

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

ГУДЗЬ ВАЛЕНТИН АНДРІЙОВИЧ

УДК 616.36-002.1:616.151.5-08

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ ЗГОРТАЛЬНОЇ
СИСТЕМИ КРОВІ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І
АНТИОКСИДАНТНОЇ СЧИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ
ГЕПАТИТ В ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2009

Дисертацією є рукопис
Робота виконана в Одеському державному медичному університеті
Міністерства охорони здоров'я України

Наукові консультанти: доктор медичних наук, доцент
ЧАБАН Тетяна Володимирівна,
Одеський державний медичний університет
МОЗ України,
доцент кафедри інфекційних хвороб з
епідеміологією

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
МОРОЗ Лариса Василівна,
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб

доктор медичних наук, професор
ГЕРАСУН Борис Абрамович,
Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького МОЗ
України,
професор кафедри інфекційних хвороб

Захист відбудеться "___" _____ 200_р. о __ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України" (вул. І. Мазепи, 23, м. Київ, 01015).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України" (вул. М. Амосова, 5, м. Київ, 03038)

Автореферат розісланий "___" _____ 200_р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук

О. Л. Панасюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гострий гепатит В (ГГВ) належить до числа найбільш актуальних проблем охорони здоров'я в усіх країнах світу, що пов'язується з повсюдним поширенням захворювання, розвитком тяжких клінічних форм, хронічного прогресуючого перебігу. За даними експертів ВООЗ понад 2 млрд. людей в світі інфіковані вірусом гепатиту В (HBV), а кількість хронічних вірусоносіїв складає 350-400 млн. чоловік. Щорічно первинно заражаються HBV 50 млн. чоловік [Лобзин Ю. В. и соавт., 2006; Возианова Ж. И., 2007; Alter M. Y., 2001; Chisari F. V., 2007].

Останніми роками значно поглибились знання про особливості збудника гепатиту В, що дозволило розширити уявлення про механізм дії вірусу, його вплив на різні ланки патогенезу, удосконалити діагностику захворювання та розробити нові підходи до етіотропної та патогенетичної терапії. Однак, щорічно від 1,5 до 2,0 млн. вмирають від захворювань печінки, пов'язаних з цією інфекцією. У 15 % хворих гострий інфекційний процес трансформується в хронічний [Андрейчин М. А. та співавт., 2005; Дрижак В. І. та співавт., 2004; Дзюблик К. та співавт., 2005; Idilman R. et al., 2005; Keeffe Emmet B., 2006; Lok A. S., 2005; Matthews G. V., Nelson M. R., 2006]. Все це свідчить, що значна кількість питань і дотепер залишається не вивченою, спонукає до подальшого вивчення особливостей механізму розвитку ГГВ.

У сучасних умовах увагу клініцистів привертають питання порушень у системі гемокоагуляції (гемостазу), що пояснюється певним прогресом знань в цієї області та новими можливостями розпізнавання та лікування різноманітних видів патології людини. До набутих порушень системи гемостазу належить ДВЗ-синдром, який розглядається як неспецифічна загальнобіологічна реакція організму людини на дію ушкоджуючих агентів [Баркаган З. С., Момот А. П., 2006; Виговська Я. І., 2006; Томашевська О. Я. та співавт., 2006; Demple C. E., 2006; Esmon C. T., 2005; Levi M., 2004]. Відомо, що ДВЗ-синдром може супроводжувати травми, хірургічні втручання, різноманітну акушерську патологію, онкологічні захворювання, гострі алергічні реакції, серцево-судинні захворювання, тяжкі форми інфекційних хвороб та ін. [Виговська Я. І., 2007; Волков В. И., 2003; Гайдукова С. М. та співавт., 2001; Марієвський В.Ф. та співавт., 2008; Козько В. М. та співавт., 2007; Mertens I. et al., 2006; Williams W., 2007]. На жаль, питанням ініціації та розвитку ДВЗ-синдрому при ГГВ присвячено лише поодинокі роботи. До того ж, практично не враховуються показники тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих з різним перебігом ГГВ, не проведено вивчення їх особливостей для прогнозування розвитку такого ускладнення як гостра печінкова енцефалопатія.

Безумовний інтерес являє вивчення динаміки активності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), які відіграють важливу роль в регуляції фосфоліпідного матриксу клітинних мембран, просторовій конфігурації фосфоліпідних молекул, регуляції їх ліпідного складу, що відображується на

проникності клітинних мембран, їх рецепторній функції, активності ферментів мембранної локалізації і, в цілому, на метаболізмі та життєдіяльності гепатоцитів та інших клітин [Аношина М. Ю. и соавт., 2003; Громашевська Л. Л., 2006; Иванов Д. И. и соавт., 2006; Телятников А. В. и соавт., 2008; Everett S. M. et al., 2005; Koutouras J. et al., 2005; Par A. et al., 2007]. Печінка є органом, який набуває найбільш виражених патологічних змін за умов втручання HBV. Відбувається активація процесів вільнорадикального окислення ліпідів (ВРО), яка сприяє ініціації пероксидації ліпідів у фосфоліпідній частині мембран гепатоцитів, що в подальшому є причиною зміни структури печінкових клітин. Ушкодження гепатоцитів призводить до порушення основних функцій печінки, в тому числі детоксикаційної, відбувається порушення практично всіх видів обміну речовин [Карімов І. З., 2005; Луцак В. І. та співавт., 2006; Нікітін Є. В. та співавт., 2007; Romero F. J. et al., 2005]. Однак, залишається не розкритим зв'язок між змінами з боку ПОЛ/АОС та порушеннями в складній системі гемостазу, що не дозволяє лікарю враховувати ці порушення при лікуванні хворих.

Знання таких механізмів дозволяє повніше розкрити основні ланки патогенезу ГГВ, прогнозувати перебіг захворювання та підвищити ефективність лікування хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Одеського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми: “Вплив стимуляторів інтерферогенезу, імуномодуляторів та еубіотиків на перебіг і наслідки гострих та хронічних вірусних інфекцій та стан біоценозу кишечника”, 2004-2008 рр. (№ держреєстрації 0103U007958).

Мета дослідження: розробити способи прогнозування перебігу ГГВ, ранньої діагностики гострої печінкової енцефалопатії та вдосконалити існуючі методи лікування хворих на підставі вивчення порушень в системі гемостазу, ПОЛ / АОС.

Завдання дослідження:

1. Провести дослідження показників тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ГГВ залежно від періоду та тяжкості перебігу хвороби.
2. Дослідити динамічний стан гемостазу залежно від періоду та тяжкості хвороби за показниками електрокоагулограми.
3. Визначити концентрацію продуктів ПОЛ та функціональну активність АОС у хворих на ГГВ залежно від періоду та тяжкості ГГВ.
4. За даними електрокоагулографічного дослідження розробити спосіб прогнозування перебігу ГГВ та ранньої діагностики виникнення гострої печінкової енцефалопатії.
5. Визначити зв'язок між тромбоцитарною ланкою гемостазу, показниками ПОЛ/АОС у хворих на ГГВ з різним перебігом хвороби.

6. Вивчити вплив аміксину ІС і глутаргіну на тромбоцитарну ланку та показники гемостазу у хворих на ГГВ залежно від тяжкості хвороби.

Об'єкт дослідження: гострий гепатит В.

Предмет дослідження: клініко-біохімічні, серологічні, лабораторні параметри у хворих на гострий гепатит В залежно від тяжкості патологічного процесу, ефективність терапії глутаргіном та аміксином ІС.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше комплексно досліджено показники тромбоцитарної ланки гемостазу, стан процесів ПОЛ, АОС у хворих на ГГВ. Виявлений взаємозв'язок показників загортальної системи крові з порушеннями в системі ПОЛ/АОС, періодом і тяжкістю перебігу ГГВ.

Показано, що висока активність ПОЛ є результатом пригнічення активності антиоксидантних ферментів. Встановлено, що надлишкова кількість продуктів ПОЛ негативно впливає на тромбоцитарну ланку гемостазу (спостерігається зменшення числа тромбоцитів, зниження ступеня і подовження часу агрегації тромбоцитів). Вперше встановлено, що за умов розвитку тяжкого перебігу ГГВ відбувається подовження часу до початку згортання і часу згортання крові, а також зниження щільності кров'яного згустку, посилення фібринолітичної активності крові. Для оцінки стану системи гемостазу, прогнозування розвитку гострої печінкової енцефалопатії вперше розроблений індекс ретракції кров'яного згустку (ІРКЗ), за допомогою якого також можна прогнозувати подальший розвиток хвороби та оцінювати ефективність лікування.

