

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
ЛЕНИНГРАДСКИЙ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
И Н С Т И Т У Т

На правах рукописи

УДК 616.36-002.14:616.151.5  
616.36.008.5-079.4

ЦЫРКУНОВ ВЛАДИМИР МАКСИМОВИЧ

ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ  
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

14.00.10 - инфекционные болезни

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Гродненском государственном  
медицинском институте.

Научный руководитель - доктор медицинских наук,  
профессор В.С.ВАСИЛЬЕВ

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор А.Г.РАХМАНОВА  
доктор медицинских наук, профессор С.Н.СОРИНСОН

Ведущее учреждение - Военно-медицинская академия  
им. С.М.Кирова

Защита диссертации состоится "6" марта 1986 г.  
в 13 час. 00 мин. на заседании специализированного Совета  
(К.084.21.01) Ленинградского санитарно-гигиенического  
медицинского института.

Адрес института: 195067, Ленинград, Пискаревский пр., 47

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке  
Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института

Автореферат разослан 21 января 1986 г.

Ученый секретарь  
специализированного Совета  
к.м.н., доцент

ГРАНСТРЕМ К.О.

Актуальность проблемы. Значительный рост заболеваемости вирусными гепатитами, особенно в последнее десятилетие, указывает на актуальность проблемы данного заболевания, которое по распространенности уступает лишь острым респираторным и кишечным инфекциям. Определенные успехи достигнуты в изучении этиологии, эпидемиологии, патогенеза заболевания (А.В.Змызгова, 1971; В.М.Изданов, Е.С.Кетиладзе, 1973; А.Ф.Блюгер, 1978; B.S.Blumberg et al., 1965; S.M.Feinstone et al., 1973), однако вопросы дифференциальной диагностики и лечения, преимущественно тяжелых форм остаются нерешенными. В Постановлении ЦК КПСС и Совета Министров СССР "О мерах по дальнейшему улучшению народного здравоохранения" указывается, что одной из первостепенных задач является совершенствование вопросов диагностики и лечения вирусных инфекций (грипп, вирусный гепатит). Отсутствие этиотропной терапии вирусных гепатитов подчеркивает сложность и трудность задач, возникающих при проведении патогенетического лечения, особенно тяжелых форм гепатита с нередким развитием острой печеночной недостаточности (Е.С.Кетиладзе, 1970; Н.А.Дарбер с соавт., 1980; Е.П.Шувалова, А.Г.Рахманова, 1981; А.А.Ключарева, Н.В.Бондарева, 1983; V.Gazzard et al., 1976; A.Noympta et al., 1979). Это требует дальнейшего совершенствования способов патогенетического воздействия на патологический процесс (В.И.Покровский, 1975; А.В.Змызгова, В.П.Бублий, 1978; В.Г.Чайцев, 1982; С.Н.Соринсон с соавт., 1982; К.В.Бунин, С.Н.Соринсон, 1983; P.Berk, H.Popper, 1973; L.Rabiuch et al., 1978).

Увеличение количества больных, поступающих в инфекционные стационары с синдромом желтухи, ставит перед инфекционистами не менее трудную задачу по совершенствованию методов дифференциальной диагностики вирусного гепатита и механических желтух опухолевого происхождения (А.Ф.Подлевский, 1980; В.С.Васильев с соавт., 1982; О.А.Дунаевский, 1977, 1985), протекающих весьма схоже с клиническими проявлениями вирусных гепатитов. Указанные трудности обусловлены сложностью патогенеза вирусного гепатита, полисиндромностью клинической картины болезни, где определенное место отводится нарушениям свертывания крови и регионарной гемодинамики в печени (М.С.Мачабели, 1981; О.К.Гаврилов, 1981; Т.В.Жерилкова с соавт., 1984), являющихся общей ответной реакцией организма на инфекцию (Б.И.Кузник, В.Г.Патерк, 1979; G.Vreeken, 1973).

Недостаточно освещенными и раскрытыми до сих пор остаются вопросы определения функциональных возможностей большого организма (органа), определения активности патологического процесса в печени и установления прогноза заболевания, проведения дифференциального диагноза и возможностей медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

Цель и задачи исследования. Целью работы было исследование нарушений в системе гемокоагуляции и регионарной гемодинамики в печени с оценкой возможности использования полученных результатов при проведении дифференциальной диагностики вирусных гепатитов и механических желтух опухолевого генеза, осуществлении коррекции выявленных нарушений средствами инфузионной терапии.

Реализация цели была осуществлена решением основных задач:

1. Изучение характера свертывания крови и направленности гемокоагуляционных процессов в желтушном периоде при вирусных гепатитах и механических желтухах опухолевого происхождения (по данным тромбозластограммы).

2. Исследование кровообращения в печени методом реогепа-тографии в динамике желтушного периода при синдроме желтухи вирусной и опухолевой природы.

3. Изучение функционального состояния базофильных гранулоцитов крови и динамики уровня свободного гепарина крови при вирусном гепатите и механических желтухах в условиях разработанной нами пирогеналовой нагрузочной пробы.

