

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
ЛЕНИНГРАДСКИЙ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 616.152.21:616.36-002-022-085

ТРЕТЬЯКЕВИЧ

Владимир Казимирович

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА
ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ А и В**

14.00.10 — Инфекционные болезни

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ленинград — 1990

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней Гродненского медицинского института

Научный руководитель—д. м.н., профессор В. С. ВАСИЛЬЕВ

Научный консультант—д.м.н., профессор М. В. БОРИСЮК

Официальные оппоненты: д.м.н., профессор А. Г. Рахманова

д.м.н., профессор Ф. В. КУРДЫ-
БАЙЛО

Ведущее учреждение—Военно-медицинская академия имени
С. М. КИРОВА

Защита состоится „_____“ _____ 1990 г. на
заседании Специализированного Совета К 084.21.01 при Ленин-
градском санитарно-гигиеническом медицинском институте
(195067, г. Ленинград, Пискаревский пр., 47).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ленин-
градского санитарно-гигиенического медицинского института.

Автореферат разослан „_____“ _____ 1990 г.

Ученый секретарь

Специализированного Совета

доктор медицинских наук

К. О. Гранстрем

Актуальность темы. Широкое распространение вирусных гепатитов, нерешенность ряда вопросов патогенеза, диагностики и лечения их объясняет внимание к этой проблеме (В. М. Едланов, 1978; Е. П. Шувалова, А. Г. Рахманова, 1986; С. Н. Соринсон, 1987; А. Ф. Блюгер и И. Н. Новицкий, 1988; А. Ф. Подлевский, 1988; B.S. Blumberg et al., 1965; S. M. Feinstone et al., 1973; F. Hollinger et al., 1985).

Возникающие при вирусных гепатитах интенсивные нарушения метаболических процессов, тесная связь их с перекисным окислением липидов мембран отражаются на гипоксических сдвигах в организме (С. М. Соринсон, 1987). Гипоксические процессы в организме теснейшим образом увязываются с циркуляторными расстройствами, в частности, с нарушениями внутрипеченочного кровотока.

Известно, что длительное кислородное голодание и венозный застой приводят к развитию фиброза в различных органах (А. И. Струков, А. Г. Бегларян, 1968). Все это ставит проблему изучения гипоксии при вирусных гепатитах в раздел наиболее актуальных и важных в гепатологии, тем более, что в настоящее время изучение данного состояния во многом характеризуется лишь частными сторонами этого многогранного процесса (К. М. Метревели, 1973; Е. Р. Хашимов, 1975; В. П. Безугдый, 1971; В. А. Милягин, 1978; В. М. Баран, 1983). В то же время доказано, что в центре внимания должна находиться функциональная система транспорта кислорода, включающая как свойства самой крови и микроциркуляторного русла, так и состояние сердечно-сосудистой системы и их регуляторные надстройки (М. В. Ворсиук, 1980). Все вышесказанное доказывает целесообразность изучения системы транспорта кислорода при вирусных гепатитах.

Тема выполнена согласно плану НИР Гродненского медицинститута и представляет собой фрагмент Всесоюзной программы координированных исследований по вирусным гепатитам.

Цель исследования. Комплексная оценка гемического и гемодинамического компонентов системы транспорта кислорода у больных вирусными гепатитами А и В на разных стадиях патологического процесса в зависимости от этиологии и тяжести заболевания, а также проводимой патогенетической терапии.

Основные задачи исследования.

1. Изучение сродства гемоглобина к кислороду, содержания и напряжения кислорода в венозной крови, исследование содержания 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. Изучение количества дериватов гемоглобина и оценка их роли в транспорте кислорода при вирусных гепатитах А и В.

2. Исследование показателей центральной и внутрипеченочной гемодинамики при данной патологии.

3. Изучение влияния патогенетической терапии на систему транспорта кислорода с обоснованием выбора рационального лечения для устранения выявленных нарушений. Обоснование использования синтетического коллоидного препарата рондекс в терапии больных вирусным гепатитом и изучение его влияния на транспорт кислорода.

Научная новизна.