Вперше патогенетично обґрунтована доцільність включення у комплексну терапію хворих на ГГВ аміксину ІС та глутаргіну. Встановлено, що використання цих препаратів сприяє скороченню термінів інтоксикації, зменшенню тривалості періоду жовтяниці, призводить до відновлення агрегаційної функції тромбоцитів, рівноваги між згортальною та протизгортальною системами крові, зниження рівня продуктів ПОЛ і нормалізації показників системи глутатіону.

Практичне значення одержаних результатів.

На підставі вивчення стану згортальної та протизгортальної системи крові у хворих на ГГВ запропоновано індекс ретракції кров'яного згустку (ІРКЗ), що відображає стан цієї системи, дозволяє прогнозувати виникнення гострої печінкової енцефалопатії. ІРКЗ розраховується як співвідношення часу та ступеня максимальної ретракції кров'яного згустку. Запропонований засіб дозволяє своєчасно призначити інтенсивну терапію і контролювати ефективність лікування у динаміці хвороби. Одержано патент України на корисну модель № 38164 "Спосіб ранньої діагностики гострої печінкової енцефалопатії у хворих на гострий гепатит В".

Обґрунтовано доцільність використання у комплексній терапії хворих на ГТВ індуктора ендogenousного інтерферону аміксину ІС і гепатопротектора глутаргіна, що сприяє поліпшенню клінічного перебігу захворювання, зменшенню терміну перебування хворих у стаціонарі, запобігає розвитку хронічних і ускладнених форм.

Результати досліджень, представлені в дисертації, використовуються у навчальному процесі на кафедрах інфекційних хвороб у 5 ВУЗах України (Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького, Одеському, Запорізькому, Луганському, Буковинському державних медичних університетах).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені до клінічної практики інфекційних відділень лікарень міст Одеси, Львова, Запоріжжя, Луганська, Чернівців.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно провів у повному об'ємі підбір та клінічне обстеження хворих на ГТВ, дослідження щодо ефективності розроблених способів лікування хворих. Самостійно виконував лабораторні та біохімічні дослідження, брав участь в проведенні імунологічного обстеження хворих, здійснив статистичну обробку отриманих результатів та їхній аналіз, сформулював висновки дисертації та практичні рекомендації, провів впровадження результатів наукових досліджень в клінічну практику.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на таких наукових конференціях: науково-практична конференція "Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології (Харків, 2007), науково-практическая конференция с международным участием "Инфекции в практике клинициста. Антибактериальная и противовирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах" (Харьков, 2008), науково-практична конференція і пленум Асоціації інфекціоністів України "Досягнення і проблеми клінічної інфектології" (Тернопіль, 2008), науково-практична конференція з міжнародною участю "Інфекційні захворювання при надзвичайних ситуаціях" (Київ, 2008).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з них 5 статей (4 - у фахових виданнях, затверджених ВАК України), 6 тез доповідей на науково-практичних конференціях, отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 175 сторінках машинопису, в тому числі основний текст на 140 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 304 роботи кирилицею та латиницею. Робота ілюстрована 23 таблицями, 39 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилися 159 хворих на ГГВ, віком від 18 до 50 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в Одеській міській клінічній інфекційній лікарні. Серед обстежених було 76 жінок та 83 чоловіка. Діагноз ГГВ встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних, загальноприйнятих біохімічних показників. Підтверджували знайденням в крові хворих маркерів ГГВ: HBsAg, aHBc, aHBc IgM, HBeAg, aHBe, DNA HBV.

Лабораторне обстеження включало загальний аналіз крові і сечі (з обов'язковим визначенням уробіліну та жовчних пігментів), визначення рівня білірубіну сироватки крові та його фракцій, активності амінотрансфераз, лужної фосфатази, тимолової проби, загального білка та білкових фракцій, амілази крові, протромбінового індексу за допомогою уніфікованих методів. Для визначення анатомічної та функціональної оцінки печінки хворим проводили ультразвукове дослідження (УЗД).

Всі обстежені хворі на ГГВ розділено на 3 групи: I групу склали 30 хворих, у яких діагностовано легкий перебіг ГГВ, II – 60 хворих з середньотяжким перебігом ГГВ, III – 69 хворих з тяжким перебігом ГГВ. Під час оцінки тяжкості перебігу ГГВ враховували виразність ознак інтоксикації та диспепсичних прояв, наявність геморагічного синдрому, стан органів гепатобіліарної системи, лабораторні показники.

Для оцінки основних показників гемостазу, активності перебігу реакцій ПОЛ та функціональної спроможності АОС обстежено 30 здорових людей.

Про стан тромбоцитарної ланки гемостазу судили по таких показниках: кількість тромбоцитів, здатність тромбоцитів до агрегації. Кількість тромбоцитів визначали за допомогою фазово-контрастного мікроскопування. Агрегацію тромбоцитів в крові вивчали за методом В. П. Балуде та співавторів. Про динамічний стан системи гемостазу судили по показниках електрокоагулограми: початок згортання (T_1), кінець згортання (T_2), тривалість згортання (T), швидкість згортання за першу хвилину (c_1), швидкість згортання за 2, 3 і так далі хвилини, початок ретракції та фібринолізу (T_3), швидкість ретракції та фібринолізу за перші 5 хвилин (V_1), максимальна амплітуда (A_m), мінімальна амплітуда (A_0), амплітуда (A_1).

У всіх обстежених в сироватці крові та еритроцитах досліджували концентрацію дієнових кон'югатів (ДК) за методом, І. Д. Стальної (1977 р.), малонового діальдегіду (МДА) - за методом І. Д. Стальної та Т. Г. Гаришвілі (1977 р.). Для визначення концентрації відновленого глутатіону (G-SH) використовували метод Ф. Є. Путіліної (1982 р.), активність глутатіонредуктази (ГР) та глутатіон-S-трансферази (ГТ) вивчали за допомогою методів, запропонованих Ф. Є. Путіліною та С. Д. Зоїдзе (1982 р.).

Дослідження виконувалися на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією Одеського державного медичного університету (завідувач кафедри – доктор медичних наук, професор К. Л. Сервецький).

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на персональному комп'ютері Intel Celeron 2300 за допомогою програм Microsoft

Office 2000, Statistica + for Windows. Бази даних формували в таблицях Microsoft Excel.

Дослідження проводили тричі: під час госпіталізації хворих до стаціонару (початок хвороби), на 15 день періоду жовтяниці (період розпалу хвороби) і в періоді ранньої реконвалесценції.

Отримані результати та їх обговорення. У всіх хворих на ГГВ вивчали загальну кількість тромбоцитів та їх агрегаційну активність (табл. 1).

Таблиця 1

Стан тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ГГВ залежно від періоду та тяжкості перебігу хвороби (M±m)

Показники	Здорові люди	Хворі на ГГВ		
		Початок хвороби	Період розпалу	Рання реконвалесценція
		Легкий перебіг		
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	260,41 ± 11,87	243,81 ± 10,51	251,24 ± 9,32	262,58 ± 10,67
Ступінь агрегації, %	65,17 ± 2,41	69,75 ± 3,29	43,98 ± 2,64*	64,28 ± 3,86
Час агрегації, сек	303,69 ± 10,27	319,56 ± 8,79	263,23 ± 9,15*	289,76 ± 8,06
		Середньотяжкий перебіг		
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л		216,94 ± 7,43*	229,26 ± 10,72*	250,65 ± 11,58*
Ступінь агрегації, %		71,61 ± 2,94*	30,70 ± 2,53*	49,58 ± 2,36*
Час агрегації, сек		284,21 ± 8,19*	353,49 ± 10,68*	326,83 ± 11,04*
		Тяжкий перебіг		
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л		149,95 ± 6,27*	194,87 ± 9,42*	223,46 ± 9,73*
Ступінь агрегації, %		77,38 ± 5,8*	22,14 ± 2,74*	40,61 ± 3,62*
Час агрегації, сек		247,34 ± 10,43*	374,52 ± 9,37*	275,77 ± 7,18*

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

Вже на початку розвитку хвороби встановлено зниження числа тромбоцитів у хворих із середньотяжким (в 1, 2 разу) і тяжким (в 1,7 разів) перебігом ГГВ порівняно з фізіологічною величиною (p<0,05). У періоді розпалу ГГВ середнє число тромбоцитів підвищувалося в обох групах спостереження порівняно з відповідними первинними значеннями. Але, отримані результати були значно нижче, ніж у здорових людей (p<0,05). Якщо на момент виписування із стаціонару у хворих із середньотяжкою формою ГГВ відмічали тенденцію до нормалізації кількості тромбоцитів, то при тяжкій формі цей показник був значно нижче, ніж у здорових обстежених (p<0,05).