4. Обоснование выбора рациональной инфузионной терапии для устранения выявленных нарушений в системе свертывания крови и регионарного кровотока в печени.

Научная новизна работы. В результате исследований нами впервые использован бактериальный липополисахарид - пирогенал, как тест-препарат для оценки функционального состояния базофильных гранулоцитов крови, и разработана оригинальная пироге-наловая проба, как способ дифференциальной диагностики вирусно-го гепатита и механических желтух (авт. св. СССР № 944546). Впервые представлено патогенетическое обоснование продолжи-тельности инфузионной терапии гемодезом при вирусных гепатитах.

Научно-практическая ценность работы. Результаты исследо-ваний позволили определить зависимость нарушений в системе свертывания крови и кровообращения в печени от характера и

активности патологического процесса, динамики заболевания и проводимой инфузионной терапии. Выявлена способность пирогенала стимулировать дегрануляцию базофильных гранулоцитов крови, вызывать увеличение количества эндогенного гепарина и снижение свертывающей способности крови. Показано, что при длительном введении гемодеза происходит задержка восстановления нарушенного регионарного кровотока, в то время как использование короткого курса гемодезотерапии и реополиглюкина устраняет гемокоагуляционные расстройства и нарушения в системе регионарного кровотока в печени.

Апробация работы. Материалы работы доложены и обсуждены на 3 и 4 научно-практической конференции Гродненского медицинского института "Достижения медицинской науки в практику здравоохранения" (1981, 1982), на Пленуме Правления Белорусского научного общества инфекционистов (1982), на I Белорусской иммунологической конференции (1982), на межреспубликанском семинаре по этиологии, клинике и профилактике вирусных гепатитов (1983), на 6 съезде Белорусского физиологического общества (1983), на 2 съезде инфекционистов Украины (1983), на заседании кафедры инфекционных болезней БелГУВ (1984), на заседании кафедры инфекционных болезней Ленинградского государственного санитарно-гигиенического института (1985). По теме диссертации имеется 15 публикаций, изданы методические рекомендации, получено авторское свидетельство СССР, утверждено 6 рационализаторских предложений (одно отраслевое).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах машинописи, из них основной текст занимает 101 страницу, иллюстрирована 12 таблицами и 22 рисунками. Состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и указателя литературы, включающего 295 источников (190 отечественных и 105 иностранных).

#### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем материала и методы исследования больных. Под наблюдением находилось 107 больных острым вирусным гепатитом В (ВГВ) и 102 пациента с механической желтухой (МЖ) опухолевого происхождения. ВГВ, подтвержденный обнаружением в сыворотке крови австралийского антигена, у 38 больных (35,5%) протекал в средне-тяжелой форме и у 69 (64,5%) - в тяжелой. Больные легкой формой болезни не наблюдались, так как она чаще наблюдается при ВГА и

и не требует активного медикаментозного воздействия (А.Ф.Блюгер, 1978; Е.П.Шувалова, А.Г.Рахманова, 1981). Количество мужчин и женщин было приблизительно одинаковым. Для сопоставления нами были обследованы больные старше 40 лет, так как именно в этой возрастной группе наиболее часто возникают трудности дифференцирования синдрома желтухи вирусного и опухолевого генеза (О.А.Дунаевский, В.А.Постовит, 1982). С целью оценки эффективности своевременной диагностики механической желтухи, в период наблюдения проведен сравнительный анализ качества диагностики, начиная с 1970 года. Данному анализу подвержены истории болезни лишь тех пациентов, у которых был установлен документально точно диагноз механической желтухи неопластического генеза.

Для проведения дифференциальной диагностики ВГВ и МЖ кроме тщательного учета анамнестических данных, включая детализацию эпидемиологического анамнеза, нами исследовались по общепринятым методикам некоторые лабораторные показатели в динамике желтушного периода (каждые 5-7 дней): изменение гемограммы (лейкоформула и СОЭ), билирубин крови и его фракции, АЛАТ, глюкозо-6-фосфатаза, щелочная фосфатаза сыворотки крови и тимоловая проба. Оценка тяжести болезни и принципы выписки наблюдаемых больных регламентировались действующими приказами МЗ СССР. Формирование групп при среднетяжелой и тяжелой форме вирусного гепатита преследовало цель определить влияние используемых инфузионных препаратов на процесс гемокоагуляции и регионарный кровоток в печени.

Для выполнения поставленных задач у наблюдаемых больных проведены специальные методы исследования:

тромбоэластограмма - время реакции, скорость свертывания крови, ТЭГ-константа использования протромбина, неспецифическая константа коагуляции, константа специфического свертывания, константа тотального свертывания, константа синерезиса, максимальная амплитуда, тромбоцитарная константа, ТЭГ-показатель синерезиса, индекс гемокоагуляции, ТЭГ-индекс. Исследования проведены с цитратной плазмой на аппарате Тромб-1 (движение ленты 600мм/ч).

