоверность разницы полученных результатов оценивалась с помощью критерия Стьюдента при $t \geq 1,96$ и непараметрического критерия χ^2 , связь между явлениями оценивали методом корреляционного анализа, минимальный уровень значимости принимали при

$p < 0,05$. В исследовании использовалась контрольная группа, в состав которой вошли здоровые добровольцы.

Материалы диссертации изложены на 7 Российском съезде инфекционистов (Н.Новгород, 2006г); 9, 10 Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2017, 2018 гг.). Апробация работы проведена 20.11.2015г. на совместном заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, кафедры детских инфекций, кафедры микробиологии и вирусологии, кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ГБОУ ВО «Ижевской государственной медицинской академии» МЗ РФ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личное участие автора в исследовании выразилось в самостоятельном информационном поиске, анализе литературных данных, в определении цели и задач исследования, выборе методов его выполнения, организации и проведении клинического обследования, анализе данных лабораторного и инструментального исследования, анализе результатов проведенного лечения больных, статистической обработке и оценке полученных материалов, обобщении результатов, формулировке выводов и оформлении диссертации. Диссертанту принадлежит основная роль в подготовке научных публикаций, подготовленных в соавторстве.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.09 – инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1,2,3,4.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 163 страницах, содержит 22 рисунка, 44 таблицы, 3 клинических примера. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, глав посвященных результатам

собственных исследований, заключения, а так же выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика больных и методы исследования

Исследование выполнено в период с 2000г по 2016г на базе Республиканской клинической инфекционной больницы г. Ижевска. В работе представлены результаты проспективного клинического наблюдения за 206 больными типичной формой ГЛПС, поступившими из активного природного очага, диагноз у всех имел серологическое подтверждение (РНИФ, ИФА). Критериями исключения из исследования являлись: продолжительность заболевания более 5 дней, наличие сопутствующей хронической патологии желудочно-кишечного тракта и почек, возраст старше 60 лет. У 25 больных наблюдалось легкое течение, у 97 - среднетяжелое и 84 – тяжелое течение заболевания, мужчины составили 172 человека (83,5%).

Наряду с комплексным клиническим обследованием больных ГЛПС использовали оригинальную методику количественной оценки клинических проявлений интоксикации. Каждый клинический симптом интоксикации оценивали по степени выраженности от 0 – до 3 баллов. Сумма баллов всех симптомов интоксикации отражала общий клинический показатель интоксикации (ОКПИ) у конкретного больного. ОКПИ включал клинический балл диспепсии (КБД) – сумма баллов симптомов диспепсии, а так же клинический балл интоксикации (КБИ) - сумма баллов симптомов общей интоксикации. В зависимости от значений клинических баллов интоксикации больных распределили на 3 группы – с незначительными, умеренными и выраженными проявлениями ОКПИ, КБИ и КБД.

Всем пациентам было проведено общепринятое лабораторное исследование согласно стандарту оказания медицинской помощи при ГЛПС.

Определяли лабораторные маркеры эндогенной интоксикации. Уровень веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) в плазме, моче

и эритроцитах по методу М.Я.Малаховой (1999). Содержание осмотически активных метаболитов в сыворотке крови и моче, используя аппаратный (аппарат «Миллиосмометр-криоскоп термоэлектрический – МТ-4») и расчетный метод (формула Дорварта-Мансберга), вычисляли дискриминанту осмолярности - Досм (1999). Исследовали концентрацию в крови токсинов кишечного происхождения: индикана по методу Жоллес (1966), аммиака по методу Коллере (1968), проводили суммарное определение значений фенола, паракрезола и ароматических оксикислот путем проведения ксантопротеиновой реакции по методу Becher (1966).

Оценивали цитокиновый статус используя набор реактивов ЗАО «Вектор Бест» для иммуноферментного определения концентрации цитокинов ИЛ₁, ИЛ₈, ИЛ₄, ФНО, γ ИФН на аппарате ASYS DigiScan. Изучали состояние микроциркуляции методом биоконъюнктивной микроскопии при помощи щелевой лампы ЩО-01 (Россия) по методике В.С.Волкова (1986). Проанализировали данные фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) проведенной на догоспитальном этапе, а так же данные аутопсии с изучением макроскопических и гистологических изменений слизистой желудочно-кишечного тракта у больных ГЛПС.