Впервые представлены результаты комплексного изучения системы транспорта кислорода у больных вирусными гепатитами А и В в зависимости от этиологии и стадии патологического процесса. Установлен факт повышения или уменьшения сродства гемоглобина к кислороду в зависимости от вида гепатита в разгар болезни. Проведено изучение влияния различных лекарственных препаратов (преднизолон, пирогенал, рондекс, гемодез, пармидин) на систему транспорта кислорода. Показано наличие корреляционных связей между содержанием билирубина и состоянием параметров кислородтранспортной функции крови (напряжение кислорода, P_{50} при данном рН, а также P_{50} при рН=7,4), центральной гемодинамики и P_{50} при рН=7,4, напряжения кислорода в венозной крови и реографического индекса реогепаатограммы. Впервые использован новый коллоидный препарат рондекс в лечении больных вирусными гепатитами.

Практическая значимость работы.

Предложены рекомендации по направленному изменению кислородтранспортной функции крови при введении преднизолона, пирогенала, гемодеза, пармидина у больных вирусными гепатитами. Разработаны патогенетическое обоснование и схема применения нового коллоидного препарата рондекс с целью дезинтоксикация, коррекция нарушений транспорта кислорода при данной патологии.

Апробация и реализация работы.

Основные результаты исследований были доложены на Всесоюзных совещаниях по транспорту газов (Гродно - 1985, 1987 и 1989 г.г.), на расширенных заседаниях Пленумов правления Всесоюзного (1988 г.) и Белорусского научного общества инфекционистов (1987 г.), на 5-й областной (1988 г.) и 3-й республиканской (1989 г.) конференциях молодых ученых и специалистов, на научной сессии ЦНИИ (1985 г.) и итоговой конференции Гродненского медицинского института (1989 г.). Материалы работы используются в практике в Гродненской областной инфекционной клинической больнице, в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней Гродненского медицинского института при проведении практических занятий и чтении лекций для студентов.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 3 работ.

Положения, выносимые на защиту.

1. Изменения показател й системы транспорта кислорода находятся в зависимости от этиологии вирусных гепатитов.
2. Степень дискоординации компонентов системы транспорта кислорода зависит от тяжести заболевания.
3. При лечении больных вирусными гепатитами А и В в зависимости от выявленных изменений показателей системч транспорта кислорода необходимо применять различные программы терапии.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и указателя литературы (128 отечественных и 83 иностранных работ). Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами, 10 рисунками, краткими выписками из историй болезни.

Материал и методы исследования.

Для решения поставленных задач в течение 1985-1989 гг. нами обследовано 137 больных вирусными гепатитами А и В в возрасте от 15 до 45 лет, у которых исключалась патология со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Верификацию вирусного гепатита А и В проводили на основании общепринятых клинико-эпидемиологических данных в соответствии с критериями, изложенными в приказе Министерства здра-

воохранения СССР от 8 июля 1981 г. "Об усилении мероприятий по снижению заболеваемости вирусными гепатитами" и обнаружения в сыворотке крови в динамике болезни ИВ₅Ag. Контрольную группу составили 29 здоровых доноров, у которых исключались частые эксфузии крови.

Помимо ежедневного тщательного клинического и общепринятого в гепатологических стационарах биохимического обследования проводилось изучение гемического и гемодинамического компонентов системы транспорта кислорода (СТК) у всех больных в разгар патологического процесса, в период снижения клинических проявлений и перед выпиской, а при необходимости и чаще.

Сродство гемоглобина к кислороду оценивали по показателю P_{50} , т.е. напряжению кислорода, когда половина гемоглобина оксигенировалась. P_{50} рассчитывали методом J. Severinghaus (1936) по формуле Хилла после определения в крови PO_2 и содержания оксигемоглобина.

Напряжение кислорода (PO_2), углекислого газа (P_{CO_2}) и рН периферической крови, взятой из локтевой вены у исследованных больных в условиях основного обмена, без стаза, проводили на микрогазоанализаторе AVL "Gas Check - 939" (Швейцария). Одновременно полярометрически определяли PO_2 в 0,33 % растворе красной кровяной соли до и после добавления к ней исследуемой пробы крови. Прирост PO_2 этих проб использовали для расчета содержания кислорода в венозной крови (CO_2). При этом использовали специальное устройство для определения CO_2 в малых объемах крови, предложенное М.В. Борисюком (1981). Расчет содержания кислорода проводили по формуле F. Volter, R. Kerrigan (1972).