На початку періоду жовтяниці (див. табл. 1) у хворих на ГГВ встановлено збільшення ступеня агрегації тромбоцитів. Однак, за умов розвитку середньотяжкої та тяжкої форми хвороби агрегація тромбоцитів зростала. Поряд із підвищенням ступеня агрегації, у хворих цих груп спостереження зафіксовано скорочення часу агрегації (у хворих з легким перебігом ГГВ час агрегації знаходився в межах фізіологічних величин).

У періоді розпалу ГГВ встановлено статистично достовірне зниження агрегаційної активності тромбоцитів (зменшення ступеня та зміни часу агрегації). Виразність таких зсувів була різною (див. табл. 1) та залежала від тяжкості хвороби. Найнижчий показник ступеня агрегації тромбоцитів зареєстровано у тяжкохворих (в 2,9 разу менше, ніж у здорових людей, $p < 0,05$). У хворих з легким перебігом ГГВ кратність зниження ступеня агрегації тромбоцитів складала 1,5, а у хворих з середньотяжким перебігом ГГВ – 2,1 порівняно із здоровими ($p < 0,05$).

Таке зниження ступеня агрегації тромбоцитів, разом зі зменшенням загальної кількості тромбоцитів свідчить, на наш погляд, про виникнення другої (перехідної) фази ДВЗ-синдрому, яка характеризується коагулопатією, тромбоцитопенією та іншими змінами з боку згортальної системи крові.

Привертає до себе увагу різноспрямованість динаміки показника тривалості часу агрегації тромбоцитів у хворих різних груп спостереження протягом хвороби. Незначне подовження часу агрегації на початку періоду жовтяниці у хворих з легким перебігом ГГВ змінювалося достовірним його скороченням у періоді розпалу та відновленням цього показника (разом із числом тромбоцитів та ступенем агрегації тромбоцитів) на момент виписування із стаціонару. Інша картина спостерігалася у хворих з середньотяжкою формою ГГВ: якщо в перші дні хвороби відмічали скорочення часу агрегації тромбоцитів, то на 15 день встановлювали його достовірне подовження (в 1,2 разу порівняно з показником здорових). У періоді ранньої реконвалесценції показник часу агрегації тромбоцитів наближався до фізіологічної величини ($p < 0,05$).

Найкоротший час агрегації відзначено у тяжкохворих на початку ГГВ - у періоді розпалу хвороби цей показник значно збільшувався (в 1,5 разу порівняно з первинним значенням) та знов зменшувався перед виписуванням хворих із стаціонару. На наш погляд, такий процес можна трактувати, як наявність більш глибоких негативних змін у мембранах тромбоцитів, їх фосфоліпідному прошарку. Клінічно у хворих цієї групи спостерігали кровотечі різної локалізації та інтенсивності, синці в місцях ін'єкцій або тривалу кровоточивість при проведенні внутрішньовенних маніпуляцій.

На наш погляд, посилена агрегація тромбоцитів разом зі скороченням періоду агрегації вже на початку жовтяниці сприяє розвитку мікротромбозів, посиленню процесів згортання крові за типом ланцюгової реакції. Тривалість такого стану в кожному конкретному випадку може бути лімітованою ємністю

факторів згортання крові в організмі хворого. Подальше зниження агрегаційної здатності тромбоцитів та подовження часу їх агрегації може бути розцінено як результат виснаження фосфоліпідних тромбоцитарних факторів та інших компонентів згортальної системи крові та відповідає поняттю “коагулопатія споживання”.

Суттєві динамічні зміни процесів згортання крові відзначені нами у хворих на ГГВ при проведенні електрокоагулографічного дослідження цільної крові (табл. 2). У хворих з легким перебігом у періоді розпалу ГГВ спостерігали подовження часу початку та кінця згортання крові, підвищення фібринолітичної активності крові. Також відмічали збільшення швидкості ретракції та фібринолізу. В цей період хвороби такі зміни показників електрокоагулограми у хворих на ГГВ супроводжувалися зменшенням ступеня агрегації тромбоцитів і скороченням часу їх агрегації.

У хворих із середньотяжким перебігом ГГВ на 15-й день жовтяниці спрямованість змін показників електрокоагулограми була аналогічною. Однак, ступінь їх виразності був значно більшим.

У тяжкохворих на ГГВ мали місце глибокі порушення у системі гемостазу. Так, у періоді розпалу хвороби значно подовжувався час до початку згортання, час тривалості процесу згортання, суттєво зменшувалася щільність кров'яного згустку, посилювалися процеси фібринолізу порівняно навіть з даними хворих із середньотяжким перебігом ГГВ. Тобто, мало місце виражена коагулопатія. Такий стан гемостазу у хворих із тяжким перебігом ГГВ (але, з деяким покращенням окремих показників) зберігався і в періоді ранньої реконвалесценції.

Найбільш глибокі зміни, що відбувалися при проведенні електрокоагулографічного дослідження, встановлені у хворих із злякисним перебігом ГГВ (табл. 3). Виражене зниження рівня процесів згортання крові у хворих з фульмінантними формами ГГВ є основною причиною частих, порою несумісних з життям внутрішніх кровотеч.

Аналізуючи показники електрокоагулограм хворих на ГГВ та співставляючи їх з клінічними даними, ми виявили недостатність інформативності запропонованих розробниками цієї методики параметрів вимірювань для характеристики стану гемостазу у хворих, особливо за умов розвитку тяжких форм ГГВ. Тому що різке уповільнення процесів згортання крові у таких хворих не укладається в термінові параметри, розроблені авторами методу для дослідження гемостазу при інших захворюваннях.

Таблиця 2

Показники електрокоагулограми у хворих на ГГВ залежно від тяжкості і періоду хвороби (M±m)

Показники	Здорові люди (n=30)	Легкий перебіг ГГВ (n=30)			Середньотяжкий перебіг ГГВ (n=30)			Тяжкий перебіг ГГВ (n=30)		
		Початок хвороби	Період розпалу	Рання реконвалесценція	Початок хвороби	Період розпалу	Рання реконвалесценція	Початок хвороби	Період розпалу	Рання реконвалесценція
T ₁	1,83 ± 0,21	1,45 ± 0,23	2,59 ± 0,14*	2,13 ± 0,16	1,23 ± 0,25*	2,41 ± 0,28*	2,17 ± 0,36	0,63 ± 0,19*	3,68 ± 0,45*	2,94 ± 0,31*
T ₂	3,67 ± 0,14	3,14 ± 0,29	4,76 ± 0,30*	4,71 ± 0,27*	2,87 ± 0,21*	4,58 ± 0,52*	4,65 ± 0,29*	1,92 ± 0,23*	6,17 ± 1,86*	5,49 ± 0,65*
T ₃	12,36 ± 2,05	9,83 ± 1,46	13,54 ± 1,03	14,62 ± 1,42	9,50 ± 1,31	16,78 ± 2,84	15,36 ± 1,17	9,27 ± 1,04	14,24 ± 1,17	15,46 ± 1,73
T	2,03 ± 0,21	1,65 ± 0,31	2,12 ± 0,25	2,52 ± 0,31	1,44 ± 0,59	2,29 ± 0,38	2,38 ± 0,45	0,45 ± 0,09*	2,58 ± 1,29	2,42 ± 0,86
Vc ₁	1,94 ± 0,32	1,86 ± 0,25	1,78 ± 0,20	1,54 ± 0,11	1,82 ± 0,19	1,27 ± 0,24	1,33 ± 0,26	1,60 ± 0,45	1,68 ± 0,24	1,81 ± 0,53
Vc ₂	1,52 ± 0,26	1,35 ± 0,23	1,17 ± 0,21	1,67 ± 0,27	1,13 ± 0,26	1,14 ± 0,09	1,21 ± 0,12	1,09 ± 0,38	1,41 ± 0,43	1,48 ± 0,37
Vc ₃	0,24 ± 0,06	0,23 ± 0,05	0,32 ± 0,09	0,57 ± 0,16*	0,14 ± 0,03	0,42 ± 0,03	0,53 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,85 ± 0,18*	0,68 ± 0,17*
V ₁	0,023 ± 0,003	0,024 ± 0,004	0,076 ± 0,018*	0,082 ± 0,002*	0,012 ± 0,002	0,064 ± 0,005	0,061 ± 0,004	0,014 ± 0,002*	0,044 ± 0,003*	0,063 ± 0,005*
A _M	3,59 ± 0,18	3,70 ± 0,27	3,47 ± 0,22	3,84 ± 0,34	3,96 ± 0,33	3,41 ± 0,27	3,58 ± 0,28	3,82 ± 0,22	4,24 ± 0,31*	4,23 ± 0,28*
A _o	0,035 ± 0,002	0,042 ± 0,002	0,062 ± 0,029*	0,004 ± 0,009*	0,064 ± 0,002	0,095 ± 0,004	0,054 ± 0,005	0,064 ± 0,003	0,128 ± 0,052*	0,071 ± 0,041
A ₁	0,114 ± 0,017	0,435 ± 0,002*	0,434 ± 0,005*	0,362 ± 0,044*	0,487 ± 0,061*	0,321 ± 0,053*	0,363 ± 0,031*	0,589 ± 0,007*	0,563 ± 0,077*	0,482 ± 0,064*