В качестве дополнительного метода патогенетической терапии у 69 больных ГЛПС применяли в разгар заболевания мониторный толстокишечный сорбционный диализ (МТСД) (1995) с использованием аппарата мониторинга очищения кишечника – АМОК-2М.

Статистические методы исследования. Использовали пакет прилагаемых к Microsoft Windows XP программ - Microsoft Office Excel. Статистическую обработку и анализ результатов производили с помощью лицензированных программ «Statistica 6,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определяли уровень клинических показателей интоксикации. Выяснили, что уровень ОКПИ в начальный период характеризуется в большей степени КБИ, а в период олиго-анурии определяющее значение приобретает КБД. Определение ОКПИ в полной мере характеризует выраженность клинических проявлений интоксикации у больных ГЛПС. Выявили прямую сильную связь между значениями КБД и КБИ ($r=0,76^*$). Уровень ОКПИ отражает степень тяжести течения заболевания.

В крови у больных ГЛПС повышалось содержание кишечных токсинов. Выявили увеличение концентрации индикана, аммиака и ксантопротеиновых единиц (КЕ), найдена зависимость этих показателей от степени тяжести и периода заболевания (таблица 1).

Таблица 1.

Уровень токсинов кишечника в зависимости от степени тяжести и периода ГЛПС ($M \pm \sigma$)

Кишечные токсины	Контроль	Степень тяжести								
		легкая			средняя			тяжелая		
		разгар	поли	рек	разгар	поли	рек	разгар	поли	рек
Индикан мкмоль/л	0,88 $\pm 0,02$	1,85 [•] $\pm 0,33$	1,44 $\pm 0,29$	0,98 $\pm 0,18$	3,53 [*] $\pm 0,20$	1,61 $\pm 0,19$	0,93 $\pm 0,04$	5,15 [*] $\pm 0,31$	2,53 [*] $\pm 0,30$	1,78 [*] $\pm 0,28$
Аммиак мкмоль/л	38,7 $\pm 0,43$	37,16 $\pm 1,08$	–	–	44,5 [*] $\pm 1,59$	35,03 $\pm 1,2$	34,6 $\pm 0,9$	46,2 [*] $\pm 2,25$	39,3 [*] $\pm 1,26$	–
КЕ условные ед.	0,087 $\pm 0,002$	0,166 [•] $\pm 0,019$	0,144 [•] $\pm 0,029$	–	0,28 [*] $\pm 0,013$	0,161 $\pm 0,015$	0,119 $\pm 0,01$	0,325 $\pm 0,01$	0,167 $\pm 0,014$	0,126 $\pm 0,008$

Примечание: [•] - достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), ^{*} - достоверное отличие от легкого течения ($p < 0,05$), ^{**} - достоверное отличие от средней тяжести ($p < 0,05$).

В разгар заболевания происходило увеличение концентрации индикана и КЕ при легком течении соответственно в 2,0 и 1,9 раза, среднетяжелом в 4,0 и 3,2 раза, при тяжелом в 5,9 и 3,7 раза. Значения аммиака были увеличены при среднетяжелом и тяжелом течении в 1,2 раза. Выявили положительную связь значений КБД с уровнем КЕ ($r=0,72$), индикана ($r=0,68$) и аммиака ($r=0,38$), а так же положительную связь средней силы значений КБИ с уровнем индикана ($r=0,51$), аммиака ($r=0,60$), КЕ ($r=0,68$). Обнаружена