Показатели кислотно-основного состояния (дефицит оснований в межклеточной жидкости и крови, уровни бикарбоната и стандартного бикарбоната, обмена оснований) рассчитывали по номограмме O. Siggaard - Andersen (1976). Количество оксигемоглобина определяли по отношению содержания кислорода в пробе венозной крови к ее кислородной емкости. Содержание 2,3-дифосфата эритроцитарной кислоты (2,3-ДФЭ) в эритроцитах определяли ферментным методом по И.Л. Ванюградовой и соавт. (1976). Определение метгемоглобина ($MetHb$) и сульфгемоглобина (SHb) проводили цинкным методом по K. Zvelyn, H. Malloy (1938).

в модификации М. С. Кушаковского (1968).

Артериальное давление измеряли по методу Н.С. Короткова. Показатели центральной гемодинамики (ударный и минутный объемы кровообращения) определяли по методу W. Kubicek et al. (1966) в модификации Ю. Т. Пушкаря с соавт. (1976) на реоплетизмографе РПГ-2-02. Запись реогепаграммы проводили параллельно с электрокардиограммой во II стандартном отведении также на реоплетизмографе РПГ-2-02.

Расшифровке подвергали следующие показатели: периоды распространения крови на участке сердце-печень (Qa), общего (ac), быстрого (ab) и медленного (bc) кровенаполнения, венозного оттока (ce), а также реографический индекс (РИ) и амплитудно-частотный показатель (АЧП). В динамике болезни оценивали изменение формы реографической кривой. Статистическую обработку полученных данных, а также корреляционный и кластерный анализ проводили на ЭВМ СМ-1600 (СССР) с использованием специального пакета программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов клинико-биохимического обследования больных ВГА и ВГВ не выявил каких-либо особенностей по сравнению с описанными в литературе (С. Н. Соринсон, 1987; А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий, 1988).

I. Показатели кислотно-основного состояния.

У больных ВГА и ВГВ в разгар болезни напряжение углекислого газа ни в одной группе больных практически не менялось. Статистически достоверное снижение рН было отмечено у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ВГА и ВГВ, причем более значительно при ВГВ, чем при ВГА. Так, у больных со среднетяжелой формой ВГВ уровень рН составил $7,293 \pm 0,01$ отн. ед. ($P < 0,001$) с тяжелой формой - $7,305 \pm 0,013$ отн. ед. ($P < 0,01$). Дефицит оснований (BE) статистически достоверно нарастал во всех обследованных группах. Одновременно снижался уровень бикарбоната при среднетяжелой форме ВГА и ВГВ. Содержание стандартного бикарбоната статистически достоверно изменялось при среднетяжелой форме ВГА и ВГВ и тяжелой форме ВГВ. У пациентов с тяжелой формой ВГВ обмен оснований достигал

наименьших показателей ($44,2 \pm 0,8$ ммоль/л, $P < 0,01$).

Таким образом, в разгар болезни при ВГВ наблюдались явления метаболического ацидоза, что подтверждают данные А.А. Кравченко и соавт. (1978), Г.Д. Васильевой, Ф.Г. Мухоморова (1980).