Примітка. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

Таблиця 3

**Показники електрокоагулограми у хворих
із злякисним перебігом ГГВ (M±m)**

Показники	Здорові люди (n=30)	Хворі на ГГВ (n=39)		
		Без ознак ГПЕ	Прекома I-II	Кома I-II
T ₁	1,83 ± 0,21	3,68 ± 0,45*	44,93 ± 0,18* **	61,67 ± 0,25* **
T ₂	3,67 ± 0,14	6,17 ± 1,86*	12,46 ± 0,93 * **	16,31 ± 0,47 * **
T ₃	12,36 ± 2,05	14,24 ± 1,17	17,67 ± 1,12 * **	18,15 ± 1,31 * **
T	2,03 ± 0,21	2,58 ± 1,29	8,52 ± 0,76* **	11,49 ± 0,92 * **
Vc ₁	1,94 ± 0,32	1,68 ± 0,24	0,74 ± 0,09* **	0
Vc ₂	1,52 ± 0,26	1,41 ± 0,43	0,97 ± 0,05* **	0
Vc ₃	0,24 ± 0,06	0,85 ± 0,18*	0,32 ± 0,02* **	0
V ₁	0,023 ± 0,003	0,044 ± 0,003*	0,033 ± 0,004* **	0
Am	3,59 ± 0,18	4,24 ± 0,31*	7,53 ± 1,28* **	9,76 ± 1,17* **
Ao	0,035 ± 0,002	0,128 ± 0,052*	5,81 ± 1,06* **	7,92 ± 1,36* **
A ₁	0,114 ± 0,017	0,563 ± 0,077*	6,14 ± 1,24* **	8,25 ± 1,69* **

П р и м і т к и:

1. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

2. ** – вірогідна різниця порівняно з показниками хворих без ознак ГПЕ (p<0,05).

З метою отримання більш повної та надійної інформації нами розроблений та запропонований для впровадження в практику індекс ретракції кров'яного згустку (ІРКЗ).

Для розрахунку ІРКЗ користувалися такими параметрами на електрокоагулограмі (рис.): час максимальної ретракції кров'яного згустку (t) та ступінь його ретракції (h). Отримані дані підставляли у формулу:

$$ІРКЗ = \frac{t}{h}$$

Результат виражали в умовних одиницях (Од.) Запропонований метод є простим у виконанні, загальнодоступним засобом діагностики, не потребує значних витрат часу на його виконання і додаткових дорогих реактивів. Здійснюється біля ліжка хворого і відображає динамічний стан гемостазу.

При проведенні обробки отриманих результатів нами розроблені градації ІРКЗ та середні величини для хворих на ГГВ різних груп спостереження. Так, за умов розвитку легкого перебігу ГГВ ІРКЗ знаходився в межах 323 – 180 Од., середньотяжкого перебігу ГГВ – 179 – 60 Од., тяжкого перебігу ГГВ – 59 – 15 Од.. Якщо показник ІРКЗ менше 15 Од., слід запідозрити можливість виникнення у хворого гострої печінкової енцефалопатії. У здорових людей ІРКЗ перевищує 323 Од.

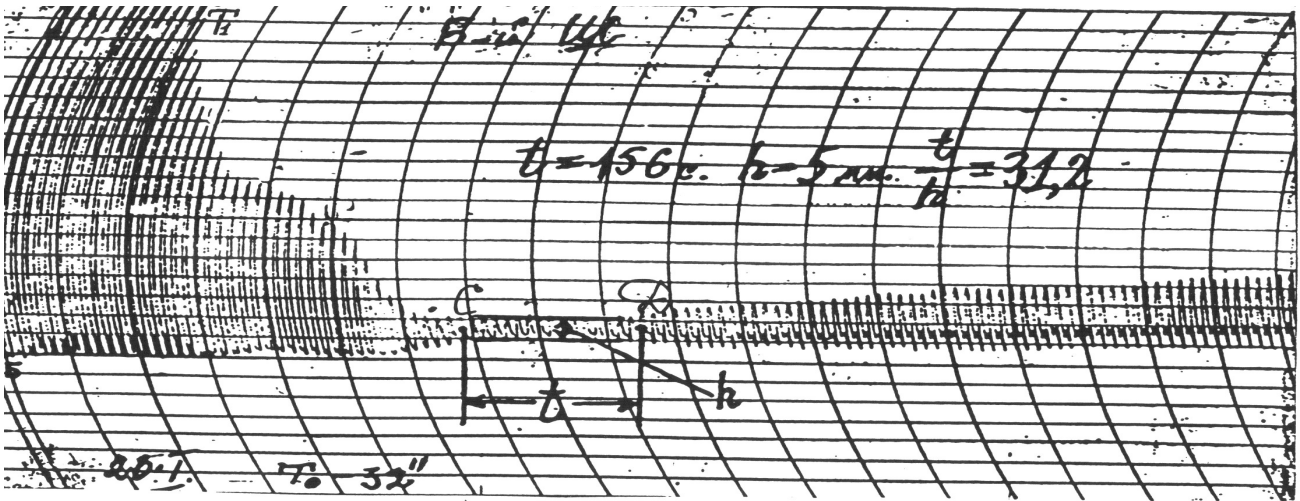


Рис. Електрокоагулограма тяжкохворого Ш. з обчислюванням ІРКЗ

На наш погляд, з метою прогнозування печінкової коми на доклінічних її етапах всім хворим з тяжким перебігом ГГВ слід проводити електрокоагулографічне дослідження з обчислюванням ІРКЗ в динаміці. За умов зниження ІРКЗ до 15 Од. стан хворого слід розцінювати як загрозу розвитку гострої печінкової енцефалопатії. Користуючись методом електрокоагулографії з подальшим розрахунком ІРКЗ прогнозувати ГПЕ можна за 3-5 діб до виникнення її перших клінічних прояв, що дозволяє своєчасно розпізнати можливість ускладнення та призначити адекватну терапію. У літературі представлені дані про вплив на систему гемостазу, особливо на її первинний ланцюг, процесів ВРО. З метою вивчення цього впливу досліджували концентрацію продуктів ПОЛ у динаміці перебігу ГГВ. При всіх формах ГГВ встановлені зміни показників ПОЛ у сироватці крові та еритроцитах хворих (табл. 4).

Збільшення вмісту ДК в еритроцитах хворих встановлено вже при легкому перебігу ГГВ на початку жовтушного періоду. Період розпалу хвороби супроводжувався деяким зменшенням кількості ДК в еритроцитах. Але повної нормалізації цей показник набував тільки перед виписуванням хворих із стаціонару. Динаміка концентрації ДК у сироватці крові хворих з легким перебігом ГГВ була аналогічною до її змін в еритроцитах.

У хворих з середньотяжкою формою ГГВ показник кількості ДК в еритроцитах крові збільшувався в 1,4, а в сироватці – в 1,5 разу порівняно з величинами, встановленими у здорових людей ($p < 0,05$). Подальше прогресування хвороби супроводжувалося зростанням концентрації ДК і в еритроцитах, і в сироватці крові ($p < 0,05$). Перед випискою із стаціонару вміст ДК зменшувався, але повної його нормалізації не відзначали. Найбільш виражена картина змін вмісту ДК спостерігалася в групі хворих з тяжким перебігом ГГВ. Так, на початку хвороби концентрація ДК збільшувалася в 3

рази в еритроцитах та в 1,9 разу в сироватці крові порівняно з фізіологічними величинами ($p < 0,05$). На 15 день від початку жовтяниці відбувалося зростання вмісту ДК в 3,3 разу в еритроцитах та в 3,4 разу в сироватці крові.