реогепатограмма - учет изменений формы реографической кривой, как наиболее демонстративного теста РГГ, время распространения пульсовой волны, период быстрого кровенаполнения, период полного кровенаполнения, период медленного кровенаполнения, период полного венозного оттока, амплитуда систолической и диас-

толической волны, географический индекс, максимальная скорость кровенаполнения. Изучение регионарного кровотока проводилось на аппарате РГ4-О1, соединенном последовательно с электрокардиографом типа Элкар.

Изучение функционального состояния базофильных гранулоцитов крови. Исследования проводились с кровью кроликов до и после введения животным бактериального липополисахарида - пирогенала. Оценка состояния базофильных гепариноцитов крови проведена по методике В.Б.Шелли (1962).

Экспериментальные и клинические данные обрабатывались методом вариационной статистики с расчетом средней арифметической, средней ошибки, степени достоверности, по таблице Стьюдента - величин "Р" (И.А.Ойвин, 1959; Е.В.Монцевичтэ-Эрингене, 1964).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Критерии дифференциальной диагностики вирусного гепатита В (ВГВ) и механической желтухи (МЖ) неопластического генеза.

I. Общеклинические критерии. Как показали исследования, распределение больных по возрасту в обеих группах было приблизительно одинаковым, что подтвердило преобладание ВГВ и механической желтухи на почве новообразований в старшей возрастной группе и, особенно заметно, после 50 лет. Для ВГВ более характерным было наличие преджелтушного периода длительностью до 10 дней, тошноты в преджелтушном и начале желтушного периода, отсутствие аппетита более частое, чем при МЖ ( $P < 0,001$ ), увеличение селезенки ( $P < 0,02$ ). У больных ВГВ значительно чаще отмечено снижение артериального давления (АД) и брадикардия ( $P < 0,01$ ). Характерными в этой группе были изменения в картине периферической крови, где наблюдалась лейкопения и у подавляющего большинства больных замедленная (до 10 мм/час) СОЭ. Для больных МЖ опухолевого генеза характерным было увеличение преджелтушного периода свыше 30 дней у большей половины пациентов ( $P < 0,001$ ). Для них более типичным было наличие зуда кожных покровов и потеря веса ( $P < 0,001$ ), с большей частотой наблюдался ахоличный стул и отсутствие в кале стеркобилина. Почти у всех больных (92) отмечена значительная гепатомегалия и значительно чаще, чем при ВГВ - увеличение желчного пузыря ( $P < 0,01$ ). В желтушном периоде регистрировалось повышение темпера-

туры ( $P < 0,001$ ), а картина крови характеризовалась лейкоцитозом, нейтрофилезом и нарастанием СОЭ с 21 мм/час и выше ( $P < 0,001$ ).

Проведенные в динамике биохимические исследования показали, что при поступлении больных в стационар в обеих группах отмечено значительное увеличение билирубина крови, при чем более заметное при ВГВ ( $P < 0,05$ ). Однако в дальнейшем, со стороны как общего билирубина так и его фракций в исследуемых группах отмечена противоположная динамика: резкое снижение при ВГВ и нарастание при МЖ неопластического генеза. Различное содержание исходного уровня билирубина в группах, по-видимому, связано с характером поражения печени — более быстрого развития печеночно-клеточной недостаточности при ВГВ, чем при МЖ, когда паренхима вовлекается в процесс значительно позже, спустя 3 недели с момента появления холестаха (Л. Киржнер, 1971), что и приводит к однотипности клинико-лабораторных проявлений (В. М. Удот, Л. А. Плескачева, 1972). Заметно повышенной при ВГВ была АЛАТ, в последующем активность ее снижалась, в то время как при МЖ данный показатель практически не изменился. Не отмечено заметной динамики при МЖ и со стороны щелочной фосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы, однако их активность на всех этапах исследования была значительно выше, чем аналогичные тесты при ВГВ, где отмечено постепенное снижение уровня активности ферментов по мере выздоровления. Не выявлено различий в обеих группах со стороны тимоловой пробы как при первом так и при втором исследовании, лишь при третьем исследовании этот показатель снизился в группе больных ВГВ, в то время при МЖ положительной динамики не было.

Оценивая значимость отдельных общепринятых биохимических тестов при дифференцировании синдрома желтухи (ВГВ и МЖ) следует отметить, что наиболее информативными являются показатели активности ферментов, как в начале желтушного периода так и в динамике его. Показатель уровня билирубина и тимоловой пробы не может быть ранним разграничительным критерием синдрома желтухи, их диагностическая ценность определяется при динамическом наблюдении в течение всего желтушного периода.

2. Гемокоагуляционные критерии (по данным ТЭГ). Установлено, что при вирусном гепатите В, как при среднетяжелой так и при тяжелой форме болезни, преобладают процессы гипокоагуляции, особенно выраженные в разгар болезни. На ТЭГ отмечено увеличение



показателей специфического, тотального свертывания и синерезиса ( $P < 0,05$ ). При тяжелой форме ВГВ, в отличие от среднетяжелой выявлено увеличение времени реакции ( $P < 0,05$ ), что свидетельствовало о зависимости сдвигов в системе коагуляции от активности патологического процесса в печени — по мере прогрессирования заболевания степень гемокоагуляционных нарушений усиливалась на стадии образования фибриногена.

