ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ ОРДЕНА ЛЕНИНА КРАСНОЗНАМЕННАЯ
АКАДЕМИЯ им. С. М. КИРОВА

На правах рукописи

ВАСИЛЬЕВ
Владимир Семенович

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПИРОГЕНАЛА И ПРЕДНИЗОЛОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

14.00.10 — инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

ЛЕНИНГРАД — 1981

Репозиторий ГрГМУ

Работа выполнена в Гродненском государственном медицинском институте.

Официальные оппоненты: доктор мед. наук профессор **Старшов П. Д.**, доктор мед. наук профессор **Полевский Л. Ф.**, доктор мед. наук доцент **Рахманова Л. Г.**

Ведущее учреждение — Институт вирусологии АМН СССР имени Д. И. Ивановского.

Защита диссертации состоится _____ 1981 года в 14.00 на заседании специализированного совета (шифр Д 106.03.62) при Военно-медицинской ордена Ленина Краснознаменной академии имени С. М. Кирова (194175, Ленинград, К-175, ул. Лебедева, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке академии.

Автореферат разослан _____ 1081 года.

Ученый секретарь специализированного совета
доктор медицинских наук профессор
Иванов Алексей Игнатьевич

Репозиторий ГрГМУ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. В последние годы в некоторых зонах СССР вирусный гепатит вышел среди инфекций на первое место, превысив в 2~3 раза заболеваемость дизентерией (Б.Л.Угрюмов, 1979). Публикация ВОЗ (Viral Hepatitis. WHO. Techn. Rep. Ser. № 512. Geneva , 1973), ряд сообщений отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что вирусный гепатит является глобальной инфекцией (О.В.Бароян, 1362; А.Ф. Блюгер, 1970, 1978; О.В.Бароян, Д.Р.Портер, 1975; F. Deinhardt, 1976 и др.). Благодаря интенсивной разработке вопросов этиологии, патогенеза и диагностики этой инфекции гепатология, особенно в последнее десятилетие, получила свое дальнейшее успешное развитие (Е.М.Тареев и соавт, 1970; А.Ф.Блюгер, 1970-1979; Е.П.Шувалова, А.Г.Виноградова, 1972; Е.С.Кетиладзе, 1977-1979; И.В.Гольэанд, Г.С.Благословенский, 1978; B. Blumberg , 1965-1970; H. Thaler , 1969; F. Schafner , 1974; з. Krugman , 1975-1978 и др.). Определенное внимание было уделено вопросам неспецифической резистентности организма при вирусном гепатите (А.И.Хочава, 1971-1975; К.М.Лобан, 1977-1979 и др.). В последние года большой интерес вызвало изучение иммунологического статуса при этом заболевании (А.Ф.Блюгер, 1970-1978; Х.М.Векслер, 1975-1978; О.В.Волков и соавт., 1977; И.В.Гольэанд и Г.С.Благословенский, 1978; V. Laghi et al. , 1974; C. Sodoman , 1975 и др.). Постановление XXXIУ сессии общего собрания Академии медицинских наук СССР, посвященное проблеме "Современные аспекты иммунологии", явилось программным документом, определившим актуальность клинической иммунологии на данном этапе развития биологической науки вообще и медицины з частности. Нерешенность проблемы терапии вирусного гепатита, имеющиеся факта безуспешности применения стероидов в лечении этого заболевания, значительные изменения в иммунологическом статусе делали актуальными поиски новых лечебных средств. Именно гепатология оказалась той областью, где стало возможным испытать средства, активно вмешивающиеся в формирование иммунного ответа (С.Д.Подымова, Е.Л.Носонов, 1976). Значимость и актуальность проблемы вирусного гепатита была подчеркнута в Постановлении ЦК КПСС и Совета Министров СССР от 15 октября 1977 г. "О ме-

Репозиторий БГМУ

рах по дальнейшему улучшению народного здравоохранения". 3 этом историческом документе обращается внимание на необходимость сконцентрировать усилия в совершенствовании средств и методов профилактики и лечения вирусных заболеваний и в частности вирусного гепатита.

Несмотря на значительный прогресс иммунологии недостаточно ясными представлялись нарушения иммунологического и цитохимического гомеостаза при вирусном гепатите, что особенно важно для обоснования рациональной его терапии. Имеющиеся сведения об использовании бактериального липополисахарида пирогенала при лечении хронических заболеваний печени (Т.Р.Петрова, Е.П.Пономарева, 1975) и затяжных форм вирусного гепатита (Г.А.Зейгермахер, 1972) указывали на его эффективность. Опыта лечения острых форм вирусного гепатита не было. Разработанная нами в 1973 году методика применения пирогенала в лечении острых форм использована в настоящем исследовании и в работе, выполненной в нашей клинике М.И.Богуцким (1978). Все изложенное указывало на перспективность оценки корригирующего влияния базис-терапии, стероидов и примененного нами пирогенала в ликвидации клинико-лабораторных, иммунологических и цитохимических нарушений в патогенезе вирусного гепатита.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение клинической эффективности пирогенала, преднизолона и комплексной базис-терапии вирусного гепатита и определение корригирующего их влияния на иммунологический и цитохимический гомеостаз при этом заболевании.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

1. Разработка схемы рационального применения пирогенала при острой форме вирусного гепатита в зависимости от тяжести бо -

2. Разработка клинико-лабораторных критериев для оценки эффективности корригирующей базис-терапии, терапии пирогена - лом, преднизолоном и их сочетанием.

3. Оценка влияния вышеуказанной корригирующей терапии на клиническое течение болезни, динамику рутинных лабораторных показателей.

4. Оценка влияния разработанной корригирующей терапии на степень полноты выздоровления, саногенез и исходи вирусного

Репозиторий ГрГМУ

гепатита, в том числе и HB_s-антигенпозитивного.

5. Оценка влияния предлагаемой коррегирующей терапии на показатели иммунного клеточного гомеостаза при вирусном и HB_s-антигенпозитивном гепатите.

6. Оценка влияния указанной коррегирующей терапии на функционирование иммунокомпетентных клеток при вирусном и НВ - антигенпозитивном гепатите.

7. Оценка влияния коррегирующей терапии пирогеналом, преднизолоном и их сочетанием на показатели гуморального иммунитета при вирусном и HB_s-антигенпозитивном гепатите.

8. Оценка влияния данной коррегирующей терапии на показатели неспецифической реактивности организма при вирусном и HB_s-антигенпозитивном гепатите.

9. Оценка влияния предлагаемой коррегирующей терапии на показатели функционального состояния и внутриклеточного обмена нейтрофилов при вирусном и HB_s-антигенпозитивном гепатите.

10. Оценка влияния разработанной коррегирующей терапии на показатели внутриклеточной активности лимфоцитов при вирусном и HB_s-антигенпозитивном гепатите.

11. Разработка тестов в оценке реактивности организма и функционального состояния иммунокомпетентных клеток.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ. В работе выдвигаются и обосновываются следующие положения:

1. Ускорение коррекции клинических, лабораторных показателей, саногенеза при вирусном гепатите при использовании в комплексной терапии пирогенала.

2. Стимулирование сниженного функционального состояния Т- и В-систем лимфоцитов при вирусном гепатите под влиянием пирогенала в терапии вирусного гепатита.

3. Торможение выраженных процессов аутоаллергии (аутоагрессии) при вирусном гепатите при использовании в лечении пирогенала.

4. Стимулирование сниженного гуморального ответа при использовании пирогенала в комплексной терапии вирусного гепатита.

5. Стимулирование сниженных факторов неспецифической резистентности организма при использовании пирогенала в комплек -

Репозиторий ГрГМУ

ной терапии вирусного гепатита.

6. Стимулирование сниженных окислительно-восстановительных и гидролитических процессов в иммунокомпетентных клетках под влиянием пирогенала в комплексной терапии вирусного гепатита.

7. Восстановление нарушенного нуклеинового обмена в иммунокомпетентных клетках при использовании пирогенала в комплексной терапии вирусного гепатита.

8. Восстановление нарушенных энергетических и функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток при использовании пирогенала в комплексной терапии вирусного гепатита.

9. Подавление полноценного восстановления клеточного и гуморального иммунного ответа, неспецифической резистентности у больных вирусным гепатитом при использовании в комплексной терапии преднизолона.

10. Неполноценность восстановления цитохимической активности иммунокомпетентных клеток при коррекции клинического течения преднизолоном в комплексной терапии вирусного гепатита.

11. Способность пирогенала корригировать и нивелировать отрицательное влияние преднизолона на показатели иммунологического и цитохимического гомеостаза, саногенеза при лечении больных вирусным гепатитом.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ. Показана клиническая эффективность пирогенала в комплексной терапии острой формы вирусного гепатита. Впервые пирогенал использован в качества тест-препарата в оценке реактивности организма, одновременно была показана возможность его использования в оценке функционального состояния В-лимфоцитов in vivo . Впервые выявлено, что реализация клинического эффекта совершается путем коррекции пирогеналом клеточного иммунитета (Т-, З-, О-клетки). Впервые показано, что пирогенал способен при острой форме вирусного гепатита тормозить процессы аутоаллергии и одновременно усиливать гуморальный иммунный ответ организма путем повышения уровня IgM. Впервые отмечена способность пирогенала при острой форме вирусного гепатита стимулировать неспецифические факторы резистентности организма, что выражается в активации поглотительной и переваривающей функций фагоцитов, повышении активности пероксидазы и увеличения содержания лизосомальных катионных белков нейтрофилов. Впервые показано, что под влиянием пиро -

Репозиторий ГрГМУ

генала происходит значительная стимуляция внутриклеточного обмена в виде возрастания активности гидролитических ферментов (щелочной и кислой фосфатаз), окислительно-восстановительных процессов (цитохромоксидаза, сукцинатдегидрогеназа), нормализации нуклеинового обмена (ДНК, РНК), активации использования гликогена и повышения функциональных возможностей клетки (фосфолипиды, сульфгидрильные группы). В значительной степени уточнен механизм влияния преднизолона на иммунокомпетентность и цитохимическую активность нейтрофилов и лимфоцитов. Показана способность пирогенала снимать отрицательное влияние преднизолона на иммунокомпетентность организма.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ. Разработана схема применения пирогенала в комплексной терапии острой формы вирусного гепатита, определены условия применения этого препарата. Выявлена перспективность использования интракутанной пирогеналовой пробы в оценке реактивности организма в условиях практического здравоохранения; предложен способ выявления функциональной способности В-лимфоцитов. Показана клиническая эффективность использования пирогенала в комплексной терапии вирусного гепатита, выражающаяся в сокращении длительности патологического процесса, сокращении койко-дня при всех формах тяжести болезни, сокращении длительности реконвалесцентного антигеноносительства при HB_s-антигенположительном гепатите. Показана способность пирогенала нивелировать отрицательное влияние стероидной терапии на динамику восстановления иммунологических показателей и цитохимической активности клеток крова. Назначение пирогенала при сочетании его с преднизолоном приводило к сокращению длительности применения последнего и уменьшению его курсовой дозы. Выявлена возможность использования иммунологических тестов в качестве критериев полноты выздоровления и эффективности проводимой терапии. Показана перспективность использования некоторых цитохимических показателей в оценке тяжести течения вирусного гепатита (фосфолипиды, сульфгидрильные группы). Выявлены особенности влияния стероидов на показатели иммунокомпетентности организма, включая и цитохимическую активность клеток, ответственных за иммунитет. Разработаны нормальные показатели иммунологических

Репозиторий БГМУ

и цитохимических характеристик у здоровых людей, что может быть использовано в дальнейшей практической роботе. Использованные показатели и критерии эффективности могут быть применены в дальнейшем при апробации других препаратов в лечении острой формы вирусного гепатите.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные положения работы доложены на Первом расширенном пленуме правления научного общества инфекционистов БССР (октябрь, 1974 г.), на республиканской научной конференции УССР "Вопросы клинической и экспериментальной гепатологии" (октябрь, 1976 г.), на 5 Всесоюзной конференции по клинической биохимии, морфологии и иммунологии инфекционных болезней (октябрь, 1977 г.), на Всесоюзной конференции "Актуальные проблемы витаминологии" (апрель, 1978 г.), на объединенном заседании Гродненских областных отделений научного общества инфекционистов и научного общества эпидемиологов к микробиологов БССР (май, 1970 г.), на Гродненской областной научно-практической конференции "Инфекционный и сывороточный гепатиты" (май, 1978 г.), на IX научной конференции Гродненского медицинского института "Биологически активные вещества и изучение механизма их действия" (октябрь, 1978 г.). на Первом республиканском съезде инфекционистов Украины (ноябрь, 1978 г.), на заседании Правления Белорусского республиканского научного общества инфекционистов (декабрь, 1978 г.), на заседании кафедры инфекционных болезней Ленинградского санитерно-гигиенического медицинского института (февраль, 1979 г.), на республиканской научно-практической конференции по проблеме "Вирусный гепатит, кишечные и воздушно-капельные инфекции" (г. Витебск, октябрь, 1980 г.).