Д. Сродство гемоглобина к кислороду при ВГВ и ВГА

Для оценки сродства гемоглобина к кислороду показатели кислородтранспортной функции крови нами были условно разделены на две группы: "статические" и "динамические". К статическим параметрам нами были отнесены количество эритроцитов и гемоглобина. Установлено, что в остром периоде болезни они не подвергались значительным изменениям. Динамические показатели оказались более лабильными и тесно связанными с тяжестью болезни и видом гепатита. Напряжение кислорода в венозной крови в разгар болезни достоверно снижалось при легкой форме ВГА ($P < 0,001$), среднетяжелой и тяжелой формах ВГВ ($P < 0,01$). Содержание кислорода уменьшалось во всех обследованных группах ($P < 0,01$ во всех случаях), кроме больных легкой формой ВГВ. Количество оксигемоглобина изменялось аналогично. Во всех группах с низким содержанием 2,3-ДФГ в эритроцитах существенно увеличивались, причем в сравнении с ВГА у больных ВГВ эти изменения были более заметными. Например, при среднетяжелой форме ВГВ изученный показатель составил $7,29 \pm 0,57$ мкмоль/мл ($P < 0,001$) против $6,3 \pm 0,54$ ($P < 0,001$) при такой же форме ВГА. У больных тяжелой формой ВГВ содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах составило $7,48 \pm 0,55$ ($P < 0,001$) против $6,88 \pm 0,57$ мкмоль/мл ($P < 0,001$) такой же группы при ВГА. Количество метгемоглобина достоверно увеличивалось при тяжелой форме ВГА и ВГВ и при среднетяжелой форме ВГВ. Содержание сульфгемоглобина возрастало в период разгара только у больных тяжелой формой ВГВ ($P < 0,05$). Сродство гемоглобина к кислороду снижалось при среднетяжелой форме ВГА, что приводило к повышению P_{50} при pH = 7,4 до $32,0 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($P < 0,01$). У больных тяжелой формой ВГА и ВГВ имела тенденция к увеличению этого показателя.

Таким образом, нами не выявлено значительных изменений всех показателей кислородтранспортной функции крови в зависимости от тяжести болезни, однако ряд параметров подвергался более заметным сдвигам при ВГВ в сравнении с ВГА. Достаточно

Таблица 1.

Показатели КТФ у больных ВГА и ВГВ в разгар болезни

Наименование показателя и контроль n = 29	А			В		
	легкая	среднетяжел.	тяжелая	легкая	среднетяжел.	тяжелая
	n = 18	n = 43	n = 20	n = 4	n = 20	n = 32
Р _{О₂} (мм рт.ст.)	31,7±1,2 ^{XXX}	37,5±1,5	36,4±2,2	27,4±5,8	31,8±1,8 ^{XX}	33,1±1,2 ^{XX}
СО ₂ (мм рт.ст.)	39,0±1,7					
СО ₂ (об %)	9,24±0,59 ^{XXX}	9,31±0,35 ^{XXX}	11,0±0,8 ^X	10,81±2,5	9,76±0,78 ^{XX}	9,84±0,51 ^{XXX}
КЕК (об %)	20,22±0,53	17,64±0,83 ^{XX}	19,21±0,36	19,9±0,6	19,68±0,39	18,72±0,29 ^{XX}
Эритроциты (п 10 ¹² /л)	4,52±0,32	4,28±0,10	4,51±0,07	4,54±0,09	4,26±0,09	4,50±0,08
Гемоглобин (г %)	14,7±0,4	13,82±0,46	14,56±0,37	14,98±0,49	15,03±0,40	14,58±0,28
Оксигемоглобин (%)	65,8±2,77	48,82±2,34 ^{XXX}	49,46±1,62 ^{XXX}	54,7±3,3 ^{XX}	55,48±13,33	49,42±3,71 ^{XXX}
Р ₅₀ при данном рН (мм рт.ст.)	29,6±0,6	31,53±0,72 ^X	35,2±1,1 ^{XXX}	32,6±1,6	29,2±0,5	29,65±0,82
Р ₅₀ при рН=7,4 (мм рт.ст.)	27,8±0,6	29,40±0,79 ^X	32,0±1,0 ^{XX}	30,5±1,7	26,0±1,6	26,48±0,9
2,3-ДПГ (микомоль/мл)	4,29±0,13	7,76±1,02 ^{XXX}	6,30±0,54 ^{XXX}	6,88±0,57 ^{XXX}	8,25±1,56 ^X	7,29±0,57 ^{XX}
ЛетПВ (%)	0,55±0,11	1,26±0,63	0,59±0,28	1,33±0,33 ^X	1,1±0,38	1,29±0,36 ^X
ЛетВВ (%)	0,26±0,08	1,0±0,45	0,37±0,18	0,37±0,16	0,41±0,17	0,52±0,23
					0,87±0,23 ^X	