Исследования свертывающей способности крови в начале желтушного периода больных механической желтухой показали, что большинство констант ТЭГ были изменены ( $P < 0,05$ ). Наряду с увеличением времени реакции, констант тотального, специфического свертывания и синерезиса, свидетельствующих о нарушении в образовании фибриногена и ретракции кровяного сгустка, в данной группе отмечено увеличение неспецифической константы коагуляции, ТЭГ-индекса, уменьшение коэффициента эластичности и индекса коагуляции. Выявленные изменения косвенно свидетельствовали о существенном усилении фибринолитической активности крови (ФАК) и нарушениях в системе тромбоцитов, что было важно в дифференциально-диагностическом плане. в первые дни желтушного периода.

Динамическое наблюдение за свертыванием в обеих группах показало, что при ВГВ отмечено снижение явления гипокоагуляции по мере стабилизации процесса в печени и улучшения состояния больных. Положительная динамика показателей свертывания характеризовала сохранение компенсаторных возможностей печени на пути восстановления нарушений в гемокоагуляционном звене гемостаза. При МЖ, напротив, отдельные константы ТЭГ, как при 2 так и при 3 исследовании продолжали оставаться измененными, свидетельствуя о сохранении повышенной ФАК и изменений со стороны тромбоцитов. На этом этапе исследования отмечено уменьшение времени реакции и ТЭГ-индекса, что, по-видимому, связано было со снижением скорости образования тромбопластина.

Выявленные нарушения в свертывающей системе крови при ВГВ и МЖ неопластического генеза показали неоднотипность направленности процесса гемокоагуляции при различной патологии печени, подтвердив, тем самым, значение некоторых показателей ТЭГ в дифференциальной диагностике вирусного гепатита и механической желтухи опухолевого происхождения.

3. Гемодинамические критерии (по данным РГГ). На реограммах больных среднетяжелой и тяжелой формой ВГВ в начале желтушного периода (разгар болезни) отмечено увеличение периода быстрого кровенаполнения, полного венозного оттока, снижение амплитуды систолической и диастолической волны ( $P < 0,05$ ). Особенно отражалась тяжесть заболевания на величине реографического индекса, скорости максимального кровенаполнения и амплитудах волн реограммы, степень изменений которых нарастала по мере прогрессирования патологического процесса в печени. Тяжесть заболевания отразилась и на формировании формы РГГ — качественного показателя. Основные изменения конфигурации РГГ наблюдались в период, когда приток к печени и отток от органа практически уравнивались. Большинство реограмм при этом имело седловидную форму с зазубринами неправильной формы на катакrotическом участке, при тяжелой форме реографическая волна выглядела заметно деформированной, что крайне затрудняло расчет отдельных показателей, а в ряде случаев расшифровка большинства временных тестов РГГ была невозможна.

При механической желтухе неопластического генеза в первые дни желтушного периода на РГГ отмечалось увеличение времени распространения пульсовой волны ( $P < 0,01$ ), что не отмечалось при ВГВ, уменьшение амплитуды систолической волны, замедление кровотока по печеночным венам, свидетельствующих о снижении притока крови к печени в период систолы, по-видимому, связанного с развитием дополнительной сосудистой сети в зоне опухоли и развитием коллатералей. Следует отметить тот факт, что если количественная характеристика РГГ отчетливо не могла дифференцировать данную патологию от ВГВ, то заметно помогала в этом реографическая кривая, приобретающая характерную форму в части наблюдений, оказываясь как бы повернутой вокруг оси на  $180^\circ$ , с медленным зазубренным подъемом анакроты и более быстрым и также деформированным катакrotическим участком, чего не отмечалось при ВГВ.

Проводимый сравнительный анализ РГГ в динамике при ВГВ и МЖ опухолевого происхождения показал отличительные признаки подтверждающие различный генез происходящих гемодинамических расстройств на уровне печени. Так при ВГВ в динамике желтушного периода было характерным постепенное восстановление количественных показателей РГГ, с некоторой задержкой нормализации формы ряда реограмм. При МЖ степень гемодинамических нарушений, отме-

ченных при первом исследовании, не снизилась и к 10-13 дню желтушного периода количественные показатели РГГ ухудшились, свидетельствуя о снижении кровотока в печени и усилении микроциркуляторных нарушений. Это подтверждала форма РГГ, которая на протяжении всего периода исследований сохраняла патологический тип, зачастую с характерной конфигурацией волны. В наших исследованиях установлено, что наиболее чувствительной к изменению кровотока была конечная часть анакроты и начальная часть катакроты (дикротический изгиб волны), характеризующие нарушения в системе микроциркуляции и эластичность сосудов печени.

Таким образом, проведенное нами исследование не только позволило выявить ряд характеристик, на основании которых можно судить о степени нарушений внутripеченочного кровотока в зависимости от тяжести процесса при ВГВ, но и определить ценность РГГ, как метода дифференциальной диагностики синдрома желтухи различного происхождения.