прямая сильная корреляционная связь длительности задержки стула с уровнем аммиака ($r=0,72$) и КЕ ($r=0,73$). Выявлена прямая средней силы связь выраженности таких симптомов интоксикации как слабость, адинамия, головная боль, тахикардия, плохой аппетит, тошнота, рвота, вздутие живота и значениями шокового индекса с уровнем индикана, аммиака и КЕ. Нарастание значений ВН и СММ_{пл} коррелирует с увеличением содержания индикана ($r=0,52$), аммиака ($r=0,59$), КЕ ($r=0,65$) в крови, при этом связь уровня ВН и СММ_{эр} и ВН и СММ_{мочи} с концентрации кишечных токсинов слабая. Очевидно, кишечные токсины накапливаются у больных ГЛПС в сыворотке крови, не образуют связи с гликокаликсом эритроцитов и не выводятся с мочой в результате развивающейся ОПН. Выявлена положительная связь уровня индикана, аммиака и КЕ с концентрацией мочевины ($r=0,77$, $r=0,76$ и $r=0,71$) и креатинина ($r=0,71$, $r=0,41$ и $r=0,70$), что предполагает общие механизмы образования и выведения этих веществ.

Содержание биохимического маркера эндогенной интоксикации - ВН и СММ в различных средах организма зависит от периода и степени тяжести ГЛПС (таблица 2).

Таблица 2.

Динамика веществ низкой и средней молекулярной массы у больных ГЛПС в зависимости от степени тяжести и периода заболевания (M±σ)

показатель	Конт роль	Степень тяжести					
		легкая		средняя		тяжелая	
		разгар	полиурия	разгар	полиурия	разгар	полиурия
ВНиСММ _{пл} (у.е.)	13,6± 0,26	14,9• ±0,53	12,6±0,58	29,3* ±3,5	21,8±2,0*	46,6** ±4,7	21,8±3,4*
ВНиСММ _{эр} (у.е.)	21,7± 0,24	22,4 ±0,69	21,2±0,70	28,2* ±2,0	29,2±1,02 *	34,6** ±1,3	35,6±1,71 **
ВНиСММ _м (у.е.)	34,5± 0,40	34,1 ±0,41	33,8±0,57	18,9* ±3,06	12,7±3,02 *	20,3* ±2,5	13,1±2,32 *
Катаболич. пул плазмы (у.е.)	3,38± 0,08	3,78• ±0,16	2,79•±0,13	11,5* ±2,3	6,86±1,0*	18,9** ±2,6	7,2±1,41*
ОКПИ баллы	0	8,86• ±0,89	2,1• ±0,43	17,4*± 0,51	5,17* ±0,39	21,8** ±0,5	6,13* ±0,47

Примечание: • - достоверное отличие от контроля, * - достоверное отличие от легкого течения ($p<0,05$), ** - достоверное отличие от средней тяжести ($p<0,05$).

Клинические проявления интоксикации (ОКПИ) в большей степени зависели от значений ВН и СММ_{пл}. Увеличение концентрации ВН и СММ_{пл} происходило преимущественно за счет катаболического пула. Максимальная концентрация ВН и СММ_{эр} наблюдалась в период полиурии, что соответствовало уменьшению клинических проявлений интоксикации (ОКПИ). Очевидно, ВН и СММ связанные с гликокаликсом эритроцитов, утрачивают свойства эндогенных токсинов, и циркулируют в организме, не вызывая клинических проявлений интоксикации. Уменьшение экскреции ВН и СММ с мочой наиболее выражено в период полиурии и реконвалесценции, что соответствует угасанию симптомов интоксикации. Вероятно, определяющая роль в развитии интоксикации принадлежит не нарушению экскреции ВН и СММ с мочой, а усилению образования эндогенных токсинов в результате повышенного катаболизма. Существует положительная связь средней силы значений ОКПИ с уровнем катаболического пула плазмы ($r=0,41$), ВН и СММ_{пл} ($r=0,43$) и слабая связь с ВН и СММ_{эр}, что еще раз подтверждает определяющую роль токсинов плазмы в развитии интоксикации у больных ГЛПС.

Таким образом, клинические проявления эндотоксикоза у больных ГЛПС зависят в большей степени от интенсивности образования токсических метаболитов в организме, массивности поступления их из кишечника в кровь, а так же от эффективности работы систем детоксикации (образование соединений с гликокаликсом эритроцитов, экскреция в просвет ЖКТ и др.) и в меньшей степени от нарушения выведения с мочой.