ПУТИ РЕАЛИЗАЦИИ РАБОТЫ. Министерством здравоохранения БХР изданы и распространены в Белоруссии методические рекомендации "Применение пирогенала в комплексной терапии вирусного гепатита (А и В)" и информационное письмо "Способ определения общей реактивности организма". Результаты работы внедрены также в Гродненской областной инфекционной клинической больнице, Гродненской областной клинической больчице и крупных инфекционных стационарах области в форме рационализаторских предложений: 1) [illegible] способ дифференци-

Репозиторий ГрГМУ

альной диагностики вирусного гепатита и механической желтухи" (№ 210 от 5 мая 1976 г.); 2) "Способ оценки тяжести течения вирусного гепатита" (№ 202 от 1 апреля 1976 г.); 3)"Применение исследования лецитина в сыворотке крови и нейтрофилах как способ оценки тяжести течения вирусного гепатита" (№ 352 от 29 апреля 1978 г.); 4) "Способ обнаружения фактора, тормозящего миграцию макрофагов, выделяемого В-лимфоцитами" (№ 394 от 15 декабря 1978 г.); 5) "Способ определения общей реактивности организма" (№ 418 от 11 мая 1979 г.); 6) "Использование внутрикожной пирогеналовой пробы для оценки эффективности лучевой терапии у онкологических больных" (№ 80 от 10 июля 1979 г.); 7) "Использование бактериального липополиса - харида пирогенала в комплексной терапии вирусного гепатита (№ 474 от 21 апреля 1980 г.).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация состоит ив введения, обзора литературы, десяти глав, заключения, выводов к указателя цитируемой литературы. Работа изложена на 473 страницах машинописи, из которых 236 страниц основного текста, 52 графика и 81 таблица. Указатель литературы включает 622 отечественных и 354 иностранных источника.

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликовано 26 работ.

ОБЪЕМ МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 3 работе приведены данные клинического наблюдения к обследования 719 больных острой формой вирусного гепатита в возрасте от 14 до 65 лет. Все больные находились на стационарном лечении в Гродненской областной инфекционной клинической больнице. В связи с апробацией в лечении больных бактериального липополисахарида пирогенала весь контингент больных был разделен по случайному признаку в соответствии с рекомендациями Симпозиума по лечению вирусного гепатита (Одесса, 1970). В результате этого основную группу при легкой форме болезни, которая получала базис-терапию в сочетании с пирогеналом по разработанной схеме, составили 186 больных, контрольную (базис-терапия) - 191 больной. При среднетяжелой форме основная группа состояла из 137 больных, контрольная - 129. Неполное совпадение количества больных в группах зависело от исключения из их числа лиц, страдающих другой патологией печени, вовлеченной в процес-

Репозиторий ГрГМУ

'ое пребывания э стационаре. При тяжелом течении болезни видено 3 группы больных: первая (контрольная), которая получала базис-терапию а сочетании с преднизолоном, - 29 больных; вторая (основная), которая получала базис-терапию с пироге - налом, - 32 больных и третья (внутренний контроль) получала базис-терапию в сочетании с преднизолоном и в последующем им дополнительно назначался пирогенал - 15 больных. Объем ба - зис-терапии определялся тяжестью болезни и соответствовал общепринятым рекомендациям. При тяжелой форма болезни стероидная терапия заключалась в назначении преднизолона з на - адлной дозе 40-60 мг в сутки. Среди наблюдаемых больных количество лиц мужского и женского пола было практически оди - наковым (соответственно 361 - 50,2% и 358 - 49.8%). Количество больных среднетяжелой к тяжелой формами в основной группе составило 49,1%, в контрольной - 46,0%. Сывороточный гепатит диагностирован у 297 (41.3%) больных. Диагнов ого был под - твержден обнаружением HB_s-антигена у 191 (64,3%) пациента. У этих больных значительно чаще, чем при инфекционном, встречались среднетяжелые (соответственно 43,3% и 32,5%) к тяжелые (21,55% и 2,8%) формы, реже - легкие форма (35,02% я 54,7%). Оценка тяжести состояния, принципы диагностики сывороточного а инфекционного гепатита соответствовали общепри - нятым критериям.

Пирогенал назначался внутримышечно черев день. При легкой форме болезни с 3-5 Дня пребывания в стационаре в начальной дозе 50-75-100 МПД с последующим повышением на 25-50 МПД при отсутствии повышения температуры свыше 37,5°; количество инъекций на курс 6-7, курсовая доза до 1200 МПД. При среднетяжелой форме вирусного гепатита пирогенал назначался с 5-7 да? пребывания в стационаре в начальной дозе 50-75-100 МПД с последующим ей повышением на 25-50 МПД при отсутствии указанного выше пирогенного эффекта. Если температура повыша - лась более 37,5°, то доза пирогенала или уменьшалась на 25 МПД или оставалась прежней. Количество инъекций на курс было 8-10, курсовая дова до 2300 МПД. При тяжелой форме болезни пирогенал назначался, как правило, с 8-10 дня пребывания в стационаре. Начальная дова у этих больных была 50-75 КПД. Повышение довы при последующих инъекциях составляло 25 МВД и

Репозиторий БГМУ

лишь в дальнейшем с 4-5 инъекции при хорошей переносимости (отсутствие лихорадки и хорошее самочувствие) на 50 МПД. Количество введений на курс бнло 10-12, курсовая доза - до 2900 МПД.

Все больные контрольной и основной групп находились в одинаковых условиях режима, получали диету 5. У наблюдаемых больных в линамике болезни каждые 7-10 дней исследовались общий анализ крови и мочи, анализ кала на стеркобилин, анализ мочи на уробилин и желчные пигменты, содержание билирубина и его фракций (по Иендрассику), активность фруктозо-1,6-дифосфатальдолазы (АЛД) по методу В.И.Товарницкого и Е.Н.Валуй - ской, Аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и аспартатаминотрансферазы (АСАТ) по Умбрайт в модификации Т.С.Пасхиной (1959), тимоловая проба (унифицированный метод), сулемовая проба. Основанием для выписки больных из стационара служили общепризнанные критерии, которые регламентированы приказом Министра здраво - охранения СССР 14 от 7 января 1967 года и последними литература - ратурными данными (П.Д.Старшов, 1979). Клиническая характе - ристика наблюдаемых нами больных вирусным гепатитом не отли - чалась от классических описаний.

Для достижения поставленной цели и выполнения задач нами у наблюдаемых больных использованы специальные методы исследо - вания:

1. Иммунологические методы: 1) определение Т-лимфоцитов по Бах с соавторами (1974); 2) определение В-лимфоцитов по Мендес с соавторами (1973); содержание иммунокомпетентных клеток и вычисление 0-клеток проводилось в относительном и абсолют - ном выражении; 3) спонтанная агломерация лейкоцитов по Флек в модификации Х.М.Векслера (1975); 4) реакция бляшкообразования (локальный гемолиз) с аутологичными эритроцитами по Ерне в модификации Н.Н.Клемпарской (1969, 1970); 5) количественное определение сывороточных иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с соавторами (1965); 6) внутрикож - ная пирогеналовая проба (оригинальная методика); 7) определение миграционной способности лейкоцитов в зоне асептического травматического воспаления по Ребак и модификации Х.М.Векслера (1973) при стимуляции пирогеналом (оригинальная модифика ция); 8) определение фагоцитарной активности нейтрофилов по

Репозиторий БГМУ

В.М.Ерману и Е.М.Славской (1958) с патогенным микробом (брюшнотифозная сальмонелла). Рассчитывали ФЧ и ГШ.

П. Цитохимические методы: 1) Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов по Гомори; 2) активность кислой фосфатазы нейтрофилов и лимфоцитов по Гомори с буфером Михаелиса; 3) активность цитохромоксидазы нейтрофилов методом НАДИ-реакции (по Бергтон); 4) активность пероксидазы нейтрофилов (по Сато); 5) содержание лизосомальных катионных белков (по М.Г.Шубич); 6) содержание гликогена нейтрофилов (по А.Л.Мабадаш); 7) содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) нейтрофилов (по Фольгену); 8) содержание сульфгидрильных групп нейтрофилов по реакции с нитропруссидом натрия (по Р.П.Золотницкой); 9) содержание аскорбиновой кислоты нейтрофилов (по Жиро и Леблан в модификации Э.М.Эседова); 10) содержание фосфолипидов в нейтрофилах с суданом черным 3 (по Шихан, Стори); 11) содержание рибонуклеиновой кислоты лимфоцитов (по Браше); 12) активность сукцинатдегидрогеназы (СД) лимфоцитов (по Кваклино, Хейхо).

Учет результатов цитохимических исследований проводился полуколичественным методом оценки активности по Kaplow (щелочная и кислая фосфатазы) и Astaldi, Verga с расчетом среднего цитохимического показателя - СЦП (цитохромоксидаза, пероксидаза, катионные белки, гликоген, ДНК, РНК, сульфгидрильные группы, аскорбиновая кислота, фосфолипиды, сукцинатдегидрогеназа), что позволило получить результаты, сравнимые с данными других авторов.

За норму приняты результаты обследования по указанным методикам 124 практически здоровых людей. У больных и здоровых помимо рутинных методов выполнено 5632 иммунологических и 11005 цитохимических исследований.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики (И.А.Ойвин, 1959; Е.В.Монцевичюте-Эрингене, 1964).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка, клинической эффективности применения пирогенала в комплексной терапии острой Формы вирусного гепатита. З целях уточнения вли ния пирогенала на клиническое течение вирусного гепатита наш в настоящем разделе представлен материал, касающийся резуль тов обследования сравниваемых групп больных.

Репозиторий ГрГМУ

Известно, что в основу оценки тяжести течения вирусного гепатита помимо показателей клинической характеристики, выраженности интоксикации положена степень билирубинемии Б сочетании с выраженностью ферментемии и диспротеинемии. В качестве критериев суммарной оценки состояния больных к моменту выписки нами использован ряд субъективных и объективных показателей: день улучшения общего состояния, дань исчезновения жалоб, сроки нормализации кала и мочи, продолжительность желтухи, день нормализации размеров печени, койко-день, продолжительность болезни. Эти критерии используются рядом исследователей и рекомендованы решениями Симпозиума по лечению вирусного гепатита (1970).

При легкой форме болезни з основной группе раньше наступало улучшение состояния в сравнении с контролем ($P< 0,001$), быстрее исчезали жалобы ($P < 0,02$), быстрее нормализовалась окраска кала ($P< 0,05$), мочи ($P< 0,001$), раньше восстанавливались размеры печени ($P< 0,001$), сокращалась длительность желтухи ($12,49\pm0,47$ и $19,88\pm1,07$; $P< 0,001$), короче было пребывание а стационаре ($24,81\pm0,43$ и $26,95\pm0,93$; $P< 0,05$), хотя продолжительность болезни различалась несущественно ($32,41\pm\pm0,91$ и $35,79\pm1,32$; $P>0,05$).

При среднетяжелой форме болезни в основной группе показатели также были лучше, чем з контрольной группе в сроках улучшения состояния ($P< 0,01$), исчезновения жалоб ($P< 0,002$), нормализации окраски МОЧЕ ($P<0,02$), кала ($P< 0,01$), нормализации размеров печени ($P<0,001$), продолжительности желтуки ($21,40\pm\pm1,52$ и $30,23\pm1,49$; $P< 0,001$), койко-дня ($32,07\pm1,03$ и $36,19\pm\pm1,54$; $P< 0,02$). Однако и здесь продолжительность болезни была существенно не различима в сравниваемых группах ($41,03\pm$ 1,52 и $45,21\pm1,97$).

Влияние пирогенала на вышеуказанные показатели при тяжелом течении болезни определялось в сравнении с эффективностью стероидной терапии (контроль). Анализ значительного клинического материала показал, что и при тяжелой форме вирусного гепатита имеет место более ускоренная динамика обратного развития болезни в случае использования пирогенала, чем при лечении преднизолоном как в отношении улучшения самочувствия ($P< 0,001$), исчезновения жалоб ($P< 0,001$), нормализации окраски мочи ($P< 0,01$), нормализации размеров печени ($P< 0,01$), продолжитель-

Репозиторий БГМУ

ност и желтухи (38,24±1,79 и 15,21±1,83; P<0,01), койко-дня (41,23±1,75 и 49,21±2,21; P<0,01). Не было выявлено существенных различий лишь в сроках нормализации окраски каля (18,43±1,32 и 21,93±1,89; P>0,1) я продолжительности болезни (58,17±2,12 и 58,31-1,95; P>0,5). Отсутствие различий в продолжительности болезни в анализируемых группах, на наш взгляд, объясняется тем, что здесь включается достационарное пребывание больного, которое самим пациентом определяется не всегда точно. В тех случаях, когда больным тяжелой формой вирусного гепатита вначале назначался преднизолон, а затем дополнительно пирогенал (внутренний контроль), то нами не было выявлено заметного ВЛИЯНИЯ пирогенала в сравнении с контрольной группой. Б то же время назначение пирогенала при сочетании его со стероидом способствовало достоверному снижению курсовой дозы преднизолона (979,4± ±46,74 и 443,9*43,8 мг; P<0,001), а также продолжительности лечения им (30,9±1,32 и 22,1*3,35; P<0,02).