Примечание: x - P < 0,05; xx - P < 0,01; xxx - P < 0,001. здесь и далее

информативными оказались показатели содержания кислорода в венозной крови, оксигемоглобина. Напряжение кислорода в венозной крови, по нашим данным, явилось малоинформативным тестом. Вместе с тем увеличение PO_2 выше 60 мм рт.ст. следует рассматривать как прогностически неблагоприятный признак, так как это свидетельствует о присоединении гипотоксической гипоксии. В обследованных группах нами впервые были выявлены разнонаправленные сдвиги КДО. Так, у ряда больных в период разгара было отмечено смещение КДО влево, P_{50} при $pH=7,4$ было в пределах 22-24 мм рт.ст. Количество таких лиц возрастало пропорционально тяжести патологического процесса, в основном при ВГВ. Левый сдвиг КДО был зарегистрирован у 16,3% обследованных при среднетяжелой и у 20% при тяжелой форме ВГА. При ВГВ этот процент составил соответственно 50 и 28,1%. Важно отметить, что у больных среднетяжелой и тяжелой формой ВГВ с левым сдвигом КДО, как правило, отмечен холестатический вариант течения болезни. При анализе показателей при среднетяжелой форме ВГА у больных с левым сдвигом КДО были статистически достоверно в сравнении с больными с правым сдвигом КДО снижены PO_2 , pH , содержание 2,3-ДФГ, P_{50} при данном pH , pH при $pH=7,4$. Содержание оксигемоглобина у больных с левосторонним смещением КДО было повышенным. При анализе изменений КТФ крови у больных с левым сдвигом КДО при среднетяжелой форме ВГВ подобные тенденции сохранялись, однако статистически достоверно это отмечалось в отношении P_{50} при данном pH и P_{50} при $pH=7,4$. У больных тяжелой формой ВГА и ВГВ отмеченные различия были менее выраженными, возможно, вследствие интоксикации. Таким образом, полученные нами данные, а также экспериментальные исследования (J. Bakker et al., 1976; D. Malmberg et al., 1979 и др.) позволяют считать, что сдвиг КДО влево в разгар болезни при ВГВ является неблагоприятным, требующим коррекции.

III. Показатели центральной и внутрипечечной гемодинамики

Показатели центральной гемодинамики (УО и МОК) наиболее значительно возрастали при среднетяжелой форме ВГА и ВГВ и тяжелой форме ВГВ. У больных легкой формой ВГВ МОК в разгар