При изучении роли осмотических показателей крови и мочи в реализации патогенетических механизмов интоксикации, установлено, что расчетная осмолярность (Росм) крови, не отражает истинные значения осмолярности у больных ГЛПС. Потеря информативности Росм связана с развивающейся гипонатриемией и накоплением осмотически активных метаболитов, не учитываемых расчетной формулой. В сложившихся условиях, аппаратное определение осмолярности (Аосм) сыворотки крови

приобретает большое значение, а Досм отражает накопление осмотически активных токсических метаболитов и зависит от периода и степени тяжести заболевания. Результаты исследования осмотических показателей представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Значения показателей осмолярности в зависимости от степени тяжести и периода ГЛПС (M±σ)

Показатель	Контроль	Степень тяжести					
		Легкая (23чел.)		Средняя (50чел.)		Тяжелая (51чел.)	
		разгар	полиурия	разгар	полиур	разгар	полиур
Росм мосм/кг	284,3 ±1,1	283,8 ± 5,2	284,4 ±2,9	272,4* ±1,6	282,4 ±1,0	261,8 ±1,7**	279,5 ±1,2
Аосм мосм/кг	287,7 ±1,1	285,6 ± 4,1	282,5 ±3,5	288,8 ± 2,6	292,6* ±2,3	303,7 ±1,7**	294,2* ±4,0
Досм мосм/кг	2,63 ±0,54	8,5 • ± 2,3	4,4 ±2,0	18,7* ± 2,5	14,2* ±2,3	41,3** ±3,2	15,3* ±2,6
Na ⁺ ммоль/л	143,5 ±0,80	140,6 ±1,2	142,6 ±1,6	134,1* ±1,1	141,9 ±0,7	122,9 ±0,7**	136,1** ±1,0
ОКПИ	0	8,86• ±0,83	2,10• ±0,43	17,35* ±0,51	5,17* ±0,39	21,82** ±0,50	6,13* ±0,47

• - достоверное отличие от контроля (p<0,05),* - достоверное отличие от легкого течения (p<0,05),** - достоверное отличие от среднетяжелого течения (p<0,05)

Росм уменьшается в разгар заболевания, зависит от тяжести заболевания и имеет отрицательную средней силы связь с ОКПИ (r= -0,36), Аосм увеличивается в разгар тяжелого течения и имеет положительную связь с ОКПИ (r=0,60). Значения Досм у больных ГЛПС увеличиваются в разгар заболевания при легком течении в 3,2 раза, среднетяжелом в 7,2 раза и при тяжелом в 15,8 раз. Существует положительная связь значений Досм и концентрации ВН и СММ_{пл} (r=0,35), ВН и СММ_{эп} (r=0,81), а так же отрицательная связь со значениями осмолярности мочи. Очевидно, осмотически активные метаболиты входят в состав ВН и СММ, образуют связь с гликокаликсом эритроцитов и не выводятся с мочой в связи с развивающейся ОПН. Выявлена сильная положительная связь значений Досм и уровня ОКПИ (r=0,78), особенно его диспепсической составляющей. Участие осмотически активных веществ в развитии интоксикации подтверждается наличием положительной сильной связи уровня Досм и

выраженности диареи ($r=0,73$), средней силы уровня Досм и длительности задержки стула ($r=0,64$). Учитывая циркуляцию токсинов между кишечником и кровью, а так же в обратном направлении, роль ЖКТ в развитии интоксикации можно рассматривать двояко. С одной стороны, как систему детоксикации - экскреция осмотически активных веществ в просвет кишечника с развитием диареи; с другой стороны - как источник поступления в кровь осмотически активных веществ при парезе кишечника. Роль кишечника, как донатора эндогенных токсинов, подтверждается наличием положительной связи средней силы выраженности функциональной непроходимости кишечника с уровнем кишечных токсинов (индикан - $r=0,58$, аммиак - $r=0,69$, КЕ - $r=0,66$) и ВН и СММ ($r=0,54$) в сыворотке крови. В ходе работы выяснили наличие положительной связи средней силы Досм с уровнем индикана и ксанопротеиновых единиц. Очевидно, исследованные кишечные токсины обладают осмотической активностью и входят в состав средних молекул.