Таблиця 4

Концентрація ДК і МДА в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ залежно від ступеня тяжкості та періоду хвороби ($M \pm m$)

Період хвороби	ДК		МДА	
	нмоль/л завису еритроцитів	нмоль/л сироватки	нмоль/л завису еритроцитів	нмоль/л сироватки
Легкий перебіг (n=30)				
Початок хвороби	5,37 ± 0,12*	14,53 ± 1,46*	173,54 ± 18,79*	297,32 ± 11,27*
Період розпалу	5,12 ± 0,09*	13,25 ± 0,6*	159,83 ± 6,63*	265,06 ± 8,69*
Рання реконвалесценція	4,96 ± 0,07	12,18 ± 0,5*	148,12 ± 4,58	250,34 ± 8,7
Середньотяжкий перебіг (n=30)				
Початок хвороби	6,74 ± 0,22*	16,95 ± 0,49*	231,86 ± 10,48*	457,69 ± 14,35*
Період розпалу	9,07 ± 0,16*	18,73 ± 0,31*	281,32 ± 7,12*	504,71 ± 12,29*
Рання реконвалесценція	5,63 ± 0,18*	13,52 ± 0,54*	174,42 ± 8,56*	311,58 ± 12,84*
Тяжкий перебіг (n=30)				
Початок хвороби	14,96 ± 0,26*	21,33 ± 1,94	260,49 ± 11,6*	442,98 ± 9,24*
Період розпалу	15,81 ± 1,23*	38,39 ± 2,6*	401,93 ± 11,94*	707,65 ± 14,96*
Рання реконвалесценція	7,64 ± 0,65*	16,53 ± 1,41*	206,51 ± 8,15*	369,16 ± 10,24*
Здорові люди (n=30)	4,83 ± 0,07	11,44 ± 0,32	145,23 ± 4,06	242,46 ± 4,73

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$).

Динаміка концентрації МДА у хворих на ГГВ в залежно від тяжкості перебігу хвороби була аналогічною до динаміки концентрації МДА. На початку хвороби встановлювали помірне підвищення концентрації МДА в еритроцитах та сироватці крові хворих із легким та середньотяжким перебігом ГГВ. Більших значень ці показники набували у періоді розпалу гепатиту. Під час виписування хворих із стаціонару у хворих із легким перебігом, разом із нормалізацією концентрації загального білірубину та активності амінотрансфераз спостерігали тенденцію до нормалізації вмісту МДА і в еритроцитах, і в сироватці крові. В групі з середньотяжким перебігом хвороби кількість МДА залишалася підвищеною. При тяжкій формі ГГВ у періоді розпалу жовтяниці концентрація МДА в еритроцитах в 2,8 разу та в сироватці в 2,9 разу перевищувала дані, отримані у здорових осіб. У хворих з найбільш високими показниками концентрації продуктів ПОЛ спостерігали виражену адинамію, диспепсичні розлади, тривалий інтоксикаційний синдром, виражену жовтяницю. В періоді

реконвалесценції вміст МДА в 1,4 разу в еритроцитах та в 1,5 разу в сироватці крові хворих перевищував відповідні показники здорових обстежених ($p < 0,05$).

У хворих з проявами прекоми I-II на фоні різко виражених ознак інтоксикації (адинамія, сплутаність свідомості, порушення формули сну, нудота, блювота, підвищення сухожильних рефлексів та ін.), інтенсивної жовтяниці спостерігалось зниження концентрації ДК і в еритроцитах, і в сироватці крові. Перехід хвороби в стадію глибокої коми супроводжувався подальшим зниженням кількості ДК порівняно з фізіологічними величинами ($p < 0,05$). При дослідженні концентрації МДА також встановлено її зменшення в крові хворих з ознаками прекоми в порівнянні з показниками тяжкохворих без симптомів ГПЕ ($p < 0,05$), що обумовлено, на наш погляд, інтенсивністю детоксикаційної терапії. Виникнення глибокої коми характеризувалося новим підвищенням кількості МДА і в сироватці крові, і в еритроцитах хворих.

При проведенні статистичної обробки отриманих результатів встановлено наявність кореляційної залежності між кількістю ДК в сироватці крові та концентрацією загального білірубину в період розпалу хвороби. Коефіцієнт кореляції в даному випадку дорівнювався 0,993, що свідчить про прямий, виражений характер зв'язку. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом МДА та показником загального білірубину ($r = 0,993$), сила зв'язку розцінена, як виражена. Також виявлений прямий виражений кореляційний зв'язок між вмістом ДК та активністю АлАТ ($r = 0,773$) та між вмістом МДА та активністю АлАТ ($r = 0,843$), що свідчить, на нашу думку, про безпосередню участь процесів ПОЛ в механізмах деструкції гепатоцитів.

Встановлено зв'язок між змінами з боку агрегаційної функції тромбоцитів та кількістю кінцевого продукту пероксидації ліпідів – МДА. У періоді розпалу ГГВ кореляційний зв'язок між вмістом МДА та ступенем агрегації тромбоцитів є зворотним ($r = -0,823$), а між вмістом МДА і часом агрегації тромбоцитів є прямим вираженим ($r = 0,833$). У періоді розпалу ГГВ збільшення концентрації МДА супроводжується зменшенням ступеня агрегації тромбоцитів при одночасному подовженні часу їх агрегації. Це дозволяє припустити, що активація агрегаційної функції тромбоцитів у хворих на ГГВ здійснюється через вплив ВРО на фосфоліпіди мембран тромбоцитів.

У хворих на ГГВ, на фоні значної активації ПОЛ відбувалися певні зміни з боку глутатіонової протиперекисної системи (табл. 5). При легкому перебігу ГГВ кількість відновлених еквівалентів глутатіону знаходилась у межах фізіологічних величин протягом всього періоду хвороби. Суттєві зміни вмісту G-SH спостерігалися за умов розвитку середньотяжкої або тяжкої форми ГГВ. Так, під час вступу хворих до кількості G-SH в еритроцитах та сироватці крові підвищувалася порівняно з даними здорових людей ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Концентрація G-SH, активність ГР і ГТ в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ залежно від ступеня тяжкості та періоду хвороби (M±m)

Період хвороби	G-SH		ГР		ГТ	
	Еритроцити крові, мг/мл завису еритроцитів	Сироватка крові, мг/мл сироватки	Еритроцити крові, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Hb	Сироватка крові, нмоль НАДФ·Н ₂ / хв. на 1 г білка	Еритроцити крові, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Hb	Сироватка крові, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка
Легкий перебіг (n=30)						
Початок хвороби	386,57 ± 7,83	152,72 ± 8,9	266,38 ± 11,37*	49,34 ± 2,56*	182,0 ± 5,27*	60,4 ± 2,46*
Період розпалу	368,91 ± 7,62	129,05 ± 7,54	231,61 ± 8,7	38,42 ± 4,28	156,4 ± 6,31	53,7 ± 2,09*
Рання реконвалесценція	374,34 ± 6,79	141,48 ± 7,36	246,57 ± 8,12	45,33 ± 1,67	151,9 ± 4,25	49,1 ± 2,65
Середньотяжкий перебіг (n=30)						
Початок хвороби	416,12 ± 6,48*	160,35 ± 6,74*	284,74 ± 13,59*	55,12 ± 3,22*	203,61 ± 8,94*	69,24 ± 3,53*
Період розпалу	364,38 ± 9,08	119,72 ± 8,34*	217,05 ± 13,26*	34,39 ± 1,41*	174,39 ± 5,14*	61,63 ± 2,81*
Рання реконвалесценція	371,74 ± 7,12	128,98 ± 7,26	231,45 ± 12,65	36,46 ± 2,36*	156,12 ± 5,83	50,45 ± 3,37
Тяжкий перебіг (n=30)						
Початок хвороби	401,76 ± 9,64	181,82 ± 8,41*	324,22 ± 11,05*	63,68 ± 2,19*	251,50 ± 6,38*	81,32 ± 5,18*
Період розпалу	287,23 ± 8,36*	103,52 ± 6,09*	199,87 ± 9,46*	31,35 ± 1,52*	187,14 ± 7,03*	70,55 ± 4,93*
Рання реконвалесценція	341,64 ± 10,42*	118,95 ± 7,38*	207,31 ± 11,63*	34,78 ± 1,71*	167,27 ± 6,57*	58,26 ± 2,69*
Здорові люди (n=30)	382,72 ± 9,71	137,26 ± 6,93	244,23 ± 7,68	42,85 ± 2,97	147,8 ± 3,76	46,34 ± 1,19

Примітка. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

У періоді розпалу жовтяниці відмічено зниження концентрації G-SH в сироватці крові порівняно з показниками здорових ($p < 0,05$). В еритроцитах крові на 15 день жовтяниці кількість G-SH знаходилась в межах фізіологічних величин ($p > 0,05$).