4. Функционально-нагрузочная проба у здоровых лиц, при ВГВ и МЖ неопластического генеза. Принимая во внимание известный из литературы факт увеличения количества базофильных гранулоцитов крови при ВГВ и МЖ, а также учитывая то, что основная масса эндогенного гепарина содержится именно в этих элементах, нами предложен оригинальный нагрузочный тест, основанный на известной способности пирогенов вызывать дегрануляцию тучных клеток и базофилов (М. Тауберт, 1951; G. Tedeschi et al., 1959; А. -W. Boseila, 1959). В качестве либератора гепарина использован широко применяющийся в клинической практике бактериальный липополисахарид - пирогенал (В. С. Васильев, 1980). Полученные результаты позволили предложить способ дифференциальной диагностики вирусного гепатита и механических желтух, основанный на использовании функционально-нагрузочной пробы с пирогеналом (авт. св. СССР 944546). Для его проведения у больных с подозрением на механическую желтуху определялся уровень эндогенного гепарина крови. Затем обследуемым внутримышечно вводился пирогенал в дозе 100 МПД. Через 1 час после введения препарата повторно определялось содержание гепарина крови и по изменению его уровня проводилась диагностика (табл.): повышение уровня гепарина на 5-40% к исходному свидетельствовало о вирусном гепатите, а повышение более чем на 60% - о механической желтухе.

Результаты изучения влияния пирогенала на гемокоагуляцию

Таблица.

Динамика уровня свободного гепарина крови и показателей ТЭГ у здоровых и больных до и после введения 100 МПД пирогенала

Обследуемые группы	Показатели	И с с л е д о в а н и я			
		До введен. пирогенала	Через 1 час	Через 2 часа	Через 4 часа
Механическая желтуха	Свобод. гепарин	$4,2 \pm 0,13$	$12,2 \pm 0,80$ $P < 0,001$	-	-
Вирусный гепатит (поступ.)	Свобод. гепарин ед/мл	$5,4 \pm 0,30$	$5,3 \pm 0,24$ $P > 0,5$	-	-
Здоровые лица	ТЭГ:				
	Р	$29,0 \pm 3,30$	$46,0 \pm 5,78^*$	$28,0 \pm 4,45$	$23,0 \pm 5,60$
	К	$22,0 \pm 1,02$	$23,0 \pm 1,74$	$23,0 \pm 1,74$	$21,0 \pm 2,62$
	Т	$116,0 \pm 9,72$	$130,0 \pm 8,40$	$96,0 \pm 6,67$	$102,0 \pm 6,50$
Здоровые лица	Свобод. гепарин	$7,0 \pm 0,50$	$13,0 \pm 1,40$ $P < 0,001$	$7,4 \pm 1,49$	$6,7 \pm 0,36$
	Вирусный гепатит (выписка)	Свобод. гепарин ед/мл	$6,5 \pm 0,39$	$10,4 \pm 1,23$ $P < 0,01$	-

Примечание: \* - достоверное различие с нормой ( $P < 0,05$ )

у здоровых лиц показали, что через час после введения препарата происходило увеличение количества гепарина при одновременном изменении констант ТЭГ, свидетельствующих о гипокоагуляции.

Экспериментальные исследования проведенные на кроликах позволили отметить, что через 1 час после введения пирогенала

наблюдалось нарушение целостности клеточной оболочки базофильных гранулоцитов крови, в результате чего большое количество гранул находилось вне клетки, а часть была разрушена в результате лизиса. Сохранявшаяся часть базофилов содержала вакуоли и меньшее количество гранул.

Полученные результаты открывают перспективу к использованию пирогенала в роли либератора эндогенного гепарина крови и в качестве тест-препарата для оценки функционального состояния гепариноцитов в организме человека и животных. Кроме того, экспериментальными и клиническими исследованиями подтверждена возможность использования функционально-нагрузочных проб для определения компенсаторных возможностей организма, уровень которых, вероятно, зависит от тяжести болезни, остроты процесса и, как показал материал, — от характера патологического процесса.

5. Некоторые итоги совершенствования дифференциальной диагностики ВГВ и МЖ неопластического генеза. Практическая организация процесса дифференцирования во многом зависит от возможностей лабораторного обследования больных, проведенного, как показали наблюдения, в динамике. В течение ряда лет клиника инфекционных болезней нашего института изучала возможности перспективного использования различных лабораторных тестов (биохимических, цитохимических, функциональных и др.) для целей дифференцирования вирусных гепатитов и механических желтух. Наряду с общепризнанными клинико-анамнестическими показателями были испытаны различные комплексные тесты дифференциальной диагностики синдрома желтухи различного происхождения.