Отдельный интерес представляет гипонатриемия. Уровень натрия в сыворотке крови не имеет, казалось бы, прямого отношения к интоксикации. Однако, последние исследования указывают на то, что под действием повреждающего фактора (вирус ГЛПС, цитокины, продукты ПОЛ, гипоксия и др.) изменяется трансмембранный транспорт натрия из клетки с развитием гипонатриемии и водно-электролитных нарушений (клеточная и тканевая гипергидротация и гемоконцентрация), приводящих к нарушению микроциркуляции и парезу кишечника. Значения гипонатриемии имеют достоверные отличия в зависимости от уровня ОКПИ (при незначительном ОКПИ - $138,4 \pm 1,95$ ммоль/л, умеренном ОКПИ - $131,0 \pm 1,33$ ммоль/л, выраженном ОКПИ - $124,8 \pm 0,94$ ммоль/л). Таким образом, уровень гипонатриемии может рассматриваться как показатель, определяющий выраженность клинических проявлений интоксикации.

Известно, что состояние сосудов конъюнктивы отражает общее состояние сосудов в целом у больных ГЛПС и может быть экстраполировано

на слизистую ЖКТ. В ходе работы были измерены конъюнктивальные индексы. У больных ГЛПС обнаружены внесосудистые изменения (отек и кровоизлияния); внутрисосудистые нарушения (замедление кровотока, стаз эритроцитов, поля запустения); изменения сосудистой стенки (нарушение артериоло-венулярного соотношения, извитость и неравномерность калибра сосудов). Обнаруженные изменения зависели от степени тяжести и периода заболевания. Выявлена сильная положительная связь значений общего конъюнктивального индекса (ОКИ) с уровнем Досм ($r=0,83$), индиканом ($r=0,73$), КЕ ($r=0,80$), мочевиной ($r=0,72$) и креатинином ($r=0,72$), уровнем клинических баллов интоксикации – ОКПИ ($r=0,80$), КБД ($r=0,84$); выраженностью симптомов динамической кишечной непроходимости (вздутия живота ($r=0,73$), задержки стула ($r=0,78$)). Таким образом, нарушения микроциркуляции сопровождаются накоплением осмотически активных веществ в крови, повышением циркуляции кишечных токсинов в крови, развитием азотемии и усилением клинических проявлений интоксикации, особенно ее диспепсической составляющей.

Выявленные изменения конъюнктивы согласуются с патоморфологической картиной слизистой ЖКТ, полученной при фиброгастродуоденоскопии и аутопсии. Для всех отделов пищеварительного тракта характерны микроскопические изменения в виде периваскулярного отека, кровоизлияний, внутрисосудистого стаза и лимфоцитарной инфильтрации слизистой. Выраженные деструктивные изменения, выявляемые при осмотре слизистой, выявлены в верхних отделах ЖКТ, что очевидно связано с особенностями кровоснабжения слизистой, а так же с воздействием на слизистую дополнительных повреждающих факторов - кислое содержимое желудка, пищеварительные ферменты, уремические токсины. В слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки обнаруживались эрозии, язвы и кровоизлияния. Слизистая толстого кишечника претерпевала меньшие изменения, выявляемые только гистологически. Таким образом, клинические проявления интоксикации

связаны с выраженностью вне-, внутрисосудистых изменений и нарушений сосудистой стенки. Изменения микроциркуляции в стенке кишечника сопровождаются повышением проницаемости кишечного барьера (повышение в крови уровня кишечных токсинов), парезом кишечника (вздутие живота, задержка стула) и соответственно повышением внутрибрюшного давления, что, в свою очередь, нарушает кровообращение органов брюшной полости, ренальный кровоток, особенно на фоне гипотонии, характерной для больных ГЛПС. Функциональная непроходимость кишечника создает условия для транслокации микробной флоры, что сопровождается изменением переваривания углеводов и белков, чрезмерным газо- и токсинообразованием и длительной экспозицией содержимого в кишечнике. Наличие функциональной непроходимости и отсутствие деструктивных изменений слизистой толстого кишечника делает патогенетически обоснованным применение мониторингового толстокишечного сорбционного диализа в лечении больных ГЛПС.