Характеризуя в целом влияние пирогенала на показатели билирубинового обмена, ферментемии и осадочных проб, можно отметить более ускоренную нормализацию их в случае использования в комплексной терапии пирогенала. Так, при легкой форме вирусного гепатита в основной группе перед выпиской общий билирубин был в 2 раза ниже, чем в контроле, а прямая его фракция встречалась в 4 раза реке. Под влиянием пирогенала наступала более быстрая нормализация ферментемии (АДД, АЛАТ, АСАТ), ускорение нормализации тимоловой и сулемовой проб. Аналогичная ситуация прослеживалась и при среднетяжелой форме вирусного гепатита. Тяжелая форма вирусного гепатита характеризовалась в разгаре болезни значительной билирубинемией. Однако в стадии выздоровления более полная нормализация билирубинового обмена отмечалась при лечении пирогечалом. Так, пряная фракция его в основной группе составила 2,5*1,1 мкмоль/л, Б контроле - 13,1*2,5 мкмоль/л, а в гр/ппе, получавших сочетанную терапию, -8,0±3,0 мкмоль/л. Более полная нормализация ферментемии наступала при лечении пирогеналом. Для оценки влияния проводимой терапии на функциональные пробы печени нами использован метод расчета частоты нормализации указанных проб в сравниваемых группах. В целях повышения значимости этого под-

Репозиторий ГомГМУ

хода за критерии нормы нами приняты собственные данные, которые были значительно лучше, чем верхние границы общепризнанных норм, регламентированных в качестве критериев для выписки больных из стационара соответствующим приказом. Подобный анализ показал, что при полной нормализации уровня общего и непрямого билирубина при легкой форме болезни частота нормализации прямого билирубина в основной группе больных была выше, чем в контроле (70,4±3,35% и 51,8±3,61; P<0,001), равно как и частота нормализации АЛД (85,5±2,58% и 56,5±3,59%; P< 0,001), АЛАТ (81,2±2,86% и 69,6±3,33%; P< 0,05), тимоловой пробы (35,5±3,51% и 25,1±3,14%; P< 0,05). При среднетяжелой форме болезни в основной группе была более полной частота нормализации общего билирубина (100% и 92,2±2,3%; P< 0,05), прямой его фракции (87,9±3,99% и 53,5±4,39%; P< 0,02), АЛД (73,7±3,76% и 48,1±4,40%; P<0,001), АЛАТ (79,6±3,44% и 68,2±4,10%; P< 0,05), АСАТ (90,5±2,51% и 79,1±3,58%; P< 0,02), тимоловой пробы (40,8±4,19% и 24,0±3,76%; P< 0,01), сулемовой пробы (1005? и 48,8±4,40%; P< 0,001). Использование базисной терапии в сочетании с пирогеналом (основная группа) приводило я более полному восстановлению функциональных проб печени при тяжелой форме болезни, чем при лечении их преднизолоном (контроль) и преднизолоном в сочетании с пирогеналом (внутриаранний контроль). Так, в основной группе Б сравнении с контролем отмечалась более полная нормализация общего билирубина (100% и 82,7±7,02%; P< 0,05), прямой его фракции (59,4±8,68% и 20,6±7,51%; P< 0,001), АЛД (71,8±7,95% и 44,8±9,23%; P< 0,01), АЛАТ (71,8*7,955? и 41,4±9,15%; P< 0,01), АСАТ (100% л 48,2±9,28%; P< 0,001). Сочетанная терапия преднизолоном и пирогеналом давала более полную нормализацию общего билирубина, чем лечение только стероидами (100% и 82,7±7,09%; P< 0,05); более полной была нормализация АЛД (73,3±11,40% и 44,8±9,23%; P< 0,05), АЛАТ (73,3±11,40% и 41,4±9,15%; P< 0,02), АСАТ (1005? и 48,2±9,28%; P< 0,001). Анализ динамики гшепереченленных показателей при HB_s-антигенпозитивном гепатите выявил практическую аналогичность измерений.

Анализ частоты рецидивов вирусного гепатита за последнее десятилетие (1970-1979 гг.) показал, что до 1973 года, когда еще не проводилась апробация пирогенала в клинике ие 552 ле-

Репозиторий БГМУ

чившихся больных рецидив отмечен у 17 (3,08±0,73%). С 1973 года а клинике прошло 1923 больных, из которых рецидивы были у 28 (1,46±0,27%). Из 356 больных, получавших Б комплексной терапии пирогенал, рецидивы отмечены у 2 (0,56±0,39%). Эти больные страдали хроническим алкоголизмом, и рецидивы у них связаны с нарушением режима после выписки из стационара. Из 261 больного, лечившегося с 1973 года стероидами, рецидивы были у 7 (2,68±0,99%). Таким образом видно, что лечение пирогеналом резко сократило частоту исхода в рецидив.

Из 191 больного HB_{s}-антигенпозитивным гепатитом базис-терапию получали 110, базис-терапию в сочетании с пирогеналом - 37, базис-терапию с преднизолоном - 29 и базис-терапию с преднизолоном и пирогеналом - 15 больных. Анализ частоты антигеноносительства Е стадии реконвалесценции и ближайшей диспансеризации (через 10 и 30 дней, 3 и 6 месяцев после выписки) показал, что реконвалесцентное антигеноносительство при использовании базис-терапии при выписке было в 23,6±4,1%, черва 10 дней - в 7,3±2,5%, а через 30 дней - в 5,5±2,2%, через 3 месяца - 4,5±1,9%, через 6 месяцев - 5,5*2,2$. При применении стероида частота находок антигена при выписке соста * вида 41,4±9,1%, через 10 дней - 24,1±7,9%, через 30 дней - 17,2±7,0%, через 3 месяца - 20,7±7,5%, через 6 месяцев - 20,7±±7,5%. Применение пирогенала на фоне базис-терапии вызывало снижение частоты антигенемии: при выписке - до 13,5±5,6%, через 10 к 30 дней - до 2,7±2,6%, в дальнейшем антиген не обнаруживался. Включение пирогенала на фоне стероидной терапии снимало отрицательное влияние преднизолона на длительность антигеноносительства, и оно прекращалось через 3 месяца после выписки больных.

Среди больных, леченных пирогеналом, не отмечалось случаев летального исхода. Летальность по стационару среди взрослых с 1970 по 1972 год составила 1,27%, а с 1973 по 1979 год - 0,83%. Следовательно, после активного использования пирогенала летальность в стационаре снизилась в 1,5 раза. Снизилась за эти года летальность и при сыворотоном гепатите, в частности, с 6,03±2,3% до 1,92±0,52%. Характеризуя состояние лечебного процесса в клинике, нужно отметить, что за 10 лет в 34 случаях имело место развитие острого и подострого некроза печени, при

Репозиторий ГрГМУ

котором выздоровели 13 больных, или 38,2%, что соответствует материалам других авторов.

Таким образом, подводя итог анализу влияния пирогенала на клинико-лабораторные показатели при острой форме вирусного гепатита, можно признать, что назначение этого препарата способствует более ускоренному и полноценному выздоровлению больных, в то время как применение стероида нарушало процесс реконвалесценции.

Состояние периферической крови при вирусном гепатите. Одной из основных функций крови является участие ее в осуществлении иммунологических ответных реакций и тем самым в поддержании гомеостаза.

При легкой и среднетяжелой формах вирусного гепатита содержание эритроцитов на протяжении всего пребывания в стационаре находилось в пределах нормы и не зависела от проводимого лечения ($P > 0,5$). При тяжелой форме вирусного гепатита лечение пирогеналом удерживало количество эритроцитов на практически нормальном уровне, в то время как стероидная терапия вызывала резкое снижение их в стадии реконвалесценции ($P < 0,002$), что можно связать с нарушением репродукции вследствие катаболического эффекта стероидов. Назначение пирогенала на фоне преднизолона сдерживало неблагоприятное влияние последнего, что можно объяснить стимуляцией костного мозга. В содержании гемоглобина при вирусном гепатите отмечена тенденция к снижению при тяжелой форме болезни без существенного влияния проводимой терапии.

В остром периоде болезни независимо от тяжести процесса во всех группах наблюдали заметное ускорение СОЭ ($P < 0,05$), при этом в дальнейшем нарастание ее вплоть до стадии выздоровления было выражено при тяжелом течении болезни ($P < 0,01$). Существенного влияния терапии на динамику СОЭ не выявлено.

В ранний период заболевания имеет место практически закономерная лейкопения, сменяющаяся при легкой и среднетяжелой форме нормализацией количества лейкоцитов, а при тяжелой - в отдельные этапы даже лейкоцитозом в случаях применения преднизолона, в то время как при лечении пирогеналом содержание лейкоцитов удерживалось на цифрах, близких к нормальным.

В остром периоде вирусного гепатита независимо от тяжести

Репозиторий БГМУ

болезни выявлялась в различной степени выраженная относительная и абсолютная эозинопения. При легкой и среднетяжелой формах в стадии выздоровления происходит нормализация содержания эозинофилов. При тяжелой форме болезни стероиды удерживали их количество на сниженном уровне, в то время как пирогенал приводил на 4 декаде к несущественному относительному и абсолютному росту эозинофилов, хотя в стадии реконвалесценции, независимо от предшествующей терапии, содержание их было умеренно снижено.

Абсолютное и относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов при легкой и среднетяжелой формах болезни повышено ($P < 0,05$). При тяжелой форме болезни тенденция к росту содержания палочкоядерных нейтрофилов наиболее заметна в сравнении с кормой при применении стероидов ($P < 0,01$), в то время как лечение пирогеналом повышало их уровень несущественно ($P > 0,5$).

Содержание сегментоядерных нейтрофилов при легкой и среднетяжелой формах болезни, независимо от периода болезни и проводимой терапии, не отличается от нормы ($P > 0,5$). При тяжелой форма болезни лишь стероидная терапия приводила к нарастанию абсолютного содержания этих клеток ($P < 0,05$). Сопоставление динамики содержания лейкоцитов и нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных) убеждает нас в том, что стероидная терапия опосредованно активизирует росток костного мозга, вероятно, за счет действия вторичной флоры.

Практически при всех формах тяжести болезни, независимо от периода ее и проводимой терапии при вирусном гепатите, удерживалось нормальное относительное и абсолютное содержание лимфоцитов ($P > 0,5$).

Анализ динамики относительного и абсолютного содержания моноцитов выявил увеличение их на всех этапах болезни, независимо от тяжести ее и проводимого лечения. Изменения гемограммы при HB_s-антигенположительном гепатите носили идентичный вирусному гепатиту характер.

Таким образом, следует признать, что для острого периода болезни при вирусном гепатите были характерны лейкопения, эозинопения, палочкоядерный сдвиг влево, нормальное содержание сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, абсолютный и

Репозиторий ГрГМУ

относительный моноцитов. Стероидная терапия приводила к на - растанию количества лейкоцитов, нейтрофилов и не влияла на содержание лимфоцитов и моноцитов. Применение пирогенала не вызывало заметных сдвигов в лейкоформуле.

Для комплексной оценки гемограммы нами на основании лей - и оформулы рассчитывались лейкоцитарный индекс интоксикации АЛИИ по Я.Я.Кальф-Калифу) и кровяноклеточный показатель (ККП по Гейер). У группы практически здоровых людей ЛИИ составил $0,62\pm0,086$, ККП - $1,45\pm0,084$. Как показали наши исследования, в остром периоде болезни имело место несущественное снижение ЛИИ при легкой и среднетяжелой формах, а при тяжелой форме ЛИИ не отличался от нормы. В процессе выздоровления выявлено при легкой и среднетяжелой формах болезни снижение ЛИИ, особенно в стадии реконвалесценции ($P<0,05$). При тяжелой форме болезни на фоне стероидной терапии не было отмечено сущест - венного изменения этого показателя, в то время как при при - менении пирогенала на 3-4 декадах имело место снижение ЛИИ.

Изменения ККП характеризовались снижением его при легкой форме вирусного гепатита в сравнении с нормой ($P<0,05$), не- существенным уменьшением при среднетяжелой форме болезни и отсутствием изменений при тяжелой форме гепатита. Базис-те - рапия при легкой и среднетяжелой формах болезни вызвала в стадии выздоровления его нормализацию, а лечение пирогена - лом - снижение (P 0,05). При Тяжелой форме болезни пироге- кал не вызывал заметных сдвигов ККП, в то время как стероид- ная терапия приводила к существенному его росту ($P<0,05$). Анализ ЛИИ и ККП в случаях экстремальных ситуаций (острый к подострый некроз печени) показал перспективность использова- ния их в качестве критериев в оценке тяжести процесса, так как ЛИИ и ККП в этих случаях резко увеличивались (соответ - ственно $1,58\pm0,092$; $P<0,001$ и $4,11\pm0,15$; $P<0,001$).

Полученные нами данные показывают, что обычный анализ ге- мограммы не в силах раскрыть тонкие механизмы действия ана - лизируемых видов терапии. Использование ЛИИ и ККП позволило лишь в какой-то степени оценить перспективу этих показателей в выявлении экстремальных ситуаций з течении болезни.

Показатели клеточного иммунитета при вирусном гепатите и влияние ко них проводимой терапии. Сведения об изменениях Т-.