До 1970 года использование клинического, биохимического и ряда рентгенологических методик позволило лишь у 50% больных диагностировать механическую желтуху в первые 14 дней пребывания в инфекционном стационаре. Значительная часть пациентов (21,9%) задерживалась в стационаре свыше 28 дней, что отрицательно сказывалось на результатах их дальнейшего обследования и лечения. С началом использования скопических методик, включая фиброгастродуоденоскопию, а также скенирование печени, расширение рентгенологического обследования, к 1975 году процент правильного диагноза в первые 14 дней пребывания в инфекционном стационаре вырос до 56,5%, однако по-прежнему значительная часть непрофильных больных задерживалась в стационаре. С момен-

та использования в дополнение к имеющимся способам ряда цитохимических и иммунологических показателей (до 1980 года) диагностика МХ ускорилась. 70,6% больных в срок до 14 дней были переведены в профильные учреждения и лишь 11,8% пациентов находились более длительный срок до уточнения диагноза. Выполнение настоящей работы начато с 1979 года, когда, наряду с использованием перечисленных методов дифференцирования, внедрено проведение исследований свертывания крови, регионарного кровотока в печени, предложен ряд функциональных проб. Проведение лапароскопического метода в комплексе диагностических исследований позволило убедиться в большой диагностической значимости предложенных методических подходов в изучении гемокоагуляции, гемодинамики в печени и пирогеналой пробы в дифференцировании синдрома желтухи вирусного и опухолевого генеза. Комплекс диагностических исследований, проводимых в последние 5 лет позволил повысить подтверждение диагноза механической желтухи опухолевого генеза у 83,3% больных в первые две недели пребывания в инфекционном стационаре и лишь у 6,7% пациентов наблюдалась задержка диагностики свыше 28 дней.

Оценка патогенетической обоснованности коррекции нарушений свертывания крови и регионарного кровотока при вирусном гепатите В методами инфузионной терапии.

#### 1. Влияние различных инфузионных средств на процесс гемокоагуляции при вирусных гепатитах.

В результате проведенных исследований и уточнения корригирующего влияния используемых инфузионных средств на свертываемость крови установлено, что в группе больных среднетяжелой формой ВГВ, получавших только раствор глюкозы, через сутки после его внутривенного введения не отмечено заметной динамики показателей ТЭГ по сравнению с исходными величинами ( $P > 0,05$ ). После курса терапии глюкозой отмечено увеличение времени реакции и константы тотального свертывания ( $P < 0,05$ ), которые сохранялись увеличенными до клинического выздоровления. Таким образом, введение глюкозы не приводило к заметному усугублению изменений коагуляции при среднетяжелом течении заболевания.

Через сутки после введения гемодеза при среднетяжелой форме ВГВ отмечено увеличение константы тотального свертывания крови ( $P < 0,05$ ), свидетельствующее о снижении свертывающей способности крови в момент исследования. Гипокоагуляционное состоя-

ние сохранялось при последующих исследованиях, отражаясь на ТЭГ увеличенными показателями времени образования тромбопластина и константы тотального свертывания. Полученный гипокоагуляционный эффект гемодеза, по-видимому, связан с кумулятивными свойствами производных ПВП, способностью накапливаться в РЭС печени и снижать выработку отдельных прокоагулянтов (Т.В. Жернакова с соавт., 1984).

В группе больных тяжелой формой ВГВ, получавших внутривенно гемодез, через сутки после его введения показатели времени реакции, тотального свертывания и максимальной амплитуды были склонны к гипокоагуляции, что напоминало картину ТЭГ при среднетяжелой форме ВГВ. Такая же динамика сохранялась при последующих наблюдениях, к моменту клинического выздоровления показатель времени реакции свидетельствовал о гипокоагуляции.

Через сутки после введения реополиглюкина на ТЭГ отмечено увеличение показателей в сторону снижения свертывающей способности крови ( $P < 0,05$ ), что свидетельствовало о равномерном угнетении всех фаз свертывания. Равномерный гипокоагуляционный эффект сохранялся на протяжении всего периода введения препарата, а к моменту клинического выздоровления произошло восстановление показателей ТЭГ, за исключением времени реакции ( $P < 0,01$ ). Таким образом, использование препарата низкомолекулярного декстрана - реополиглюкина оказывало благоприятное влияние на процесс гемокоагуляции при тяжелой форме ВГВ, предупреждая развитие возможного гиперкоагуляционного процесса, нередко сопровождающего тяжелые формы заболевания (Е.П. Шувалова, А.Г. Рахманова, 1981).

2. Влияние различных инфузионных средств на гемодинамику в печени при тяжелой форме ВГВ. В клинической гепатологии наряду с универсальным противотоксическим средством - глюкозой, широкое распространение получили производные ПВП и препараты декстрана. Однако до настоящего времени не решен вопрос объективной оценки эффективности проводимой инфузионной терапии, обоснования кратности введения, продолжительности лечения, особенно препаратами синтетического происхождения, способных накапливаться в печени и способствовать нарушениям свертывания крови (С.Н. Соринсон с соавт., 1982; Т.В. Жернакова с соавт., 1984), а возможно, и регионарного кровотока.

Для уточнения этих вопросов изучены показатели регионарной гемодинамики в печени в процессе проводимой инфузионной терапии

больных тяжелой формой ВГВ. Контроль за изменением регионарного кровотока осуществлялся показателями РГГ, отражающими степень артериального кровенаполнения и характер венозного оттока от органа.