Выброс цитокинов в ответ на антигенное раздражение, запускает ряд патофизиологических процессов, приводящих к развитию интоксикации. У больных ГЛПС увеличение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ₁, ИЛ₈, ФНО) и противовоспалительного цитокина (ИЛ₄) в крови зависело от периода заболевания и тяжести течения, а так же от значений ОКПИ. Выявлена положительная средней силы связь уровня ИЛ₁ со значениями ОКПИ ($r=0,57$), кишечных токсинов: индикана ($r=0,64$), КЕ ($r=0,51$), аммиака ($r=0,46$) и уровнем ВН и СММ_{пл} ($r=0,67$), Досм ($r=0,59$), мочевины сыворотки ($r=0,54$), с креатинина ($r=0,51$), а так же прямая тесная связь значений ИЛ₁ и уровня ОКИ ($r=0,81$). С уровнем ИЛ₁ связано снижение диуреза ($r= - 0,43$), количества тромбоцитов ($r= - 0,41$). Таким образом, провоспалительные цитокины увеличивают клинические проявления интоксикации, оказывают влияние на микроциркуляторное русло, приводя к повышению проницаемости сосудистой стенки и кишечного барьера, увеличению циркуляции осмотически активных токсинов, кишечных токсинов, азотистых

метаболитов в сыворотке крови, провоцируют развитие тромбоцитопении и снижение диуреза.

Ранее было показано и обосновано участие кишечных токсинов в развитии интоксикации при ГЛПС. Роль токсинов кишечного происхождения возрастает при динамической непроходимости, характерной для периода разгара ГЛПС. Происходящие патологические процессы создают предпосылки для использования в терапии ГЛПС метода мониторингового толстокишечного сорбционного диализа (МТСД). Процедура проводилась 1-2х кратно в разгар заболевания на этапе нарастания клинико-лабораторных проявлений интоксикации на 7-8 день болезни. Поводом для назначения МТСД послужило наличие признаков функциональной непроходимости кишечника, высокая азотемия, выраженная олигурия. Очищение кишечника позволяет эвакуировать кишечное содержимое с продуктами микробного метаболизма, уремические токсины, экскретированные в верхних отделах ЖКТ, и предупредить их обратное всасывание. Применение в комплексной терапии метода МТСД показало клинико-лабораторную эффективность у больных ГЛПС.

При использовании в лечении метода МТСД уменьшался ОКПИ, как за счет КБИ, так и за счет КБД, снижалось содержание ВН и СММ_{пл}, кишечных токсинов, азотистых метаболитов, осмотически активных веществ в крови. Увеличивался диурез, очевидно в связи со снижением внутрибрюшного давления и улучшением гемодинамики. Метод не имел осложнений и субъективно хорошо переносился больными. Случаев перевода на гемодиализ, при использовании в лечении МТСД, не наблюдалось. Применение сорбента во время процедуры пролонгировало дезинтоксикационный эффект МТСД. Эффективность процедуры МТСД в предупреждении перевода в ОРИТ и на гемодиализ доказана при помощи критерия χ^2 . Получили $\chi^2 = 7,5$; $p < 0,01$.