Репозиторий БГМУ

В-лимфоцитов и О-клеток при вирусном гепатите в зависимости от тяжести болезни, остроты процесса и проводимой терапии представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, при легкой форме вирусного гепатита в разгаре болезни имело место существенное снижение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов как в основной, так и контрольной группах ($P < 0,01$). В дальнейшем по мере выздоровления отмечалось восстановление относительного их содержания, а при лечении пирогеналом даже абсолютный рост ($P < 0,002$). В остром периоде болезни выявлено умеренное относительное повышение В-лимфоцитов, в то время как абсолютное их содержание не отличалось от нормы. В дальнейшем отмечалось нарастание относительного и абсолютного их уровня. В стадии реконвалесценции при лечении пирогеналом сохранялось повышенным их абсолютное содержание ($P < 0,001$),

При среднетяжелой форма вирусного гепатита имело место снижение абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов ($P < 0,001$), более заметное, чем при легкой форме болезни. Нормализация их уровня происходила медленно, заканчиваясь практически в стадии реконвалесценции. Содержание В-лимфоцитов з остром периода существенно не отличалось от нормы. В стадии улучшения состояния их уровень как в контрольной, так и в основной группах ужа заметно выше нормы ($P < 0,015$). В последующем при выздоровлении повышенный уровень В-лимфоцитов сохранялся при лечении пирогеналом ($P < 0,01$).

При тяжалой форма вирусного гепатита в разгаре болезни во всех группах отмечался сниженный уровень Т-лимфоцитов ($P < 0,001$). Лечение пирогеналом приводило к повышению их относительного и особенно абсолютного уровня в стадии клинического выздоровления ($P < 0,002$). Применение преднизолона сохраняло сниженным их абсолютный и относительный уровень даже в стадии реконвалесценции ($P < 0,001$). Назначение пирогенала на фоне стероидной терапии приводило в периоде реконвалесценции к практической нормализации относительного содержания Т-лимфоцитов при заметном их абсолютном росте ($P < 0,001$).

Характеризуя в целом динамику изменений О-клеток, можно придти к заключению, что в острый период болезни, как правило, выявлялось существенное увеличение их содержания ($P < 0,05$)

Репозиторий БГМУ

Таблица 1

Содержание иммунокомпетентных клеток в периферической крови при вирусном гепатите в зависимости **от тяжести,** периода болезни, проводимой терапии ($M \pm m$)

Тяжесть болезни	Терапия	Содержание	Периоды болезни: разгар Т-РОК	В-РОК	О-кл	стабилизация Т-РОК	В-РОК	о-кл	улучшение Т-РОК	З-РОК	О-кл	выздоровление Т-РОК	В-РОК	О-кл
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Легкая форма	базисная терапия n = 42	%	51,2 ±3,1	28,5 ±1,9	20,3 ±1,6	53,4 ±2,9	30,1 ±1,6	16,5 ±1,4	54,8 ±2,7	29,8 ±1,8	15,4 ±1,9	56,6 ±2,3	27,2 ±2,1	13,2 ±2,1
		абс	1111 ±67	618 ±41	440 ±35	1384 ±75	780 ±41	427 ±36	1420 ±70	772 ±47	399 ±49	1441 ±55	675 ±51	319 ±51
	базисная терапия+ пирогенал n = 45	%	51,6 ±2,9	28,1 ±1,8	20,3 ±1,9	51,3 ±3,3	30,6 ±1,9	15,1 ±1,9	56,1 ±2,4	31,8 ±1,9	12,1 ±1.6	61,3 ±2,9	29,3 ±1,8	9,4 ±1,7
		абс	1140 ±40	621 ±42	448 ±90	1433 ±52	838 ±52	414 ±66	1537 ±52	671 ±19	331 ±33	1757 ±53	840 ±49	269
Средняя тяжелая форма	базисная терапия n = 34	%	47,4 ±3,3	29,6 ±2,1	23,0 ±1,9	51,1 ±2,9	29,8 ±2,0	19,1 ±2,1	57,3 ±3,1	30,e ±2,3	11,9 ±2,3	63,5 ±3,4	27,5 ±2,5	9,0 ±0,8
		абс	823 ±58	517 ±37	402 ±33	1143 ±65	667 ±45	427 ±47	1508	810 ±60	313 ±60	1575 ±84	682 ±62	223 ±20
	базисная терапия+ пирогенал n = 31	%	47,0	29,1 ±1,9	±1,8	50,? ±2,6	30,4 ±? 1	18,9 ±2,3	56,7	31,5 ±2,5	11,8	64,9 ±3,4	±2,7	2,4 ±0,7
		абс	1109 ±61	636 ±45	564 ±42	131? ±37	739 ±34	491 ±60	1487	826 ±65	±55	1618 ±65	815 37	59 ±17

Репозиторий БГМУ

Таблица 1 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	базис-	%	45,9	29,2	23,9	50,9	29,8	19,3	57,0	31,3	11,7	60,1	32,9	7,0
	терапия+		±2,3	±1,6	±1,5	±2,6	±2,1	±1,9	±2,9	±3,1	±2,9	±2,8	±2,3	±0,2
			1093	680	557	1128	661	428	1302	715	267	1836	1005	213
	n = 19		±54	±37	±35	±58	±46	±42	±66	±71	±66.	±88	±70	±61
	базис-	%	46,7	29,0	24,3	48,4	29,7	21,9	49,8	26,1	24,1	53,2	26,3	20,6
лая	терапия+		±2,7	±1,9		±2,8	±2,1	±2,0	±2,7	±2,3			±2,7	±2,5
	преднизолон	абс	1109	659	577	1073	658	485	1137	596	551	1174	581	455
			±64	±45	±45	±62	±46	±44	±62	±52	±52	±68	±60	±55
форма	n = 16													
	базис-	%		28,3	23,8	49,3	29,5	21,2	57,2	30,6	12,2	59,2	32,6	8,2
	терапия+			±1,8	±1,7	±2,7	±2,1	±2,1	±2,7	±2,1	±1,3	±2,7	±2,5	±0,9
	преднизо-	абс	1262	649	630	1327	794	571	1679	898	358	1849	1018	256
	пирогенал		±66	±48	±45	±7	±56	±56	±79	±62	±38	±34	±63	±28

Примечание: нормальное содержание Т-РОК - 61,3±2,1% или 1506±51,6 в 1 мкл
[illegible] 2± [illegible] в 1 мкл
О-клетки - 14,2±1,9% или 415±46,7 в 1 мкл.

Репозиторий ГомГМУ

без заметного влияния тяжести болезни. Применения пирогенала в комплексной терапии вирусного гепатита вызвало в стадий реконвалесценции резкое снижение абсолютного и относительного содержания этих клеток ($P < 0,01$). Заметное снижение отмечалось и при использовании базис-терапии при легкой и среднетяжелой формах болезни. Применение при тяжелой форме гепатита преднизолона способствовало сохранению повышенного их уровня. Назначение пирогенала на фоне стероида вызывало закономерное снижение О-клеток в стадии выздоровления ($P<0,01$). Аналогичными были изменения иммунокомпетентных клеток при $HB_в$-антигенположительном гепатите.

Следовательно, при вирусном гепатите имело место заметное состояние иммунодепрессии, выражающееся в снижении числа Т-клеток. По мере выздоровления наблюдалась тенденция к нормализации содержания Т-лимфоцитов. Преднизолон замедлял нормализацию количества Т-лимфоцитов и тормозил рост В-клеток. Лечение пирогеналом вызывало быстрое восстановление содержания Т-клеток, рост В-лимфоцитов и снижение О-клеток, том самым приводя к усилению иммунного ответа путем активизации О-клеток. Не исключается, что снижение О-клеток отражает подавление пирогеналом киллерного эффекта в организме.

Спонтанная агломерация лейкоцитоз и реакция бляшкообразования (локального гемолиза) при вирусном гепатита к влияние на них проводимой терапии. Особенности формирования иммунного ответа в условиях наличия возбудителя в организме могут быть оценены с помощью спонтанной агломерации лейкоцитов и феномена локального гемолиза (бляшкообразования) с аутологичными эритроцитами. Процент спонтанно агломерированных лейкоцитов (ПАЛ) у практически здоровых людей составил $3,2 \pm 0,26\%$, количество бляшкообразующих клеток равнялось $2,5*0,14$ в 1 мкл. Обследовано 143 больных вирусным гепатитом.

При легкой форме болезни в периоде разгара в основной и контрольной группах агломерационная способность лейкоцитов повышена ($7,5 \pm 0,7$ и $7,0*0,5$), Лечение пирогеналом приводило я заметному нарастанию этого явления до $10,2*0,9$ в стадии улучшения с последующим снижением в стадии выздоровления, однако без нормализации ($3,9 \pm 0,5$; $0,001$). При среднетяжелой форме вирусного гепатита в разгаре болезни также отмечалось

Репозиторий БГМУ

повышение ПАЯ как Б основной, так к контрольной группах (7,2±±0,9 и 7,9±0,9; P<0,001). Применение пирогенала вызывало заметное возрастание ПАЛ - 11,5± 0,4 (P< 0,001) с последующим снижением до 5,1±0,3 при выписке больных. Базис-терапия, как и при легкой форме, удерживала ПАЛ на повышенном уровне почти без колебаний. При тяжелой форме вирусного гепатита выявлено более резкое увеличение ПАЛ з изучаемых основной, контрольной и внутренне-контрольной группах (9,1±0,7; 10,4±0,3; 10,5±0,6; P<0,001). Как при лечении пирогеналом, так и преднизолоном в дальнейшем сохранялся высокий уровень ПАЛ без тенденции к нормализации в стадии реконвалесценции при стероидной терапии и заметном снижении в сравнении с исходным уровнем при лечении пирогеналом или при назначении его на фоне преднизолона. При НВ -антигенпозитивном гепатите выявлены идентичные изменения. Следовательно, при вирусном гепатите имеет место активация функционирования иммунокомпетентных клеток, ответ которых усиливается при назначении пирогенала. Сохранение высокого уровня ПАЛ при стероидной терапии возможно объяснить действием дополнительного антигенного раздражителя, каковым является вторичная флора, расторможенная при назначении преднизолона.

Острый период вирусного гепатита, а том числе и HB_e-позитивного, характеризовался увеличением количества бляшкообразующих клеток как з основной, так и в контрольной группах при легкой (16,5±0,7 и 17,3±0,7; P<0,001) и среднетяжелой формах (18,7±1,2 и 19,4±0,9; P<0,001). Лечение пирогеналом вызывало к периоду выздоровления снижение количества бляшек против исходного уровня как при легкой, так и при среднетяжелой формах (6,0±0,3 и 8,0±0,4), а при базис-терапии к этому времени их количество даже возрастало (27,8±1,9 и 25,5±1,9). При тяжелой форме болезни высокий исходный уровень при применении пирогенала в последующем постепенно снижался (33,7±2,9; 22,0±±1,4; 17,3±1,6; 11,9±1,3). Лечение стероидами в случав их эффективности также вызывало подобное явление (38,2±3,2; 24,5±±1,8; 21,5±1,3; 15,6±0,8). З случав же неэффективной стероидной терапии сохранялся высокий уровень бляшек и только назначение пирогенала вызывало их постепенное снижение (41,7±3,6; 40,8±3,3; 23,5±1,9; 15,5±2,9). Рассматривая феномен бляшкооб-

Репозиторий ГГМУ

разования с аутологичными эритроцитами как показатель аутосенсибилизации, можно признать, что эти явления заметно выражены в остром периоде вирусного гепатита и особенно при тяжелом его течении. Применение базис-терапии не обеспечивало снятие этих нежелательных явлений. Назначение пирогенала вызывало заметное торможение этих процессов к периоду выздоровления. Аналогичное действие стероидов выявлялось лишь при их ялнничес - кой эффективности. При отсутствии эффекта от назначения стероидов явления аутосенсибилизации снимались только после дополнительного назначения пирогенала.

Содержание сывороточных иммуноглобулинов при вирусном гепатите и влияние на них проводимой терапии. Анализ содержания иммуноглобулинов A, K, G проводился с учетом вида гепатита, тяжести болезни и проводимой терапии на разных этапах патологического процесса. За норму приняты данные, полученные при обследовании 21 практически здорового человека: IgA - 1,62±±0,12 мг/мл, ЮМ - 1,33±0,14 мг/мл, IgG - 8,03±0,21 мг/мл. Исследование проведено у 180 больных вирусным гепатитом.

В остром периоде болезни при инфекционном гепатите отмечено резкое увеличение IgA ($P< 0,05$), IgM ($P<0,05$) и почти нормальное содержание IgG. Практически идентичная ситуация выявлена при сывороточном гепатите за исключением несколько более резкого увеличения IgM. В дальнейшем при инфекционном гепатите в стадии реконвалесценции отмечалась практическая нормализация IgM и снижение IgA и IgG. При сывороточном гепатите происходила нормализация и IgG, однако сохранялся повышенный уровень IgA. В разгаре болезни с нарастанием тяжести увеличивалось содержание IgM (2,39±0,90; 2,83-0,50; 3,59*0,79). Если при легкой и среднетяжелой формах вирусного гепатита рост IgA отмечен лишь в остром периоде болезни ($P< 0,05$), то при тяжелой форма это наблюдалось и в стадии реконвалесценции. При тяжелой форме болезни отмечалось в стадии выздоровления заметное увеличение ($P< 0,05$), в то время как при легкой и среднетяжелой формах - снижение этой фракции.