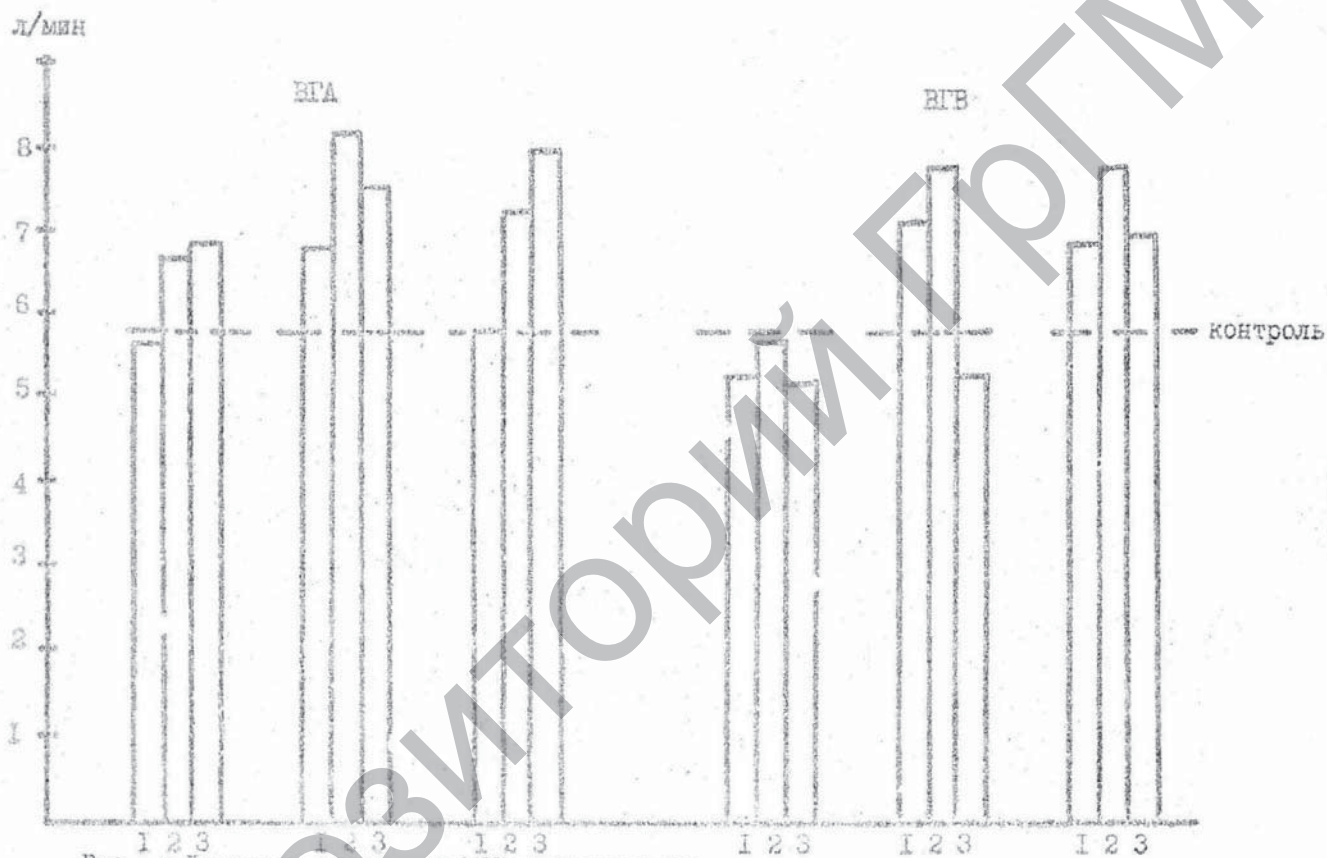


Рис. 1. Динамика изменения МОК у больных ВГ.
 I - легкая форма; II - среднетяжелая; III - тяжелая;
 I - первая стадия; 2 - стабилизация; 3 - реконвалесценция

болезни имел тенденцию к снижению. Систолическое давление во всех группах больных было сниженным. Диастолическое давление уменьшалось только при тяжелой форме ВГА.

При анализе реогеографических изменений при тяжелой форме ВГР отмечено снижение периода общего кровенаполнения до $0,14 \pm 0,01$ сек ($P < 0,05$). Увеличение периода быстрого кровенаполнения до $0,09 \pm 0,01$ сек наблюдалось при среднетяжелой и тяжелой формах ВГА ($P < 0,05$ в обоих случаях). Период медленного кровенаполнения уменьшался при тяжелой форме ВГА и ВГВ и при среднетяжелой форме ВГВ. Период венозного оттока имел тенденцию к увеличению во всех обследованных группах, кроме больных легкой формой ВГВ. В разгар болезни реогеографический индекс наиболее резко снижался при тяжелой форме ВГА до $0,44 \pm 0,06$ отн. ед. ($P < 0,05$). Амплитудно-частотный показатель статистически достоверно уменьшался при легкой и среднетяжелой форме ВГА. Во всех остальных группах, кроме больных легкой формой ВГВ, он имел лишь тенденцию к снижению.

Оценивая отмеченные нами сдвиги, нужно думать, что увеличение ударного и минутного объемов кровообращения следует рассматривать как первичную реакцию на гипоксию. В периоды стабилизации и выздоровления несмотря на включение других компенсаторных механизмов сохраняется стремление к поддержанию повышенных величин параметров центральной гемодинамики. С возникающей гипоксией тесно связаны нарушения микроциркуляции в печени. Так, наиболее грубые изменения количественных и качественных показателей реогеограммы наблюдались при тяжелой форме ВГА и ВГВ, менее выраженными были нарушения кровообращения в печени при среднетяжелой форме ВГА и ВГВ.