Выводы

1. Балльная оценка интоксикации отражает выраженность синдрома интоксикации и характеризует степень тяжести заболевания.
2. Наиболее информативными лабораторными показателями интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом являются: увеличение уровня веществ низкой и средней молекулярной массы, индикана и ксантопротеиновых единиц сыворотки крови, дискриминанты осмолярности и развитие гипонатриемии.
3. Кишечные токсины (индикан, аммиак, фенол, паракрезол, ароматические оксикислоты) являются важным, неизвестным ранее, компонентом в развитии интоксикации при ГЛПС. Увеличение их концентрации в сыворотке крови ведет к нарастанию клинических проявлений интоксикации, а именно – слабости, адинамии, головной боли, тахикардии, тошноты, частоты рвоты, нарушению аппетита, снижению артериального давления.
4. Под воздействием цитокинов, происходят гемореологические нарушения, сопровождающиеся повышением проницаемости кишечного барьера, что в сочетании с динамической непроходимостью кишечника у больных ГЛПС, является патогенетической основой усиления энтерогематической циркуляции кишечных токсинов, при этом возрастает их роль в токсикозе.
5. Метод мониторного толстокишечного сорбционного диализа является эффективным способом патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Этот метод позволяет механически удалять продукты микробного обмена и азотистые метаболиты из толстого кишечника, предотвращая их всасывание в кровь, а так же уменьшает внутрибрюшное давление, что сопровождается улучшением кровообращения органов брюшной полости, забрюшинного пространства и увеличением диуреза.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется использовать систему балльной оценки клинических проявлений интоксикации в оценке тяжести ГЛПС.
2. Рекомендуется определять значения дискриминанты осмолярности, уровень веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы крови, индикана, ксантопротеиновых единиц для оценки тяжести течения ГЛПС, прогнозирования исходов заболевания и определения эффективности терапии.
3. Рекомендуется использовать метод мониторингового толстокишечного сорбционного диализа в лечении среднетяжелых и тяжелых форм ГЛПС (разгар заболевания, олигоанурия более 2 суток, функциональная непроходимость кишечника, азотемия – мочевины более 15 ммоль/л, креатинин более 400 мкмоль/л).

Перспективы дальнейшей разработки темы

С учетом доказанной роли кишечных токсинов в патогенезе ГЛПС, считаем перспективным изучение эффективности использования в качестве диализирующего раствора для мониторингового толстокишечного сорбционного диализа гипертонических растворов.

Требуется дальнейшего изучения нарушения экскреторной функции почек по выведению веществ низкой и средней молекулярной массы, а также восстановление сорбционной функции гликокаликса эритроцитов на амбулаторном этапе у реконвалесцентов ГЛПС.

Считаем важным изучение эндотелиальной дисфункции под действием кишечных токсинов (индикан, паракрезол, липополисахарид гр(-) бактерий) у больных ГЛПС.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Характеристика нарушений обмена коллагена при ГЛПС / Г.А.Малинина, П.Н.Шараев, В.И.Рябов, Ж.И.Бородина, Т.М.Каменщикова // Материалы 2-й республиканской научной конференции «Актуальные проблемы природно-очаговых инфекций». Ижевск, 1998. С.- 106 -110.
2. Клинико-патогенетическое значение нейтрофильных лейкоцитов при ГЛПС / Малинина Г.А. Малинин О.В. Рябов В.И //Материалы 2-й республиканской научной конференции «Актуальные проблемы природно-очаговых инфекций». Ижевск,1998. С.-95-96.
3. Функциональная активность нейтрофилов / Ж.И.Бородина, О.В.Малинин // Труды молодых ученых. Ижевск.1999.- С.23-24.
4. Пути совершенствования диагностики и лечения природно-очаговых инфекций Удмуртии / Ю.В.Готовский, Л.В.Чернецова, В.И.Рябов, Ж.И.Бородина, Т.М.Каменщикова // Тезисы и доклады 7-й международной конференции «Теория и клинические аспекты применения адаптивной биорезонансной терапии». Москва. ИМЕДИС.-2001.-С.3-16.
5. Применение резонансно-частотной и биофункциональной диагностики при ГЛПС / Л.В.Чернецова, В.И.Рябов, Т.М.Каменщикова, Ж.И.Бородина, В.Б.Михайлов // Юбилейный сборник трудов, посвященный 10-ю факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки. Ижевск. – 2001.- С. 290-291.
6. Новые пути совершенствования диагностики, лечения и реабилитации природно-очаговых инфекций в Удмуртии / Л.В.Чернецова, В.И.Рябов, Т.М.Каменщикова, Ж.И.Бородина, В.Б.Михайлов, Н.В.Николаева // Юбилейный сборник трудов, посвященный 10-ю факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки. Ижевск. – 2001.- С. 299-302.
7. Клиническое значение показателей осмолярности крови при острой почечной недостаточности у больных ГЛПС // О.В.Малинин, Д.С.Сарксян, Ж.И.Бородина, В.Е.Гнеушев // Труды Ижевской государственной медицинской академии. Ижевск.- 2002.- С.210.