В таблице 2 приводятся данные, касающиеся динамики содержания иммуноглобулинов в зависимости от характера проводимой терапии. Как видно из представленных данных, в острый период болезни выявлены практически однотипные изменения: повышения

Репозиторий ГомГМУ

Таблица 2

Динамика уровня сывороточных иммуноглобулинов при вирусном гепатит о в зависимости от периода болезни и проводимой терапии

Проводимая терапия	Недели	Фракции иммуноглобулинов IgM	IgG
Базис-	1	2,48±0,33*	2,93±0,39*	7,07±0,73
	2	2,67±0,40*	3,04±0,43*	9,69±0,70*
	3	1,99±0,21	1,57±0,16	8,03*0,58
	4	1,45±0,33	1,21*0,15	6,89±1,23*
п = УЗ	5	1,37±0,22	1,24±0,19	5,73±0,65*
	6	1,08±0,19*	1,15±0,15	6,16±0,52*
		3,57±0,16*	2,85±0,36*	6,57±0,51*
-базис-	2	2,12±0,13*	2,16±0,32*	7,94*0,65
-терапия +		1,90±0,16	1,83±0,18*	8,11±0,40
	4	1,57±0,14	1,57±0,12	7,36±0,85
преднизолон	о	1,82*0,24	1,42±0,14	5,61±0,57*
п - 18	6		1,40±0,13	6,86±0,46*
		2,62±0,22*	1,93±0,27*	9,75±0,88
Базис-	2	2,38±0,26*	3,43±0,50*	11,93*0,87*
-терапия+	3	2,46±0,26*	2,06±0,22*	13,69*0,78*
пирогенал	I	1,72±0,16	1,43±0,11	13,33±0,92*
	5	1,85*0,32	1,69±0,21	10,54±0,92*
я = 15	6	1,34±0,18	1,49±0,11	11,14±0,83*
Базис-	1	1,90±0,16	3,01±0,37*	7,15±0,40
-терапия +	2	2,49±0,29*	2,73±0,29*	7,26*0,47
преднизолон+	3	1,69±0,21	1,56±0,09	8,85±0,58
пирогенал	4	1,80±0,18	1,98±0,29*	13,67±0,75*
п = 15	5	1,53±0,24	1,47±0,21	14,77±0,66*
	6	1,20±0,21	1,15±0,15	15,57±0,94*

Примечания: * - существенное различие с нормой (P≤ 0,05).

Репозиторий БГМУ

IgA и IgM при нормальном уровне IgG . При использовании лишь базис-терапии происходило постепенное снижение IgA и IgM до нормы, IgG даже ниже ее. Лечение стероидами вызывало идентичную ситуацию. Применение пирогенала способствовало сохранению повышенного уровня IgM , IgA в течение трех недель, резкому росту содержания IgG вплоть до стадии реконвалесценции. Назначение пирогенала на фоне стероидов также вызывало увеличение IgG . Полученные нами данные показывают, что при вирусном гепатите все же сохраняется способность к первичному иммунному ответу в виде IgM , но стойко нарушен процесс формирования вторичного иммунного ответа в виде IgG . Учитывая данные указанных иммунологических тестов, можно предположить, что пирогенал, вызывая рост Т-лимфоцитов, восстанавливает "хелперную" и "супрессорную" функции их по отношению к В-лимфоцитам, приводя тем самым к усилению продукции IgG и вместе с тем снижая явления аутосенсибилизации. Преднизолон, подавляя Т-систему, не восстанавливал нарушенную инфекционным процессом взаимосвязь с действиях иммунокомпетентных клеток, что приводило к сохранению в части случаев явления аутоагрессии и недостаточно качественному формированию иммунного ответа. Корригирующая роль пирогенала проявлялась особенно ярко при использовании его на фоне стероидов. Отмеченная нами динамика IgA при инфекционном и сывороточном гепатитах отражает особенности патогенеза этих заболеваний. Не исключено, что при инфекционном гепатите в стадии выздоровления происходит перераспределение IgA , так как эти антитела способствуют поддержанию уровня IgA на слизистых, формируя местный иммунитет и обеспечивая невосприимчивость к повторному заражению. В таком перераспределении IgA В организме при сывороточном гепатите нет нужды, так как имеет место другой механизм заражения, в результате чего уровень IgA остается повышенным даже в стадии реконвалесценции. Развивающееся явление дискоординации в иммунной системе при вирусном гепатите затрудняет полноценную реализацию иммунной реакции, чему на всегда способствует обычная базис-терапия. Преднизолон, хотя и не резко, но угнетает иммунный ответ в сравнении с обычной базис-терапией, не помогая нормализации иммунного гомеостаза. Корригирующая роль пирогенала иллюстрируется полученными нами данны-

Репозиторий ГрГМУ

ми и позволяет придти к выводу, что в результате стимулирования иммунного ответа под влиянием пирогенала формируется более полноценное восстановление гомеостаза организма.

Интракутанная пирогеналовая проба при вирусном гепатите. Для оценки реактивности организма нами разработана и апробирована внутрикожная пирогеналовая проба, сущность которой состоит з том, что через 24 часа после внутрикожного введения 1 МПД пирогенала изменяется диаметр папулы. У 45 практически здоровых людей он составил 6,9±0,44 мм Сот 4 до 1С мм). Снижение реактивности характеризовалось уменьшением ее менее 5 та, повышение ~ рост более 10 мм. Исследование показало ее общедоступность, неспецифичность, простоту и безопасность для пациентов. Не отмечено каких-либо нежелательных реакций на подобное введение пирогенала.

Из представленных данных видно (табл. 9), что в разгаре заболевания организм на внутрикожное введение пирогенала отвечал резким увеличением размеров папулы, что особенно заметно при тяжелой форме болезни. Заметное снижение ее диаметра при легкой и среднетяжелой формах болезни отмечалось уже в стадии улучшения и особенно в стадии выздоровления. Однако в это время она все еще повышена в сравнении с нормой. При этом нужно отметить, что лечение пирогеналом сохраняло более выраженную ответную реакцию, чем при использовании базис-терапии.

Применение преднизолона вызывало быстрое уменьшение размеров папулы, причем з стадии реконвалесценции она даже ниже нормы. Лечение тяжелой формы вирусного гепатита базис-тарапией в сочетании со стероидами и пирогеналом приводило к постепенному уменьшению папулы э сравнении с исходным уровнем, однако в стадии выздоровления ее размеры существенно увеличены.

Анализ полученных данных показывает, что динамика внутрикожной пробы отражает стадийность инфекционного процесса, характеризуя его острогу, з значительной степени тяжесть болезни к позволяет оценить влияние на организм больного некоторых видоз терапии. Сохранение повышенных размеров папулы при вирусном гепатите в стадии выздоровления указывает на неполную завершенность инфекционного процесса. Идентичной была динамика интракутанной пробы с пирогеналом при HB_s-антигенположитив-

Репозиторий БГМУ

Таблица 3

Динамика внутрикожной пробы с пирогеналом при вирусном гепатите в зависимости от тяжести, периода болезни и лечения

Тяжесть болезни	Проводимая терапия	Периоды исследования: разгар	улучшение	выздоровление
Легкая	базис-терапия	45	14,3±0,56* 42	8,1±0,36* 40
	базис-терапия+пирогенал		13,9±0,48* 45	10,3±0,41* 41 *
Средне-тяжелая форма	базис-терапия	18,5±0,94* 34	14,1±0,63* 30	9,9±0,41* 30
	базис-терапия+пирогенал	18,3±0,71* 37	13,3±0,41*	10,4±0,35* 31
Тяжелая	базис-терапия+преднизолон	·21 8±1 09* 11	11.0±0.32* 11	4.5±0.34* 11
	базис-терапия+пирогенал	22,1±1,21* 14	22,4±1,33* 14	12,7±0,45* 12
	базис-терапия+преднизолон+пирогенал	21,2±1,03* 13	20,8±1,15* 12	12,1±0,45*

Примечание: числитель - диаметр папулы (M * m) в мм;
знаменатель - количество наблюдений;
·л - существенное различие с нормой (P≤ 0,05).

Репозиторий ГрГМУ

ном гепатите.

Течение травматического асептического воспаления при вирусном гепатите. 3 целях уточнения особенностей действия пирогенала в организме здорового и больного нами использована методика "кожного окна" в сопоставлении анализа клеточных отпечатков на течение нестимулированного асептического воспаления и при стимуляции его внутрикожно введенным пирогеналом (1 МПД). При исследовании 43 практически здоровых людей через 24 часа после нанесения травмы в отпечатке с нестимулированной зоны было 33,4±3,3% нейтрофилов и 66,6±3,3% мононуклеаров, в то время как при стимуляции зоны воспаления пирогеналом в те же сроки было 69,3±2,6% нейтрофилов и 30,7±±2,6% моконуклезров. Таким образом, был выявлен факт резкого торможения миграции моконуклезров в "кожное окно" и стимуляция миграции нейтрофилов, что может быть использовано для оценки функционального состояния Т-лимфоцитов, так как липополисахариды считаются признанными митогенами этих клеток.

Было выявлено, что независимо от тяжести болезни, характера проводимой терапии з разгаре болезни в зоне асептического воспаления отмечается эффект торможения миграции мононуклеаров. При введении пирогенала в зону воспаления в этот период болезни не выявляется существенного нарастания эффекта торможения. В стадии выздоровления происходила почти полная нормализация состава мигрирующих клеток при нестимулированном воспалении при базис-терапии и базис-терапии в сочетании с пирогеналом. Лечение преднизолоном тормозило восстановление состава клеточного отпечатка. 3 стадии реконвалесценции при тяжелой форме болезни при стимуляции воспаления пирогеналом независимо от проводимой терапии выявлялся эффект существенного торможения миграции мононуклеаров, более заметный, чем у здоровых ($P < 0,05$). При среднетяжелой форме болезни это явление отмечалось лишь у больных, леченных пирогеналом, а при легкой форме не проявлялось вообще.

Характеризуя особенности миграции в зону асептического воспаления при стимуляции пирогеналом, нужно отметить неоднозначность этой реакции в зависимости от тяжести болезни и терапии. По мере выздоровления возрастала частота и степень выраженности эффекта торможения и уменьшалась частота и степень так на-

Репозиторий ГМУ

вываемой "парадоксальной" миграции, когда на пирогенал усиливалась Миграция мононуклеаров. Лечение пирогеналом стимулировало явления торможения и уменьшало парадоксальную" миграцию, в то время как при преднизолонотерапии сохранялась высокая частота "парадоксальной" миграции. Явления последней были заметно выражены в разгаре болезни при тяжелой форме.

Полученные нами данные дали основание предположить, что использование пирогенала при стимуляции асептического травматического воспаления предоставляет возможность определить полноту выздоровления и уточнить особенности миграции клеток. Слабый эффект действия пирогенала как стимулятора в разгаре болезни показывает, что в организме больного действует более активный фактор – возбудитель гепатита, который и вызывает эффект торможения в зоне воспаления. При выздоровлении снятие действия возбудителя восстанавливало или улучшало соотношение в характере миграции как в стимулированной, так и нестимулированной зонах. Отсутствие восстановления клеточного состава мигрирующих клеток в зона нестимулированного воспаления при лечении преднизолоном дает основание предполагать продолжающееся действие мощного патогенного фактора (персистирующий возбудитель, условнопатогенная флора). Этот факт подтверждается ранее регистрированным явлением затяжной антигенемии при К3 - антигенпозитивном гепатите при лечении преднизолоном. Уменьшение частоты "парадоксальной" миграции и восстановление обычного явления торможения миграций при действии пирогенала, на наш взгляд, объясняется процессом активации Т-супрессоров, так как при репрессии их и была выявлена "парадоксальная" миграция макрофагов (Я.Д.Кейш, 1978).

Факторы неспецифической резистентности организма и влияние

резистентности является необходимым условием для полноценной характеристики состояния иммунного гомеостаза при вирусном гепатите. Известно, что фагоцитарная реакция является одной из важнейших сторон защиты организма. Для более полной ее характеристики необходимо выяснение трех основных процессов: захват микроорганизма, его обезвреживание и последующее разрушение. С этих позиций нами рассматриваются в настоящем разделе

Репозиторий БГМУ

ности фагоцитоза и активности клеточных бактерицидных факторов - лизосомальных катионных белков и пероксидазы.