У хворих з тяжким перебігом ГГВ при госпіталізації встановлено незначне збільшення концентрації G-SH в еритроцитах ($p > 0,05$). В подальшому, при погіршенні загального стану хворих, зростанні клінічних прояв інтоксикації відбувалося зниження вмісту G-SH. При покращенні загального стану хворих цієї групи кількість відновлених еквівалентів в еритроцитах збільшувалася. Однак, повної її нормалізації до часу виписування хворих із стаціонару не відбувалося ($p < 0,05$).

Також встановлені зміни з боку ферменту ГР, які залежали від активності та періоду ГГВ (див. табл. 5). Так, вже в групі хворих з легким перебігом ГГВ в перші дні хвороби відбувалося достовірне підвищення активності ГР. Однак, на 15-й день жовтушного періоду активність цього ферменту відновлювалася. У групі хворих із середньотяжким перебігом ГГВ встановлена активація ГР в перші дні жовтяниці Але, на висоті клінічних прояв хвороби її активність знижалася в 1,2 разу в еритроцитах та в 1,3 разу в сироватці крові. На час виписування із стаціонару відзначена нормалізація активності ГР в еритроцитах хворих цієї групи спостереження. В сироватці крові показник ГР залишався на низькому рівні. Аналогічна динаміка встановлена і при дослідженні активності ГР в сироватці крові та еритроцитах тяжкохворих на ГГВ. Однак, в періоді ранньої реконвалесценції середнє значення показника ГР було нижче, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$).

У результаті проведених досліджень встановлено підвищення активності ГТ у періоді розпалу хвороби як в еритроцитах, так і в сироватці крові хворих на ГГВ (див. табл. 5). У періоді ранньої реконвалесценції активність ГТ мала тенденцію до нормалізації при всіх ступенях тяжкості перебігу ГГВ. Однак, у тяжкохворих у цей період активність ГТ залишалася на достатньо високому рівні порівняно з показниками здорових обстежених ($p < 0,05$). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією G-SH і МДА ($r = -0,973$) та активністю ГР і концентрацією МДА ($r = -0,923$). На відміну від цього кореляційний зв'язок між активністю ГТ і концентрацією МДА був прямим, вираженим ($r = 0,973$). Тобто, висока активність реакцій ВРО у хворих на ГГВ супроводжується, не дивлячись на високу активність ГТ, частковим виснаженням функціональної активності всієї системи глутатіону.

У хворих з фульмінантним перебігом ГГВ концентрація G-SH та активність ГР були вкрай низькими, в той час як активність ГТ залишалася на підвищеному рівні.

На наш погляд, отримані дані свідчать про напружене функціонування ферментативної протиперекисної системи вже за умов середньотяжкої форми ГГВ. Посилення реакцій ПОЛ при ГГВ призводить до зростання на початку періоду жовтяниці інтенсивності адаптативних біохімічних реакцій. Цей період характеризується неадекватним напруженням всіх ланок та компонентів антиоксидантної системи. В періоді розпалу хвороби при тяжкому перебігу ГГВ та злоякісних формах настає виснаження АОС. Такі негативні зміни призводять до того, що клітина залишається практично незахищеною, особливо при фульмінантних формах ГГВ, від руйнівальної дії перекисів. При такому стані ПОЛ/АОС можливим є суттєвий ушкоджуючий вплив продуктів пероксидації на функцію і структуру біологічних мембран гепатоцитів, тромбоцитів. Надлишкова кількість продуктів ВРО справляє вплив на фосфоліпідний склад мембран тромбоцитів, що призводить до активації обмінних процесів у ліпідному комплексі цих клітин, накопиченню ендоперекисів, які впливають на стан гемостазу і, насамперед, тромбоцитарну ланку гемостазу.

Для корекції виявлених порушень 30 хворим із середньотяжким перебігом та 30 хворих з тяжким перебігом ГГВ до базисної терапії додавали індуктор ендогенного інтерферону аміксин ІС (№ UA/2559/01/02 від 25.01.2005) та гепатопротектор глутаргін у таблетованій (№ UA/4022/02/01) або ін'єкційній формі (№ UA/4022/03/01 від 19.06.2003).

Аміксин ІС призначали хворим по 125 мг 1 раз на добу два дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів. Хворим із середньотяжким перебігом ГГВ глутаргін призначали по 3 таблетки (0,75 г) тричі на день, протягом 15 днів. Лікування тяжкохворих починали з внутрішньовенного крапельного застосування 50 мл 40 % розчину глутаргіну двічі на добу протягом 7 днів. Після чого препарат призначали в таблетованій формі.

Про ефективність лікування судили за клінічними проявами хвороби, біохімічними показниками (концентрація загального білірубину та його фракцій, активність АлАТ, АсАТ, показник протромбінового індексу). У сироватці крові та еритроцитах хворих визначали концентрацію ДК, МДА, G-SH, активністю ГР та ГТ. Також досліджували стан тромбоцитарної ланки гемостазу та розраховували ІРКЗ.

У результаті проведених досліджень встановлено, що додавання до комплексної терапії хворих на ГГВ аміксину ІС і глутаргіну сприяло зменшенню інтенсивності та скороченню тривалості диспепсичного періоду (на $(2,72 \pm 1,26)$ днів при середньотяжкому перебігу та на $(3,15 \pm 0,79)$ днів при тяжкому перебігу ГГВ), терміну інтоксикації (на $(3,82 \pm 1,14)$ днів при середньотяжкому перебігу та на $(5,43 \pm 1,09)$ днів при тяжкому перебігу ГГВ) порівняно з групою контролю. Також відбувалося більш швидке завершення жовтяниці за умов використання в комплексній терапії хворих на ГГВ аміксину ІС та глутаргіну.

При проведенні біохімічних досліджень відзначено, що включення до базисної терапії хворих на ГГВ аміксину ІС та глутаргіну сприяло зменшенню активності АлАТ в сироватці крові хворих із середньотяжким перебігом ГГВ та тяжкою формою ГГВ. На відміну від цього в контрольній групі хворих показники активності АлАТ залишалися на достатньо високому рівні. Спостерігали виражений позитивний вплив запропонованого комбінованого лікування на показники аміакнейтралізуючої функції печінки – кількість залишкового азоту та сечовини. Скоріша регресія означених показників у хворих, які отримували запропоноване комбіноване лікування свідчила про відновлення детоксикаційної функції печінки та супроводжувалася зменшенням прояв цитолітичного та холестатичного синдромів. Такі позитивні зміни сприяли покращенню самопочуття хворих, зменшенню терміну перебування хворих у стаціонарі, відновленню основних функцій печінки, запобігали розвитку хронічних форм хвороби.

Використання інтерфероногену та гепатопротектору справляло суттєвий вплив на показники тромбоцитарної ланки гемостазу. Так, при середньотяжкому перебігу ГГВ встановлена тенденція до нормалізації числа тромбоцитів вже на 10-й день лікування, а в періоді ранньої реконвалесценції у таких хворих спостерігали повне відновлення загального числа тромбоцитів. У контрольній групі на момент виписування із стаціонару цей показник був значно нижчим ($p < 0,05$). У тяжкохворих дослідної групи в періоді ранньої реконвалесценції кількість тромбоцитів збільшувалася та наближалася до результату здорових людей. За умов використання лише базисної терапії цей показник залишався на достатньо низькому рівні.

Призначення аміксину ІС та глутаргіну позитивно відображалось й на ступені агрегації тромбоцитів. В перші дні хвороби ступінь агрегації тромбоцитів був достатньо високим в обох групах обстежених. В періоді розпалу відмічено значне зниження цього показника. Призначене лікування призводило до поступового збільшення ступеня агрегації тромбоцитів. Але під час виписування хворих із стаціонару повного його відновлення не спостерігали.

Також призначення аміксину ІС та глутаргіну вплинуло на показник часу агрегації тромбоцитів. При середньотяжкій формі ГГВ відбувалося поступове скорочення часу агрегації в періоді стихання хвороби. Такий же напрямок динаміки цього показника мав місце і у тяжкохворих, що свідчить про те, що призначення аміксину ІС і глутаргіну сприяло відновленню агрегаційної функції тромбоцитів.

Вплив означеного лікування на ІРКЗ проявлявся скороченням часу до початку згортання крові, часу згортання та посиленням ретракції кров'яного згустку, що чітко виражено на коагулограмах. Привертає до себе увагу той факт, що у 4 хворих з тяжким перебігом ГГВ (табл. 6), які отримували аміксин ІС і глутаргін показник ІРКЗ наприкінці лікування дорівнювався

значенню здорових обстежених, у 14 – значенню хворих з середньотяжким перебігом ГГВ. В той час, як в контрольній групі у 2 хворих ІРКЗ відповідав первинному значенню і лише у 1 – результату здорових людей.