Исследованиями отмечено, что до введения во всех группах (три инфузионные программы) наблюдались изменения РГГ, характерные для разгара болезни (снижение кровенаполнения, замедленный отток), что сопровождалось изменением формы кривой РГГ. Через час после введения гемодеза (I-я программа на курс лечения 4-5 инфузий, 2-я - 6-9 инфузий) в обеих группах, получавших гемодез, на РГГ отмечено нарастание кровенаполнения печени, улучшение качественной характеристики РГГ-формы. В процессе введения гемодеза и вплоть до наступления клинического выздоровления у больных, получавших препарат по первой программе, показатели РГГ отметили положительную динамику: сохранялись на нормальных величинах реографический индекс, амплитуды систолической и диастолической волны, реже выявлялся патологический тип РГГ. Однако, во второй группе (6-9 инфузий гемодеза) к моменту клинического выздоровления кровоток в печени не восстанавливался, что сопровождалось снижением амплитуд волн РГГ, заметным ухудшением формирования правильного типа реографической кривой. Выявленные различия в динамике введения гемодеза показали преимущества короткого курса гемодезотерапии при тяжелой форме ВГВ. Полученные данные о выраженном положительном эффекте в первые часы и дни после начала введения производных ПВИ совпадают с мнением других авторов (А.А. Фром с соавт., 1962; О.М. Крылова с соавт., 1970), в то же время ряд исследователей отмечают чужеродность производных ПВИ, способность их накапливаться в паренхиматозных органах при длительном введении, способствовать прогрессированию патологического процесса (М.А. Трунин, 1960; Э.А. Чаплыгина, В.П. Теодорович, 1964).

В группе больных, получавших в качестве инфузионного раствора реополиглюкин, через час после его введения отмечено значительное улучшение кровоснабжения печени, что сопровождалось увеличением реографического индекса - наиболее информативного количественного теста РГГ и восстановлением формы РГГ - наиболее демонстративного показателя реограммы. Спустя сутки реографические константы мало изменились в сравнении с предыдущим исследованием, подтверждая пролонгирующий эффект реополиглюкина. По мере



стабилизации клинических проявлений (отмена препарата), происходило дальнейшее улучшение показателей РГТ, как количественных, так и качественных. К моменту клинического выздоровления показатели РГТ в своем большинстве не отличались от нормальных величин. На реографической кривой не наблюдалось отчетливых нарушений, что свидетельствовало о заметном улучшении гемодинамики в печени. Таким образом, по скорости восстановления нарушенного кровотока в печени при тяжелой форме вирусного гепатита В предпочтение следует отдать реополиглюкину.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее информативными клинико-анамнестическими и лабораторными критериями дифференциальной диагностики вирусного гепатита В и механической желтухи опухолевого генеза являются: характер преджелтушного и желтушного периода, динамика показателей уровня билирубина, активности ферментов и гемограммы.

2. При вирусном гепатите отмечаются тесно связанные со степенью тяжести гемокоагуляционные нарушения, характеризующие снижение свертывающей способности крови в разгар болезни и тенденцию к восстановлению ее к моменту клинического выздоровления, что не характерно для механической желтухи, при которой нарушения свертывания крови происходят в основном за счет усиления фибринолитической активности и изменения тромбоцитов.

3. При вирусном гепатите выявлено тесно связанное с тяжестью болезни нарушение внутрипеченочного кровотока, проявляющееся изменением формы реографической кривой, снижением интенсивности кровенаполнения печени и венозным застоем в период разгара, в отличие от механической желтухи неопластического генеза, при которой в начале желтушного периода на реограмме отмечено формирование характерной конфигурации и отсутствие положительной динамики со стороны показателей, отражающих скорость кровенаполнения печени и степень микроциркуляторных расстройств.

4. При вирусном гепатите В и механической желтухе опухолевого генеза отмечено различие в содержании эндогенного гепарина крови выявленное при проведении предложенной функционально-нагрузочной пробы с пирогеналом. Использование указанной пробы, наряду с комплексной оценкой клинико-эпидемиологических, тромбоэластографических и реогепатографических данных позволило повысить качество диагностики и сократить длительность пребывания

ния в инфекционном стационаре до двух недель свыше 80% онкологических больных.

5. Бактериальный липополисахарид - пирогенал при введении в организм человека и животных обладает способностью повышать уровень свободного гепарина крови и снижать свертывающую способность, что позволяет использовать его в качестве тест-препарата для оценки функционального состояния базофильных гранулоцитов крови. Степень восстановления способности выброса свободного гепарина на однократное введение пирогенала может служить критерием полноты выздоровления при вирусных гепатитах.

6. Вводимые инфузионные растворы глюкозы не оказывали длительного и стойкого влияния на свертываемость крови и регионарный кровоток в печени. Применение гемодеза не выявило его отрицательного действия на свертываемость крови, но при длительном введении вызвало задержку восстановления печеночного кровотока. Наиболее благоприятное влияние в устранении гемокоагуляционных и гемодинамических нарушений оказывал реополиглокин.