Фагоцитарная реакция изучена у 236 больных. Фагоцитарное число (ФЧ) у здоровых было равно 3,66±0,11. В остром периоде болезни вирусного гепатита при легкой форме отмечалось незначительное повышение этого показателя в основной и контрольной группах (3,83±0,47 и 3,91±0,52; P> 0,5). При обычной базис-терапии и при назначении дополнительно пирогенала в периоде выздоровления имело место уже значительное увеличение ФЧ (5,24±0,39 - основная, 5,00±0,34 - контроль). При среднетяжелой форме в разгаре болезни выявлено уже снижение ФЧ в группах (2,55±0,30 и 2,67±0,30; P< 0,05). Более заметное нарастание фагоцитарного числа отмечено при применении в терапии пирогенала (5,11±0,47 и 4,53*0,61). Снижение ФЧ в остром периоде при тяжелой форме вирусного гепатита на блюдалось во всех сравниваемых группах (2,64*0,51; 2,43*0,36; 2,22-0,31; P< 0,05). Стероидная терапия задерживала восстановление этого показателя в течение последующих двух декад и лишь снижение преднизолона и его последующая отмена приводили к постепенному повышению ФЧ (4,23±1,10; 4,55±0,45; 4,61±±0,31). Назначение пирогенала при тяжелой форме гепатита уже на третьей декаде вызывало существенное повышение ФЧ (P< 0,05), рост ФЧ продолжался Даже в стадии выздоровления. Назначение пирогенала на фоне стероидов вызывало планомерное нарастание ФЧ.

Показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ) у здоровых составил 70,3±1,7%. При легкой форме болезни ПЗФ снижен в основной и контрольной группах (52,3±2,56 и 53,1*3,42; P< 0,05). Восстановление этого показателя происходило лишь в стадии реконвалесценции (71,96*7,03 и 75,81±4,15). Разгар болезни при среднетяжелой форме выявил более заметное снижение ПЗФ в сравниваемых группах (43,10±3,15 и 47,65*4,11). Восстановление ПЗФ в периоде выздоровления было более полным при применении пирогенала. Понижение ПЗФ при тяжелой форме болезни было более существенным во всех группах в сравнении с нормой (41,17*±10,31; 40,56±4,33; 42,05±5,36; P< 0,001). Назначение стероидов сдерживало восстановление этого показателя даже в стадии реконвалесценции (62,59±3,32; P< 0,05). При использовании пи-

Репозиторий БГМУ

рогенала восстановление нормального уровня отмечено на 3 декаде с последующим ростом при выписке больных (75,42±5,12). Назначение пирогенала но фоне стероидов приводило к заметному восстановлению ПЭФ лишь к 5 декаде болезни.

Средний цитохимический показатель (СЦП) пероксидазы у здоровых равнялся 2,9±0,023. Обследовано 229 больных вирусным гепатитом. При легкой форме болезни при поступлении отсечено существенное снижение СЦП пероксидазы в основной и контрольной группах (2,09±0,018 и 2,15±0,019; P< 0,001). Зосстанов - ление показателя происходит лишь при лечении пирогеналом с некоторым превышением нормы (3,08±0,024; P< 0,05), в то время как в контроле СЦП оставался ниже нормального (2,71*0,012; P < 0,05). Заметное снижение активности пероксидазы отмечено при среднетяжелом течении болезни в обеих группах (1,96±0,024 и 2,01±0,028; P< 0,001). Обратная динамика в нарастании активности пероксидазы была идентичной при легкой форме. Тяжелая форма вирусного гепатита характеризовалась в стадии разгара резким снижением активности пероксидазы в контрольной, основной и внутренне-контрольной группах (1,97±0,024; 1,85± ±0,021; 1,91±0,029; P< 0,001). Стероидная терапия уже на 2 декаде болезни давала быстрое нарастание СЦП пероксидазы (2,47±0,099) при последующем постепенном восстановлении показателя в стадии выздоровления (2,86±0,051). Назначение при тяжелой форме пирогенала вызвало ускоренное нарастание ак - тивности пероксидазы, в результате чего уже на 5 и 6 декадах пребывания в стационаре СЦП уже заметно вше нормы (3,21± -0,075; 3,36*0,091). Аналогичная ситуация выявлялась и при комбинированном применении преднизолона и пирогенала.

СЦП лизосомальных катионных белков у здоровых составил 1,09± ±0,043. Обследовано 82 больных вирусным гепатитом. Острая стадия вирусного гепатита при легкой форме характеризовалась снижением СЦП этого фактора Б ОСНОВНОЙ И контрольной группах (0,82*0,037 и 0,91*0,043; P< 0,001). При использовании базис-терапии СЦП оставался сниженным и в стадии выздоровления, а при лечении пирогеналом происходила почти полная его нормализация (0,99±0,043; P > 0,1). При среднетяжелой форме гепатита снижение СЦП катионных белков отмечено в обеих группах (0,79± ±0,31 и 0,80±0,031; P< 0,001). При использовании в лечении пи-

Репозиторий ГомГМУ

рогенала при выписке наступала почти полная нормализация СЦП (0,99±0,031; P>0,05). Наиболее резкое снижение СЦП лизосомальных белков было при тяжелой форме гепатита во всех группах соответственно: 0,69±0,027; 0,69*0,029; 0,64*0,031 (P<0,001). Стероидная терапия вызывала крайне медленное и неполное восстановление этого фактора резистентности даже на 6 декаде пребывания в стационаре (0,82±0,036), в то время как при применении пирогенала к 5 декаде и особенно при выписке наступало практическое восстановление нормального уровня лизосомальных белков (1,01±0,048 и 1,05*0,047). Однако применение пирогенала на фоне стероидов не смогло снять подавляющего действия гормонов на уровень СЦП лизосомальных белков, содержание которых оставалось сниженным и в стадии выздоровления (0,93±0,039).

Из представленного материала видно, что при вирусном гепатите имеет место подавленна не только функции захвата чужеродного начала, но и процессов его обезвреживания и дезинтегрирования. Базис-терапия на всегда способна восстановить как фагоцитарную функцию, так и активность пероксидазы, содержание лизосомальных катионных белков. Стероидная терапия, восстанавливая функцию захвата, не приводила к нормализации процессов дезинтегрирования, что, вероятно, обусловлено неполноценным восстановлением факторов уничтожения - нормализация пероксидазы и сниженное содержание лизосомальных катионных белков. Применение пирогенала вызывает полноценное восстановление резистентности организма и в значительной степени снимает отрицательное влияние стероидов. При HB_s-антигенположительном гепатите нами были выявлены идентичные закономерности.

Фосфатазная активность нейтрофилов и лимфоцитов и влияние на нее проводимой терапии. Гидролитическое расщепление умерщвленных бактерий, вирусов осуществляется щелочной и кислой фосфатазами, при этом общепризнано, что маркером лизосомального аппарата является кислая фосфатаза.

Цитохимическая активность щелочной фосфатазы нейтрофилов - ЦЩН - у здоровых равна 31,6±4,24. Обследовано 229 больных вирусным гепатитом. При легкой форме болезни как в основной, так и в контрольной группах активность ЦЩН была несущественно снижена (24,5*2,11 и 31,6±3,27). Базис-терапия приводила к

Репозиторий ГрГМУ

постепенной нормализации показателя, а применение пирогенала вызывало его значительный рост ($P<0,001$). Острый период среднетяжелого течения гепатита показал незначительное снижение активности ЩФН. Если при базис-терапии в периоде выздоровления отмечался рост активности ЩФН ($P<0,05$), то при использовании пирогенала выявлялось в это время повышение ее более, чем в 2 раза ($72,3\pm5,11$; $P<0,001$). При тяжелой форме во всех группах наблюдаемых больных отмечено повышение ЩФН ($56,3\pm6,27$; $65,3\pm5,21$; $61,8\pm8,82$). Стероидная терапия вызывала нарастание показателей с некоторым снижением после их отмены ($93,6\pm13,2$; $89,0\pm14,0$; 92,0*13,4; $62,6\pm10,3$; 55,0* -10,25). Назначение пирогенала приводило к стойкому а значительному повышению активности ЩФН, включая и стадию выздоровления ($124,1\pm12,24$; $P<0,001$). Аналогичная ситуация выявлена и при сочетанной терапии преднизолоном и пирогеналом.

Цитохимическая активность кислой фосфатазы нейтрофилов (КФН) у здоровых была 61,1*4,24. Обследовано 229 больных вирусным гепатитом. Легкая форма болезни характеризовалась повышением активности этого фермента в основной и контрольной группах ($P< 0,001$). Базис-терапия приводила к постепенному снижению активности КФН ($52,31\pm1,82$), в то время как при лечении пирогеналом отмечен ее рост ($148,0\pm8,93$). Повышение активности КФН выявлено при среднетяжелой форме болезни (95,4*7,15 и $88,0\pm4,43$). Базис-терапия оказывала на нее нормализующее влияние к стадии выздоровления ($60,0\pm2,12$), а назначение пирогенала приводило к росту активности КФН ($165,3\pm8,54$). Повышение активности КФН отмечено к. при тяжелой форме болезни ($P<0,001$), Назначение больным стероидов лишь незначительно уменьшало активность КФН, оставляя ее повышенной даже в стадии выздоровления ($85,5\pm9,25$). Незначение при тяжелой форме болезни в комплексной терапии пирогенала вызывало нарастание активности этого фермента к моменту выписки более, чем в 3 раза, Идентичная закономерность отмечена при назначении пирогенала не фона стероидной терапии.

Цитохимическая активность кислой фосфатазы лимфоцитов (КФЛ) у здоровых составила $36,5\pm2,31$. Обследовано 229 больных вирусным гепатитом. Острый период легкой формы болезни характеризовался повышением активности этого фермента и основной и

Репозиторий ГрГМУ

контрольной группах ($P< 0,001$). Базис-терапия приводила к некоторому снижению активности фермента, но без нормализации при выписке ($41,9\pm1,35$), применение пирогенала повышало активность КФЛ даже при выздоровлении ($72,3\pm1,61$). При среднетяжелой форме вирусного гепатита в разгаре болезни отмечалось повышение активности КФЛ ($52,6*1,69$ и $53,9*1,71$). При выписке активность фермента остается повышенной особенно в случаях лечения пирогеналом ($P<0,001$). Разгар болезни тяжелой формы гепатита давал резкое повышение активности КФЛ во всех группах ($73,1*2,31$; $71,9\pm2,12$; $74,0\pm2,15$). Преднизолонотерапия з динамике болезни вызывала постепенное снижение активности фермента без нормализации в стадии реконвалесценции ($55,9*1,95$). Лечение пирогеналом приводило к сохранению повышенного уровня КФЛ при выписке больных из стационара и дане на фоне стероидов. Анализ указанных показателей при HB_s-антигенпозитивном гепатите показал аналогичную динамику.

Таким образом, вирусный гепатит характеризуется нарастанием активности кислых фосфатаз в нейтрофилах и лимфоцитах. Базис-терапия, стероидная терапия вызывает некоторое снижение активности этих ферментов, в то время как пирогенал или повышает их активность или удерживает на высоком уровне. При легкой и среднетяжелой формах вирусного гепатита имеет место незначительное снижение активности щелочной фосфатазы, в то время как тяжелая форма отличается повышением ее. Как стероидная, так и пирогеналотерапия вызывала повышение активности этого фермента. Можно предположить, что пирогенал оказывает стимулирующее влияние на систему фосфатаз за счет активизации их синтеза или депрессии.

Цитохимическая активность окислительных ферментов клеток крови и влияние на нее проводимой терапии. Функциональное состояние клеток тесным образом связано с процессами окисления и восстановления. СИП активности цитохромоксидазы (ЦХО) нейтрофилов у здоровых составил 2,64-0,03. Обследовано 229 больных вирусным гепатитом. В остром периоде легкой формы как в основной так и в контрольной группе активность ЦХО снижена ($P< 0,001$). Базис-терапия приводила к нормализации ее активности при выписке больных из стационара ($2,62\pm0,015$), з то время как использование пирогенала давало тот же эффект уже на 2 декаде ($2,63\pm$

Репозиторий ГрГМУ

±0,019), а при выздоровлении активность ЦХО дата повышалась (2,85±0,025; P< 0,05). Снижение активности ЦХО отмечалось и при среднетяжелой форме гепатита (P< 0,001). Базис-терапия не восстанавливала активности фермента даже при выздоровлении (2,49±0,041), в то время как при лечении пирогеналом при выписке больных выявлялось даже превышение нормы (2,74±0,036; P< 0,05). Снижение активности ЦХО наиболее резко выражено при тяжелой форме вирусного гепатита (1,62*0,023; 1,57±0,031; 1,68*0,031; P< 0,001). Назначение стероидов* вызывало бурное нарастание активности ЦХО с практической нормализацией ее уже на 3 декаде. В последующем активность фермента оставалась нормальной (2,69±0,091). Назначение больным пирогенала вызывало закономерное нарастание активности ЦХО с превышением нормы к выписке - 3,09±0,092 (P< 0,001). Аналогичная закономерность отмечена и при сочетанной терапии.