Таблиця 6

Динаміка ІРКЗ у хворих з середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ залежно від періоду хвороби та засобу терапії

Значення ІРКЗ	Середньотяжкий перебіг ГГВ				Тяжкий перебіг ГГВ			
	базисна терапія (n=30)		аміксин ІС + глутаргін (n=30)		базисна терапія (n=30)		аміксин ІС + глутаргін (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
На 15-й день лікування								
323 – 180	-	-	9	30	-	-	-	-
179 – 60	30	100	21	70	-	-	12	40
59 - 15	-	-	-	-	30	100	18	60
Період ранньої реконвалесценції								
> 323	3	10	6	20	1	3,3	4	13,3
323 – 180	14	46,7	19	63,3	10	33,3	14	46,7
179 – 60	13	43,3	5	16,7	17	56,7	12	40
59 - 15	-	-	-		2	6,7	-	

Таким чином, включення до базисної терапії хворих на ГГВ аміксину ІС та глутаргіну сприяє відновленню агрегаційної функції тромбоцитів, що проявляється відновленням числа тромбоцитів, підвищенням ступеня агрегації тромбоцитів і нормалізацією часу агрегації тромбоцитів, а в цілому впливає і на динамічний стан гемостазу, що в свою позитивно відображається на стані хворих, сприяє зменшенню тривалості періоду жовтяниці, термінів інтоксикаційного періоду, зниженню активності амінотрансфераз, нормалізації досліджуваних показників (ДК, МДА, G-SH, ГР, ГТ).

Враховуючи вищевикладене, комбінацію аміксину ІС і глутаргіну можна рекомендувати до включення у патогенетичну терапію хворих на ГГВ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі обґрунтовано нове вирішення проблеми ранньої діагностики гострої печінкової енцефалопатії шляхом використання методу елолектрокоагулографії з подальшим розрахунком індексу ретракції кров'яного згустку, що дозволяє попередити розвиток цього ускладнення та призначити своєчасно адекватну інтенсивну терапію. На підставі отриманих даних доведено доцільність використання у комплексній терапії хворих на гострий гепатит В індуктора ендogenous інтерферону аміксину ІС і гепатопротектора глутаргіну, що дозволяє поліпшити клінічний перебіг захворювання, запобігти розвитку хронічних та ускладнених форм, зменшити термін перебування хворих у стаціонарі.

1. В результаті проведених досліджень встановлено суттєві зміни з боку тромбоцитарної ланки системи гемостазу, які проявлялися зменшенням числа тромбоцитів, підвищенням ступеня агрегації тромбоцитів в перші дні жовтяниці, стійким його зниженням у періоді розпалу клінічних проявів хвороби, а також подовженням часу агрегації тромбоцитів.

2. Порушення в тромбоцитарній ланці відображалися на стані згортальної та протизгортальної систем крові. За умов розвитку тяжкого та, особливо, злоякісного перебігу ГГВ на електрокоагулограмі хворих відмічали статистично достовірне ($p < 0,05$) подовження часу до початку згортання крові, подовження часу згортання крові, зниження щільності кров'яного згустку, посилення фібринолітичної активності крові.

3. У хворих на ГГВ встановлена активація процесів ПОЛ, яка залежить від тяжкості та перебігу хвороби. Максимальна концентрація ДК та МДА зафіксована в періоді розпалу у хворих з тяжким перебігом ГГВ. Активація процесів ПОЛ супроводжується вираженими змінами антиоксидантного статусу системи глутатіону, особливо у тяжкохворих на ГГВ, що проявлялося статистично достовірним ($p < 0,05$) зменшенням концентрації відновлених еквівалентів глутатіону та низькою активністю ферменту глутатіонредуктази. Такі порушення свідчать про виснаження функціональної ємності системи глутатіону при тяжких та злоякісних формах гострого гепатиту В, розвиток декомпенсації в системі ПОЛ/АОС, що відображується на стані тромбоцитарної ланки гемостазу та супроводжується інтоксикаційним синдромом.

4. На підставі аналізу показників електрокоагулограми вперше розроблений та теоретично обґрунтований спосіб прогнозування перебігу гепатиту - індекс ретракції кров'яного згустку, який можна використовувати для прогнозування виникнення гострої печінкової енцефалопатії на доклінічних етапах. Також за допомогою ІРКЗ можна прогнозувати подальший розвиток хвороби та оцінювати ефективність лікування.

5. Встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем продуктів ПОЛ і ступенем агрегації тромбоцитів ($r = 0,993$) і зворотна між концентрацією продуктів ПОЛ і часом агрегації тромбоцитів ($r = -0,993$) на початку розвитку хвороби. У періоді розпалу ГГВ кореляційний зв'язок між вмістом МДА та ступенем агрегації тромбоцитів був зворотним ($r = -0,823$), а між вмістом МДА і часом агрегації тромбоцитів - прямим вираженим ($r = 0,833$), що свідчить про те, що активація агрегаційної функції тромбоцитів у хворих на ГГВ залежить від вмісту продуктів ПОЛ в організмі хворих.

6. Включення до комплексної терапії хворих з середньотяжким і тяжким перебігом ГГВ аміксину ІС та глутаргіну сприяло скороченню термінів інтоксикації, зменшенню тривалості періоду жовтяниці, призводило до відновлення агрегаційної функції тромбоцитів, відновлення рівноваги між згортальною та протизгортальною системами крові, зниження рівня ДК і

МДА, нормалізації показників системи глутатіону (G-SH, ГР і ГТ) в крові хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою прогнозування розвитку або своєчасної діагностики гострої печінкової енцефалопатії у всіх хворих на ГГВ слід досліджувати стан згортальної та протизгортальної системи крові за допомогою електрокоагулографічного метода із подальшим визначення індексу ретракції кров'яного згустку, який дозволяє отримати інформацію про стан гемостазу. При зниженні цього індексу менше 15 Од. стан хворого слід розцінювати як загрозу розвитку гострої печінкової недостатності.

2. Індекс ретракції кров'яного згустку також слід використовувати для оцінки ефективності терапії та як показник реконвалесценції у хворих на ГГВ.

3. До комплексної терапії хворих із середньотяжким і тяжким перебігом ГГВ слід включати індуктор ендogenous інтерферону аміксин ІС і гепатопротектор глутаргін. Оптимальною схемою призначення аміксину ІС слід вважати наступну: 0,125 г на добу, 2 дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів. Хворим із середньотяжким перебігом ГГВ глутаргін призначають по 0,75 г тричі на день, протягом 15 днів. Лікування тяжкохворих слід починати з внутрішньовенного крапельного застосування 50 мл 40 % розчину глутаргіну двічі на добу протягом 7 днів, після чого можна переходити на таблетовану форму. В результаті такої терапії спостерігається скорочення термінів інтоксикації, зменшення тривалості періоду жовтяниці, відновлюється баланс між згортальною та протизгортальною системами крові, відбувається нормалізація рівня продуктів ПОЛ та показників глутатіонової протиперекисної системи.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Нікітін Є. В. Активність антиоксидантної системи та порушення в тромбоцитарній ланці гемостазу у хворих на гострий гепатит В / Є. В. Нікітін, Т. В. Чабан, В. А. Гудзь // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць – Київ; Луганськ; Харків. – 2007. – Випуск 3-4 (78-79). – С. 170-182. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистична обробка, формулювання висновків, підготовка до друку).*

2. Гудзь В. А. Патогенетична терапія хворих на гострий гепатит В / В. А. Гудзь // Вісник морської медицини. – 2008. - № 3-4. – С. 49–53.

3. Нікітін Є.В. Стан системи гемостазу у хворих на гострий гепатит В / Є. В. Нікітін, В. А. Гудзь // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 4 (42). – С. 34–37. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистична обробка, формулювання висновків, підготовка до друку).*

4. Гудзь В. А. Порушення в системі гемостазу у тяжкохворих на гострий гепатит В / В. А. Гудзь // Сучасні аспекти військової медицини : зб. наук. праць / Гол. військ.-мед. клін. центру "ГВКГ" МО України. Вип. 13. – К., 2008. – С. 429-430.

5. Нікітін Є. В. Порушення в тромбоцитарній ланці гемостазу у хворих на гострий гепатит В / Є. В. Нікітін, Т. В. Чабан, В. А. Гудзь // Гепатологія. – 2008. - № 1. – С. 88-96. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистична обробка, формулювання висновків, підготовка до друку).*

6. Пат. 39059 Україна, МПК (2009) А 61 В 5/145. Спосіб ранньої діагностики гострої печінкової недостатності у хворих на гострий гепатит В / Нікітін Є. В., Гудзь В. А.; заявник і патентовласник Одеський державний медичний університет. - № а 2008 09452; заявл. 21.07.2008; опубл. 10.02.2009, Бюл. № 3.