8. Клиническая характеристика стертых и атипичных форм ГЛПС / Е.В.Малых, Н.В.Николаева, Ж.И.Бородина, Д.С.Сарксян // Труды Ижевской государственной медицинской академии. Ижевск.- 2002.- С.267.

9. Информативность определения сиаловых кислот в эритроцитах для оценки гемореологических нарушений при ГЛПС / Д.С.Сарксян, О.В.Малинин, Ж.И.Бородина // Дальневосточный медицинский журнал.- Хабаровск.- 2003. -№3.- С.111.

10. Содержание в крови и мочевая экскреция веществ средней молекулярной массы у больных ГЛПС / Ж.И.Бородина, Д.С.Сарксян, О.В.Малинин // Дальневосточный медицинский журнал.- Хабаровск.- 2003. -№3.- С.94.

11. Дезинтоксикационный эффект гидроколонтерапии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ж.И.Бородина, О.В.Малинин // 7 Российский съезд инфекционистов 25-27 октября 2006г. Сборник тезисов. – С. 110.

12. Дезинтоксикационный эффект гидроколонтерапии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ж.И.Бородина, О.В.Малинин // Природно-очаговые инфекции в Удмуртской республике: сборник статей. – Ижевск: ГОУВПО «УдГУ». -2007.- С. 38-46.

13. Дезинтоксикационный эффект мониторного толстокишечного сорбционного диализа при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ж.И.Бородина, Т.Г.Поздеева, Д.С.Сарксян, Г.А.Малинина, Т.М.Каменщикова // Материалы 2 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва.- 29-31 марта 2010г. – С. 46.

14. Гематологические индексы интоксикации в характеристике интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ж.И.Бородина, Т.Г.Поздеева, Г.А.Малинина, Т.М.Каменщикова // Материалы 3 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва.- 28-30 марта 2011г. – С. 55.

15. Осмолярность крови в изучении интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ж.И.Бородина, Т.Г.Поздеева, Г.А.Малинина, Т.М.Каменщикова // Материалы 3 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва.- 28-30 марта 2011г. – С. 56.
16. Характеристика поражений печени при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Т.М.Каменщикова, Ж.И.Бородина // Материалы 3 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва.- 28-30 марта 2011г. – С. 156.
17. Роль желудочно-кишечного тракта в патогенезе геморрагической лихорадке с почечным синдромом/ Ж.И.Бородина, Т.Г.Поздеева, М.В.Петренко, Е.В.Малых, Т.М.Каменщикова // Материалы 4 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва.- 28-30 марта 2011г. – С. 66.
- 18. Клинико-морфологическое обоснование участия желудочно-кишечного тракта в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Ж.И.Бородина, О.В.Малинин, Т.М.Каменщикова, Л.А.Давыдова, М.В.Петренко, В.В.Малеев // Журнал «Инфекционные болезни». – 2017. -№4.-С.20-25.**
- 19. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в патогенезе интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ж.И. Бородина, Т.М. Каменщикова, О.В. Малинин, К.М. Манахов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017.- Том 12, № 6 (72). - С. 11-15.**

Список сокращений и пояснений

АМОК – аппарат мониторинга очищения кишечника

Аосм - аппаратная осмолярность сыворотки крови

ВН и СММ – вещества низкой и средней молекулярной массы

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Досм - дискриминанта осмолярности

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

ИФН γ – интерферон гамма

КБИ – клинический балл интоксикации

КБД – клинический балл диспепсии

КЕ – ксантопротеиновые единицы

ОКИ – общий конъюнктивальный индекс

ЛПС – липополисахарид

МТСД – мониторный толстокишечный сорбционный диализ

ОКПИ – общий клинический показатель интоксикации

ОПН – острая почечная недостаточность

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Росм - расчетная осмолярность

УР – Удмуртская республика

ФНО – фактор некроза опухоли

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

*- все отличия и связи указаны с достоверностью $p < 0,05$