СЦП активности сукцинатдегидрогеназы (СД) лимфоцитов у здоровых равнялся 1,14±0,06. Обследовано 117 больных вирусным гепатитом. В контрольной и основной группах больных легкой формой отмечено резкое снижение активности СД (P< 0,05). При проведении базис-терапии и использовании пирогенала при выздоровлении выявлено практическое восстановление активности СД (1,02*0,12 и 1,10±0,09). Более резкое снижение СД наблюдалось при среднетяжелой форме гепатита (P< 0,01). Восстановления уровня активности происходило несколько медленнее, однако более полно при лечении базис-терапией в сочетании с пирогеналом (0,95*0,12 и 0,89±0,15). При тяжелой форме болезни снижение активности СД было почти в 2 раза (0,56±0,09; 0,55±0,06; 0,55*0,11; P< 0,001). Под влиянием преднизолона активность СД постепенно нарастала, оставаясь, однако, при выздоровлении сниженной (0,81±0,14). При назначении в терапии пирогенала отмечалось более активное нарастание СД; при выздоровлении ее уровень уже несущественно различался с нормой (0,98*0,17). Назначение пирогенала на фоне стероидов не приводило к полной нормализации активности СД (0,84±0,11; P< 0,05). Нами не выявлено в динамике окислительных ферментов при HB_s-антигенположительном гепатите каких-либо особенностей, отличных от описанных выше.

Таким образом, при вирусном гепатите имеет место резкое

Репозиторий ГомГМУ

угнетение активности окислительно-восстановительных процес - сов». Базис-терапия не всегда способствует нормализации ак - тивности ферментов. Лечение стероидами довольно быстро восстанавливало активность ЦХО в нейтрофилах и сдерживало восстановление активности СД в лимфоцитах. Пирогенал, как правило, активизировал нарастание активности ЦХО и СД.

Цитохимическое содержание нуклеиновых кислот а клетках влияние на него проводимой терапии. Нормальное функционирование клетки тесным образом связано с нуклеиновым обменом. СЦП дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) нейтрофилов у здоровых составил 1,79±0,05. Обследовано 154 больных вирусным гепатитом. Разгар болезни при легкой форме не отразился на содержании ДНК, однако в стадии реконвалесценции выявлено повышение уровня ее как при использовании базис-терапии (2,01±0,011; P<0,001), так и при лечении пирогеналом (2,09±0,012; P<0,001). При среднетяжелой форме болезни имело место р. остром периоде снижение СЦП ДНК (P<0,05). Восстановление нормального его содержания наступало на 2 декаде пребывания в стационаре, а при лечении пирогеналом в стадии реконвалесценции СЦП ДНК был даже выше нормы (1,93±0,016; P<0,02). Резкое снижение содержания ДНК отмечено в разгаре болезни при тяжелой форме гепатита (1,49*0,016; 1,51*0,013; 1,49±0,014; P<0,001). Применение стероидов вызывало крайне медленное восстановление нормального уровня ДИК даже в стадии выздоровления (1,71±0,012). При применении пирогенала наступала практическая нормализация СЦП ДНК на 3 декаде, а затем на 5-6 декадах было даже превышение нормы (1,95±0,014). Назначение пирогенала на фоне стероидной терапии приводило я восстановлению уровня ДНК между 3-4 декадами.

СЦП рибонуклеиновой кислоты (РНК) лимфоцитов у здоровых равнялся 0,80±0,03. В остром периоде вирусного гепатита при легкой форме было отмечено повышение СЦП РНК (1,05±0,013 и 1,02±0,011; P<0,001). Восстановление нормального уровня происходило независимо от терапии в стадии реконвалесценции. Нарастание СЦП РНК при среднетяжелой форме в разгаре болезни было более заметно (1,20±0,011 и 1,19±0,014). Обычная базис-терапия не вызывала полной нормализации этого показателя (0,91±0,011), а применение пирогенала давало более заметный

Репозиторий ГрГМУ

эффект (0,84±0,012). Наиболее значительное нарастание СЦП РНК отмечается в основной, контрольной и внутренне-контрольной группах больных тяжелой формой (1,23±0,015; 1,30±0,017; 1,31*±0,013). Стероидная терапия сдерживало восстановление СЦП РНК даже при выписке больных из стационара (1,01±0,013). Назначение в комплексной терапии пирогенала приводило к нормализации уровня РНК на 4 декаде пребывания в стационаре (0,86*0,01). Пирогенал, назначенный на фоне стероидов, также способствовал восстановлению нормального уровня РНК, однако лишь к моменту клинического выздоровления. Аналогичными были изменения в обмене нуклеиновых кислот при HB_s-антигенпозитивном гепатите.

Таким образом, вирусный гепатит характеризуется резким нарушением нуклеинового обмена. Базис-терапия не может обеспечить нормализацию его. Процесс нормализации сдерживается при назначении стероидов, в то время как пирогенал оказывается способным ускорять восстановление необходимого равновесия, снимая даже отрицательное влияние стероидных препаратов.

Некоторые показатели функционального состояния иммунокомпетентных клеток и влияние на них проводимой терапии. Одной из сторон функционального состояния клеток является содержание в них гликогена (ГЛ). Нормальный уровень СЦП ГЛ составил . 2,12*0,06. Исследование проведено у 154 больных вирусным гепатитом. Б разгаре заболевания при легкой форме отмечено снижение ГЛ (P< 0,001). Б стадии выздоровления отмечено заметное повышение при использовании базис-терапии (2,33*0,02; P < 0,001). Применение пирогенала несколько замедляло нарастание ГЛ, однако при выписке, его содержание было нормальным (2,14*±0,014). СЦП гликогена в остром периоде среднетяжелой формы не отличался от такового при легкой (1,78±0,016 к 1,75±0,017). Восстановление его уровня происходило быстро при применении базис-терапии, при этом СЦП ГЛ в дальнейшем не отличался от нормального (2,19-0,014). Применение пирогенала вызывало более замедленную нормализацию уровня ГЛ в стадии выздоровления (2,01-0,012). Тяжелая форма болезни во всех группах отличалась более резким снижением уровня ГЛ, чем легкая и среднетяжелая (1,69±0,016; 1,68±0,013; 1,70±0,015). Использование в комплексной терапии стероидов приводило к бурному нарастанию ГЛ уже на второй декаде, а начиная с 4 декады СЦП ГЛ был зна-

Репозиторий БГМУ

чительно выше нормы (2,31±0,014). Применение пирогенала не - сколько сдерживало восстановление СЦП ГЛ без достаточно полной нормализации его при выписке больных (1,92±0,012). Сдерживал пирогенал восстановление ГЛ и при сочетанном назначении со стероидом (1,97±0,015).

Таким образом, общая тенденция к снижению уровня гликогена в клетке в разгаре болезни сменяется восстановлением его уровня по мере выздоровления, чему способствует естественное течение болезни. Стероидная терапия вызывает интенсивное накопление гликогена, что связывается нами с использованием в организме катаболизируемых белков. Пирогенал несколько сдерживал скорость восстановления гликогена, вероятно, за счет его мобилизации. Взаимосвязь и взаимодействие отдельных компонентов клетки во многом зависит от состояния мембран. Для оценки функционального состояния мембран нами проведено исследование содержания фосфолипидов (ФЛ) в нейтрофилах у 418 больных вирусным гепатитом. Нормальный СЦП фосфолипидов у здоровых равнялся 2,26±0,21. В разгаре болезни при легкой форме отмечено снижение СЦП ФЛ ($P<0,02$). Независимо от проводимой терапии с стадии выздоровления происходила нормализация содержания ФЛ. Степень снижения уровня ФЛ при среднетяжелой форме была выражена значительнее, чем при легкой форме ($P<0,001$). Восстановление СЦП ФЛ при использовании пирогенала было заметнее в стадии реконвалесценции, чем при базис-терапии (2,23*0,07 и 2,03*0,06; $P<0,05$). Наиболее резким снижением ФЛ характеризовалась тяжелая форма болезни (1,21±0,11; 1,25*0,09; 1,19±0,12; $P<0,001$). Восстановление содержания ФЛ в клетке происходило постепенно во всех группах, то есть независимо от лечения, однако в стадии реконвалесценции СЦП ФЛ при использовании пирогенала был заметно выше (2,19±0,11), чем при применении лишь преднизолона (1,96±0,14) и сочетанной терапии (2,09±0,13).

На основании изложенного можно сделать вывод, что при вирусном гепатите резко нарушается функционирование мембран. Наиболее активно стимулирует восстановление ФЛ в клетке пирогенал, что можно связать с тропностью липополисахарида к мембранам. Показано активное влияние стероидов на стабилизацию содержания фосфолипидов в клетке.

Репозиторий БГМУ

Одним из показателей функционального состояния клеток яв ляется содержание в них сульфгидрильных групп (СГГ). СЦП СГГ у здоровых был равен $1,81 \pm 0,07$. Нами определено содержание СГГ у 117 больных вирусным гепатитом. Б разгаре болезни при легкой форме в основной и контрольной группах выявлено снижение СЦП СГГ ($P < 0,02$). По мере выздоровления их содержание почти восстанавливалось при использовании базис-терапии ($1,66 \pm 0,15$), но более полно при использовании пирогенала ($1,83 \pm 0,14$). При среднетяжелой форме з остром периоде отмечено более заметное снижение СЦП СГГ, чем при легкой форме ($P < 0,001$). Обычная базис-терапия не нормализовала их уровень в стадии реконвалесценции ($1,39 * 0,16$; $P < 0,02$), в то время как лечение пирогеналом вызвало заметную нормализацию СЦП СГГ ($P > 0,05$). Наиболее резким было снижение содержания СГГ при тяжелой форме вирусного гепатита во всех группах ($0,83 * 0,16$; $0,91 \pm 0,12$; $0,86 * 0,14$; $P < 0,001$). Восстановление уровня СГГ но происходило ни при преднизолонотерапии ($1,14 \pm 0,17$; $P < 0,001$), ни при лечении пирогеналом ($1,41 \pm 0,12$; $P < 0,01$), ни при их сочетании ($1,34 * 0,11$; $P < 0,01$). Однако более заметна тенденция к нормализации отмечена при лечении пирогеналом. Таким образом, выявленное снижений сульфгидрильных групп и отсутствие полноценного их восстановления показывает, что в организме больного сохраняются нарушенными процессы функционирования клетки и прежде всего ее ферментных систем. При HB_s- антигенпозитивном гепатите нами не выявлено каких-либо отличий в динамике СЦП гликогена, фосфолипидов и сульфгидрильных групп в сравнении с отмеченными данными при вирусном гепатите.

У 137 больных вирусным гепатитом нами определено цитохимическое содержание аскорбиновой кислоты - биологически активного вещества, необходимого для полноценного функционирования клетки. Оказалось, что при вирусном гепатите имеет место недостаточное насыщение клеток витамином С. Восстановление нормальных цитохимических показателей ее происходит лишь у больных легкой формой болезни. Ни один из видов терапии не способствовал восстановлению содержания аскорбиновой кислоты в клетках, хотя больные получали ее в суточной дозе 300 мг. Это может говорить о необходимости дальнейшей коррекции приема этого препарата, хотя может отражать и повышенные потребности

Репозиторий ГомГМУ

в витамине С з связи с проводимой терапией.

Таким образом, нами показана значительная клиническая эффективность применения пирогенала в комплексной терапии вирусного гепатита. Экономическая значимость предлагаемого нами лечения позволяет без риска для пациента сократить пребывание больного на койке при легкой форме болезни на 2,14 дня, при среднетяжелой - на 4,12 Дня, а при тяжелой - на 7,92 дня, что только на канем контингенте больных привело к сокращению пребывания больных в стационаре на 1216 дней. Доказанная нами большая полноценность выздоровления при лечении пирогеналом, включая и сокращение антигеноносительства у больных HB_s-антигенпозитивным гепатитом, снижение частоты рецидивов, отсутствие неблагоприятного влияния и нежелательных реакций, выраженное корригирующее влияние этого препарата на многие показатели иммунологического и цитохимического гомеостаза организма показывают перспективность широкого распространения предложенного нами комплексного лечения вирусного гепатита. Изучение влияния стероидов на примере преднизолона показало способность этого препарата в значительной степени замедлять нормализацию иммунного гомеостаза и внутриклеточной активности. Вместе с тем была показана способность преднизолона в ряде случаев оказывать заметный эффект в восстановлении нарушенных звеньев патогенеза. Применение пирогенала на фоне преднизолона позволило г значительной степени ликвидировать отрицательное влияние последнего в коррекции выявленных нами нарушений. Естественное происхождение пирогенала, доступность его раскрывают перспективу для его широкого использования. Все изложенное позволяет придти к следующим выводам.

В Ы В О Д Ы

1. Применение бактериального липополисахарида пирогенала в комплексной терапии острой формы вирусного гепатита способствует более ускоренному восстановлению самочувствия и состояния больных, сокращает пребывание больного в стационаре, приводит к сокращению сроков антигенемии при HB_s-антигенпозитивном гепатите, снижает процент рецидивов заболевания, а в случае сочетанной со стероидами терапии приводит к сокращению длительности их применения и уменьшению курсовой дозы.

Репозиторий ГГМУ

2. Отмеченная клиническая эффективность пирогенала в комплексной терапии вирусного гепатита сопровождается более ускоренной и более полкой нормализацией билирубинемии, ферментемии и не вызывает резких сдвигов периферической крови, не сопровождается развитием нежелательных явлений и реакций.