7. Пат. 38164 Україна, МПК (2006) А 61 В 5/145. Спосіб ранньої діагностики гострої печінкової енцефалопатії у хворих на гострий гепатит В / Нікітін Є. В., Міронов В. Ю., Гудзь В. А.; заявник і патентовласник Одеський державний медичний університет. - № и 2008 09451; заявл. 21.07.2008; опубл. 25.12.2008, Бюл. № 24.

8. Нікітін Є. В. Стан тромбоцитарної ланки гемостазу та процесів перекисного окислення ліпідів у хворих на гострий гепатит В / Є. В. Нікітін, Т. В. Чабан, В. А. Гудзь // Сучасні підходи до діагностики та лікування в клінічній інфектології : матеріали наук.-практ. конф., (Харків, 14 листопада 2007 р.). – Х., 2007. - С. 112-113.

9. Нікітін Є. В. Вплив аміксину ІС та глутаргіну на перебіг гострого гепатиту В / Є. В. Нікітін, Т. В. Чабан, В. А. Гудзь // Інфекції в практиці клинициста. Антибактериальна и антивирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах : матеріали наук.-практ. конф. с междунар. участием, (Харків, 27-28 березня, 2008 р.). – Х., 2008. – С. 244-245.

10. Нікітін Є. В. Стан гемостазу у хворих на гострий гепатит В / Є. В. Нікітін, Т. В. Чабан, В. А. Гудзь // Досягнення і проблеми клінічної інфектології : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 21-22 травня 2008 р.). – Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига", 2008. - С. 74-75.

11. Нікітін Є. В. Використання аміксину ІС та глутаргіну в лікуванні хворих на гострий гепатит В / Є. В. Нікітін, Т. В. Чабан, В. А. Гудзь // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. - № 6-8 (17-19). – С. 16-17.

12. Нікітін Є. В. Зміни показників електрокоагулограми у хворих з тяжким перебігом гострого гепатиту В // Є. В. Нікітін, Т. В. Чабан, В. А. Гудзь / Хвороби печінки в клінічній і епідеміологічній практиці: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, (Харків, 26-27 березня 2009 р.). – Х., 2009. - С. 128-129.

13. Нікітін Є. В. Використання електрокоагулографії для діагностики гострої печінкової енцефалопатії / Є. В. Нікітін, Т. В. Чабан, В. А. Гудзь // Інфекційні хвороби у клінічній і епідеміологічній практиці: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Львів, 21-22 травня 2009 р.). – Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига", 2009. - С. 31-33.

АНОТАЦІЯ

Гудзь В. А. Патогенетичні механізми порушень згортальної системи крові у хворих на гострий гепатит В та їх корекція – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України", Київ, 2009.

Дисертація присвячена питанням патогенезу гострого гепатиту В (ГГВ). Обстежено 159 хворих на ГГВ з різним перебігом хвороби. Показано, що висока активність ПОЛ є результатом пригнічення активності антиоксидантних ферментів і негативно впливає на стан системи гемостазу. Відображені особливості реагування тромбоцитарної ланки гемостазу залежно від періоду та тяжкості перебігу ГГВ. Встановлено, що за умов тяжкого перебігу ГГВ відбувається подовження часу до початку згортання і часу згортання крові, а також зниження щільності кров'яного згустку, посилення фібринолітичної активності крові. Виявлений взаємозв'язок показників загортальної системи крові з порушеннями в системі ПОЛ/АОС, періодом і тяжкістю перебігу ГГВ.

З метою корекції означених порушень використовували індуктор ендогенного інтерферону аміксин ІС і гепатопротектор глутаргін. Відмічений позитивний клінічний, антиоксидантний, гіпоамоніємічний ефект цієї комбінації препаратів.

Ключові слова: гострий гепатит В, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, гемостаз, аміксин ІС, глутаргін.

АННОТАЦИЯ

Гудзь В. А. Патогенетические механизмы нарушений свертывающей системы крови у больных острым гепатитом В и их коррекция – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского АМН Украины", Киев, 2009.

Диссертация посвящена вопросам патогенеза острого гепатита В (ОГВ). Обследовано 159 больных ОГВ с различным течением болезни: 30 больных с легким, 60 больных со среднетяжелым ОГВ и 69 больных с тяжелым течением ОГВ. Показано, что высокая активность ПОЛ, сопровождающаяся накоплением в крови больных продуктов пероксидации

(диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) является результатом угнетения активности ферментативной антиоксидантной системы и негативно влияет на состояние системы гемостаза.

Отображены особенности реагирования тромбоцитарного звена гемостаза в зависимости от периода и тяжести течения ОГВ: уменьшение числа тромбоцитов, повышение степени их агрегации в первые дни болезни, сменяющиеся снижением степени и удлинением времени агрегации в периоде разгара клинических проявлений. Установлено, что при тяжелом течении ОГВ имеет место удлинение времени до начала свертывания и времени свертывания крови, а также снижение плотности кровяного сгустка, усиление фибринолитической активности крови. На основании проведенных исследований электрокоагулограмм разработан индекс ретракции кровяного сгустка (ИРКС), представляющий собой соотношение времени максимальной ретракции кровяного сгустка и степени его ретракции. Предложенный индекс позволяет прогнозировать возникновение острой печеночной энцефалопатии на доклинических этапах. Также с помощью ИРКС можно контролировать дальнейшее развитие ОГВ и оценивать эффективность проводимой терапии. Установлена взаимосвязь показателей свертывающей системы крови с нарушениями в системе ПОЛ/АОС, периодом и тяжестью течения ОГВ.

Патогенетически обосновано использование индуктора эндогенного интерферона амиксина IC и гепатопротектора глутаргина в комплексной терапии больных со среднетяжелым и тяжелым течением ОГВ. Назначение такой комбинации препаратов способствовало сокращению периода интоксикации, уменьшению длительности желтушного периода, сокращению сроков пребывания больных в стационаре. При использовании препаратов наблюдалось восстановление баланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови больных, отмечен антиоксидантный, гипоаммониемический эффекты.

Ключевые слова: острый гепатит В, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, гемостаз, амиксин IC, глутаргин.

SUMMARY

Gudz V. A. Pathogenesis violation's mechanisms of blood coagulation system in the patients with acute hepatitis B and their correction. –

Manuscript.

Thesis for academic degree of candidate of medical science in speciality 14.01.13 – infectious diseases. Institute of epidemiology and infectious diseases named after L. V. Gromashevsky AMS Ukraine, Kiev, 2009.

The dissertation is devoted to the questions of pathogenesis of acute hepatitis B (AHB). We have examined of 159 patients with different forms of AHB. We determined, that high activity of LP is a result of lower activity of antioxidant ferments and has negative influence on hemostasis' system. Peculiarities of

thrombocytes part of hemostasis, that depend on period and form of AHB were shown. Prolonging of time before coagulation's onset, coagulation blood time, decreasing of blood density, increasing of blood fibrinolytick activity are determined in the patients with severe AHB. Interrelation between indexes of blood coagulation system and violations in system LP/AOS, period and form of AHB.

In order to correction of such breaches inductor of endogen interferon amyxin IC and hepatoprotector glutargin were used. Positive clinical, antioxidant, hypoammonic effect of such drugs' combination were noted.

Key words: acute hepatitis B, lipid peroxidation, antioxidant system, hemostasis, amyxin IC, glutargin.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

- АОС – антиоксидантна система
ВРО – вільно-радикальне окислення
ГГВ – гострий гепатит В
ГПЕ – гостра печінкова енцефалопатія
ГР – глутатіонредуктаза
ГТ – глутатіон-S-трансфераза
ДВЗ-синдром – синдром внутрішньосудинного згортання крові
ДК – дієнові кон'югати
ІРКЗ – індекс ретракції кров'яного згустку
МДА – малоновий діальдегід
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
НВV – вірус гепатиту В
Ам - максимальна амплітуда
А₀ - мінімальна амплітуда
А₁ – визначається через 10 хвилин від початку ретракції та фібринолізу, характеризує кількість сироватки, яка виділилася в результаті ретракції та фібринолізу
G-SH – відновлений глутатіон
Т₁ - початок згортання
Т₂ - кінець згортання
Т - тривалість згортання
Т₃ - початок ретракції та фібринолізу
V₁ - швидкість ретракції та фібринолізу за перші 5 хвилин після початку цих процесів
V_{c1} - швидкість згортання за першу хвилину