#### СПИСОК

работ, опубликованных по материалам диссертации

1. Диагностическое и прогностическое значение тромбоэластографических и реогепатографических исследований при хроническом вирусном гепатите, циррозе и механических желтухах (в соавт.). - В кн.: Вирусный гепатит, кишечные и воздушно-капельные инфекции: Тез. докл. респ. конф. Минск, 1980, с. 29-30.

2. Некоторые характеристики нарушений гемокоагуляции как показателя резистентности организма при вирусном гепатите и роль патогенетической терапии в ее регуляции. - В кн.: Неспецифическая резистентность организма и методы ее регуляции: Сб. науч. тр. Гродненского мед. ин-та. Гродно, 1981, с. 74-77.

3. Использование пирогенала в качестве тест-препарата для оценки функционального состояния базофильных гранулоцитов крови (в соавт.). - В кн.: Вопросы лабораторной диагностики: Тез. докл. II респ. съезда врачей-лаборантов. Минск, 1981, с. 153-154.

4. Дифференциальная диагностика вирусного гепатита и механических желтух неопластического генеза: Метод. рекомендации / МЗ БССР, Управл. леч.-проф. помощи; Гродненский гос. мед. ин-т (в соавт.). - Минск, 1982. - 15 с.

5. Характеристика процесса дегрануляции базофильных грануло-

цитов крови при введении пирогенала в эксперименте. - В кн.: Вопросы иммунологии : Тез. докл. респ. конф. Витебск, 1982, с. 52-54.

6. Пути преодоления гемокоагуляционных нарушений при тяжелой форме вирусного гепатита В. - В кн.: Патогенетическая терапия вирусных гепатитов и их исходов : Тез. докл. Пленума правл. респ. об-ва инфекционистов. Гродно, 1982, с. 97-99.

7. Влияние инфузионной терапии на гемодинамику в печени при тяжелой форме вирусного гепатита (в соавт.). - Там же, с. 99-101.

8. Способ дифференциальной диагностики вирусного гепатита и механических желтух. Авт. св. СССР 944546. - Бюлл. изобрет. в СССР 1982, №27, с. 8.

9. Возможности количественного и качественного анализа реогепаграмм в дифференциальном диагнозе синдрома желтухи (в соавт.). - Депонир. ред. журнала Тер. архив во ВНИИМИ (5578-82), МРЖ, 1982, разд. XVII, № 12.

10. Состояние регионарного кровотока при патологии печени в зависимости от длительности инфузионной терапии производными поливинилпирролидона (ПВП). - В кн.: 6 съезд Белорус. физиол. об-ва им. И.П.Павлова : Тез. докл. Гродно, 1983, с. 262-263.

11. Некоторые критерии дифференциальной диагностики вирусного гепатита и механических желтух неопластического генеза (в соавт.). - В кн.: 6-я Всесоюзн. конф. по клини. биохим., морфол. и иммунол. инфекц. б-ней : Тез. докл. Рига, 1983, с. 297-298.

12. Пирогеналовая нагрузочная проба в дифференциальном диагнозе вирусного гепатита и механических желтух (в соавт.). - В кн.: 2-й съезд инфекционистов Украины : Тез. докл. Киев, 1983, с. 187-188.

13. Возможности использования тромбоэластографических и реологических исследований в дифференциальной диагностике острых и хронических поражений печени. - В кн.: Хронический гепатит и циррозы печени : Сб. науч. тр. Ленингр. сан.-гигиен. мед. ин-та. Л., 1983, с. 28-30.

14. О кратности инфузий гемодеза при вирусных гепатитах. - В кн.: II съезд инфекционистов БССР. Минск, 1984, с. 256-257.

15. Роль показателей свертывания и регионарного кровотока в развитии циркуляторной гипоксии при заболеваниях печени (в соавт.). - В кн.: Система транспорта кислорода в норме и пато-

логии : Сб. науч. тр. Гродненского мед. ин-та. Гродно, 1984, с. 90-95.

### ИЗ О Б Р Е Т Е Н И Е

А.с. 944546 СССР Способ дифференциальной диагностики вирусного гепатита и механических желтух / Гродненский мед. ин-т, Авт. изобрет. В.С.Васильев, В.М.Цыркунов. - Заявл. 20.II.80 г., №3221646 / 28-13., Оpubл. в БИ., 1982, №27., МКИ А61 В 10/00 УДК 616-07 (088.8).

### РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Способ дифференциальной диагностики вирусного гепатита и механических желтух. - № 552 от 24.I2.80 г.
2. Способ определения полноты выздоровления при вирусном гепатите. - № 557 от 24.I2.80 г.
3. Использование пирогенала в качестве тест-препарата для оценки функционального состояния базофильных гранулоцитов крови. - №589 от 25.03.81 г.
4. Способ диагностики цирроза печени и механических желтух. - №624 от 20.05.81 г.
5. Способ определения степени тяжести вирусного гепатита. - №664 от 20.II.81 г.
6. Способ дифференциальной диагностики вирусного гепатита и синдрома Жильбера. - Отраслевое № 477, утвержд. Отделом изобрет. и пат.- лиценз. работы МЗ БССР 21.01.82 г.