3. При вирусном гепатите в остром периоде болезни имеет место снижение абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов, умеренное повышение количества В-лимфоцитов и значительное увеличение содержания 0-клеток. Тяжесть процесса не оказывала заметного влияния на степень выраженности отмеченных изменений. Под влиянием обычной базис-терапии не происходит полной нормализации содержания иммунокомпетентных клеток в периоде клинического выздоровления. Применение в комплексной терапии пирогенала вызывало быстрое восстановление содержания Т-лимфоцитов, существенное нарастание В-лимфоцитов, резкое уменьшение 0-клеток. При назначении преднизолона наблюдается замедление процесса нормализации количества Т-клеток, сохраняется высокий уровень 0-клеток, в то время как содержание В-лимфоцитов изменяется незначительно. Назначение пирогенала на фоне преднизолона приводит к снятию тормозящего его влияния на динамику этих показателей.

4. Острый период вирусного гепатита характеризуется повышением склонности к спонтанной агломерации лейкоцитов и одновременно значительным увеличением бляшкообразования (локального гемолиза) с аутологичными эритроцитами. Последнее особенно резко выражено при тяжелой форме болезни. По мере выздоровления при применении базис-терапии несколько снижается интенсивность агломерации, однако выраженность бляшкообразования сохраняется. При использовании пирогенала нарастал процент агломерированных лейкоцитов и значительно уменьшалось количество бляшкообразующих клеток. Применение преднизолона приводило также к росту агломерации, снижение бляшкообразования происходило лишь при эффективной стероидотерапии. 3 случае безэффективности последней лишь назначение пирогенала снижало содержание бляшек.

5. В остром периоде болезни при вирусном гепатите наблюдается раннее увеличение IgA и IgM , умеренное повышение IgG . Применение в комплексной терапии преднизолона не вызывало рез-

Репозиторий ГМУ

ких сдвигов в динамике иммуноглобулинов. При назначении пирогенала происходит более длительное сохранение повышенного уровня IgA и IgM и значительное нарастание IgG . В случае назначения пирогенала на фоне стероидной терапии также выявлено резкое нарастание . При сывороточном гепатите длительно сохраняется высокий уровень IgA , в то время как при инфекционном по мере выздоровления содержание этой фракции иммуноглобулинов снижается.

6. Внутрикожно введенный пирогенал в дозе 1 МПД здоровым и при некоторых инфекционных заболеваниях (вирусный гепатит, дизентерия, острый гастроэнтерит, пищевая токсикоинфекция) вызывает ответную реакцию в виде отека и гиперемии с максимумом развития через 24 часа после его введения. Существенное повышение ответной реакции на пирогенал в остром периоде болезни и обратная ее динамика при повторном воспроизводстве по мере выздоровления дают основание считать ее показателем в оценке реактивности организма.

7. В разгаре болезни при вирусном гепатите выявляется эффект выраженного торможения миграции макрофагов (мононуклеаров) в зоне "кожного окна". Введенный интракутанно пирогенал проявляет выраженный эффект торможения миграции макрофагов лишь в стадии выздоровления. Под влиянием пирогенала, включенного в комплексную терапию, по мере выздоровления наиболее закономерным было снижение частоты и интенсивности "парадоксальной миграции", в то время как при преднизолонотерапии эта тенденция проявлялась менее заметно, Стимуляция внутрикожно введенным пирогеналом травматического асептического воспаления позволила оценить данный тест в качестве возможного показателя для характеристики функционального состояния В-лимфоцитов в здоровом организме и при патологических состояниях.

8. 3 остром периоде вирусного гепатита отмечается снижение как поглотительной, так и переваривающей функций нейтрофилов и одновременное подавление в них факторов микробицидности (активность пероксидазы, содержание неферментных катионных лизосомальных белков). Преднизолонотерапия быстро восстанавливает функцию захвата патогенных микроорганизмов и активность пероксидазы нейтрофилов, однако заметно задерживает восстановление содержания лизосомальных катионных белков и показате-

Репозиторий БГМУ

ля завершенности фагоцитоза. Назначение пирогенала в комплексной терапии вирусного гепатита приводило к закономерному, ускоренному восстановлению и последующему нарастанию в стадии клинического выздоровления этих показателей неспецифической защиты организма.

9. При вирусном гепатите в периоде разгара клинических проявлений отмечается значительное повышение активности кислой фосфатазы нейтрофилов и лимфоцитов при одновременном снижении активности цитохромоксидазы нейтрофилов и сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов. При легкой и среднетяжелой формах болезни выявлено снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов, в то время как при тяжелой форме отмечено ее заметное повышение. При применении преднизолона в комплексной терапии вирусного гепатита сохраняется высокая активность фосфатаз, отмечается повышение активности цитохромоксидазы до нормального уровня, однако не происходит восстановления активности сукцинатдегидрогеназы. При использовании в лечении пирогенала наблюдается нарастание активности щелочной и кислой фосфатаз при полноценном восстановлении активности окислительных ферментов в этих иммунокомпетентных клетках.

10. При вирусном гепатите в остром периоде болезни отмечено резкое нарушение функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток, что проявляется увеличением содержания РНК лимфоцитов, снижением ДНК, гликогена, фосфолипидов и сульфгидрильных групп в нейтрофилах. Отмечено также снижение содержания аскорбиновой кислоты в лейкоцитах, зависящее от тяжести болезни и сезона исследования. Применение стероидной терапии вызывало существенную дискоординацию гомеостаза этих клеток: быстрое накопление гликогена, восстановление фосфолипидов, замедление нормализации содержания ДНК и сульфгидрильных групп и сохранение монотонно повышенного уровня РНК. При назначении пирогенала в стадии реконвалесценции происходила практическая нормализация содержания ДНК, фосфолипидов и сульфгидрильных групп нейтрофилов, РНК лимфоцитов, однако несколько замедлялся процесс восстановления содержания гликогена нейтрофилов. Применение пирогенала на фоне стероидов в значительной степени снимало отрицательное влияние их на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток.

Репозиторий ГомГМУ

.11. При HB_s -антигенпозитивном вирусном гепатите в остром периоде болезни отмечены изменения в состоянии иммунокомпе - тентности организма, аналогичные тем, которые были выявлены при вирусном гепатите в целом, хотя в некоторых случаях степень выраженности этих нарушений была более заметна при HB_s-антигенпозитивном гепатите. Проводимая терапия оказала на динамику изучаемых показателей идентичное влияние, что говорит как о значительной стереотипности ответной реакции организма на патологический процесс, так и о единых механизмах формирования общей схемы купирования болезни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. В.С.Васильев. О динамике активности щелочной фосфатазы *V.* уровня фосфолипидов в нейтрофилах периферической крови при инфекционном гепатите. "Здравоохранение Белоруссии", № 8, С. 80-81.

2. В.И.Комар, В.С.Васильев. О диагностическом значении определения активности Г-6-Ф, ЩФ и КФ крови при вирусном гепатите. В кн.: Материалы 4 Всесоюзной конференции по клинической биохимии и клинической морфологии инфекционных болезней. Рига, 1973, с. 160-170.

3. А.И.Хочава, В.С.Васильев. К вопросу о функциональном состоянии нейтрофилов при вирусном гепатите. 3 кн.: Вирусный гепатит (клинико-патогенетические аспекты). Материалы расширенного пленума правления научного общества инфекционистов БССР. Минск, 1974, с. 39-41.

4. В.С.Васильев, Р.С.Васильева. Значение некоторых цито - химических методов исследования в дифференциальном диагнозе вирусного гепатита и механических желтух. В кн.: Вирусный гепатит (клинико-патогенетические аспекты). Материалы расширенного пленума правления научного общества инфекционистов БССР. Минск, 1974, с. 93-95.

5. А.И.Хочава, В.С.Васильев. К вопросу о функциональном состоянии нейтрофилов при инфекционном гепатите Боткина. Депонирована редакцией "Журнала микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии" во ВНИИМИ (№ 477-74), МРК, 1975, раздел Ш, № 1, публикация № 132.

6. А.И.Хочава, В.С.Васильев, М.И.Богуцкий. Некоторые па-

Репозиторий ГрГМУ

тогенетические аспекты пирогеналотерапии при вирусном гепатите. В кн.: Вопросы экспериментальной и клинической гепатологии. Тернополь, 1976, с. 340-341.

7. В.С.Васильев. Патогенез нарушения процессов детоксикации при вирусном гепатите. 3 кн.: Тезисы докладов 5 Всесоюзной конференции по клинической биохимии, клинической морфологии и клинической иммунологии инфекционных болезней. Рига, 1977, с. 26-27.

8. В.С.Васильев, В.И.Комар. О С-витаминной обеспеченности здоровых людей. 3 кн.: Актуальные проблемы витаминологии. Москва, 1978, Ш, с. 27-28.

9. М.И.Богуцкий, В.С.Васильев. Влияние пирогенела на некоторые гематологические показатели у здоровых людей. В кн.: Биологически активные вещества и изучение механизма их действия (полисахариды, витамины, гормоны, препараты анаболического действия). Гродно, 1978, с. 6.

10. В.С.Васильев, А.Н.Васильева. Реакция спонтанной агломерации лейкоцитов у больных вирусным гепатитом, леченных пирогеналом и преднизолоном. В кн.: Биологически активные вещества и изучение механизма их действия (полисахариды, витамины, гормоны, препараты анаболического действия). Гродно, 1978, с, 10.

11. А.И.Хочава, В.С.Васильев, М. И. Богуцкий. Влияние пирогеналотерапии на некоторые показатели неспецифической реактивности организма у больных вирусным гепатитом. В кн.: Неспецифическая резистентность организма в клинике, лечении и профилактике важнейших инфекционных заболеваний (тезисы 1 республиканского съезда инфекционистов УССР). Харьков, 1978, с. 240-250.

12. В.С.Васильев, С.Б.Шкевич. К анализу обмена фосфотидов при вирусном гепатите . "Терапевтический архив", 1978, № 12, с. 110-113.

13. В.С.Васильев. О содержании SH-групп в нейтрофилах периферической крови у больных вирусным гепатитом. "Лабораторное дело", 1978, № 9, с. 522-523.

5.4. В.С.Васильев. О патогенезе нарушения процессов детоксикации у больных вирусным гепатитом. "Клиническая медицина", 1979, № 6, с. 62-64.

Репозиторий БГМУ

15. В.С.Васильев. Некоторые стороны патомеханизма нарушений обмена гликогена и нуклеиновых кислот при вирусном гепатите и анализ возможных путей их коррекции. Депонирована редакцией журнала "Советская медицина" во ВНИИМИ (№ 2250-79), МРЖ, 1979, раздел ХУП, Л 6, публикация 513.

16. В.С.Васильев, С.Б.Юшкевич, Ф.С.Адонкин. Клинико-терапевтические аспекты анализа динамики сывороточных иммуноглобулинов при вирусном гепатите. "Терапевтический архив", 1979, № 6, с. 85-89.

17. В.С.Васильев. Показатели клеточного иммунитета при вирусном гепатите и влияние некоторых видов терапии. "Терапевтический архив", 1979, 11, с. 110-114.

18. З.С.Васильев, Р.С.Васильева. Цитохимические показатели лейкоцитов при вирусном гепатите. В кн.: Лабораторная диагностика. Общеклинические методы. Клиническая гематология. Коагулология. (Тезисы П Всесоюзного съезда врачей лаборантов). Москва, 1979, с. 49-51.

19. Б.С.Васильев, С.Б.Юшкевич, А.Н.Васильева. Некоторые иммунологические аспекты патогенеза и лечения вирусного гепатита. В кн.: Первый Всесоюзный съезд инфекционистов. Диагностика, патогенез, лечение и профилактика острых кишечных инфекций и вирусного гепатита (тезисы докладов). Киев, 1979, с. 396-397.

20. В.С.Васильев, М.И.Богуцкий. Оценка эффективности различных видов лечения больных вирусным гепатитом. "Клиническая медицина", 1980, Ж 1, с. 53-56.

21. З.С.Васильев, А.Н.Васильева. О выявлении in vivo •фактора, угнетающего миграцию макрофагов. "Лабораторное дело", 1980, № 8, с. 485-486.

22. В.С. Васильев. Реакции спонтанной агломерации и локального гемолиза (бляшкообразования) при вирусном гепатите и влияние на них некоторых видов патогенетической терапии. ЖМЭИ, 1980, № 7, с. 116-117.

23. В.С.Васильев, В.И.Комар, С.Б.Юшкевич, К.С.Бык. Проблемы дифференциального диагноза вирусного гепатита и механических желтух неопластического генеза. "Клиническая медицина", 1980, № 10, с. 57-60. .

24. В.С.Васильев. Опыт и перспективы использования пиро-

Репозиторий ГрГМУ

генала в комплексной терапии вирусного гепатита. 3 кн.: Вирусный гепатит, кишечные и воздушно-капельные инфекции: Тезисы докладов республиканской конференции. Минск, 1980, с. 21-23.

25. В.С.Васильев, В.И.Комар. Обеспеченность организма аскорбиновой кислотой при вирусном гепатите. "Здравоохранение Белоруссии", 1980, 10, с. 15-17.

26. В.С.Васильев, С.Б.Юшкевич. Клинико-терапевтическая оценка роли лизосомальных катионных белков нейтрофилов крови при вирусном гепатите в аспекте неспецифической резистентности. "Терапевтический архив", 1980, № 11, с. 51-53.

Репозиторий ГрГМУ