IV. Взаимосвязь показателей, характеризующих отдельные звенья системы транспорта кислорода

С целью выяснения наличия взаимосвязи показателей, характеризующих отдельные звенья СТК был проведен корреляционный анализ всех изученных параметров. Во всех группах больных в период разгара отмечены статистически достоверные прямые коррелятивные связи между различными показателями кислородтранспортной функции крови (напряжение кислорода, P_{50} при данном рН, P_{50} при рН=7,4, содержание O_2) и данными, характеризующими

Таблица 2.
Показатели внутрипеченочной гемодинамики в разгар болезни при
ВГА и ВГВ

Наименова- ние пока- зателя и контроль n = 19	ВГА			ВГВ		
	легкая	среднетяжел.	тяжелая	легкая	среднетяжел.	тяжелая
	n = 14	n = 33	n = 19	n = 4	n = 17	n = 27
Фс (сек) 0,12±0,01	0,13±0,01	0,12±0,01	0,11±0,01	0,12±0,02	0,11±0,01	0,11±0,01
вс (сек) (0,17±0,01)	0,18±0,02	0,19±0,01	0,17±0,01	0,21±0,03	0,15±0,02	0,14±0,01 ^ж
вз (сек) 0,08±0,01	0,07±0,01	0,09±0,01 ^ж	0,09±0,01 ^ж	0,06±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01
вс (сек) 0,11±0,04	0,10±0,02	0,12±0,02	0,08±0,01 ^ж	0,15±0,04	0,08±0,01 ^{жжж}	0,07±0,01 ^{жжж}
св (сек) 0,52±0,02	0,60±0,04	0,60±0,02 ^{жжж}	0,62±0,04 ^ж	0,48±0,02	0,63±0,03 ^{жж}	0,59±0,03
Рп (ств. ед.) 0,33±0,07	0,59±0,21	0,58±0,08	0,44±0,06 ^ж	0,63±0,37	0,58±0,11	0,49±0,06
АЧД (ств. ед.) 0,17±0,10	0,42±0,07 ^ж	0,61±0,06 ^ж	0,47±0,07 ^ж	0,77±0,43	0,61±0,11	0,54±0,06

ми обмен билирубина. Зарегистрированы обратные коррелятивные взаимосвязи между параметрами центральной гемодинамики (ударный и минутный объемы кровообращения) с показателями кислородтранспортной функции (содержание кислорода, количество оксигемоглобина и др.). Вместе с тем не выявлено взаимосвязей между данными СТК и 2,3-ДФГ, что подтверждает опосредованный характер влияния этого метаболита на транспорт кислорода. Параметры центральной гемодинамики (УО и МОК) были связаны с различными показателями реогепаграммы, хотя статистически достоверными эти связи оказались лишь в период снижения клинических проявлений и перед выпиской. Следует отметить, что количество корреляционных взаимосвязей значительно снижалось при ВГВ в сравнении с ВГА, что, по нашему мнению, отражает различия в патогенезе и своеобразии влияния интоксикации, приводящей к заметной разрегулированности отдельных звеньев СТК.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ всех изученных параметров позволил подтвердить сложный характер взаимоотношений в системе транспорта кислорода.

У. Влияние проводимой терапии на СТК у больных ВГ

Исучено влияние на СТК у больных ВГ синтетического аналога гидрокортизона преднизолона, бактериального липополисахарида пирогенала, нового коллоидного препарата рондексса, производной поливинилпирролидона гемодеза и ангиопротекторного средства пармина. Выбор препаратов был обусловлен, с одной стороны, тенденцией к расширению терапевтических подходов в гепатологии, с другой — принадлежностью этих препаратов к различным группам, и, как следствие, возможностью выявления разнонаправленных эффектов воздействия на СТК. Сформированные группы состояли из больных ВГВ и ВГА.

Под влиянием преднизолона снижалось содержание кислорода в венозной крови, количество оксигемоглобина, увеличивалось содержание 2,3-ДФГ. Напряжение кислорода снижалось по сравнению с контролем. P_{50} при $pH=7,4$ имело тенденцию к увеличению, что свидетельствовало о сдвиге КДО вправо. У больных, получавших преднизолон в сочетании с пирогеналом, имелась тенденция к увеличению напряжения кислорода, снижались CO_2 и КЕК. В сравнении с исходным уровнем происходило увеличение количе-

ства HbO_2 , к моменту выписки заметно повышалось содержание 2,3-ДФГ. P_{50} при $\text{pH}=7,4$ имело тенденцию к повышению. У больных, получавших пирогенал, снижались КЕИ, увеличивалось содержание HbO_2 , количество 2,3-ДФГ снижалось против исходного уровня, однако превышало показатель контрольной группы. P_{50} при $\text{pH}=7,4$ нормализовалось к моменту выписки, т.е. КДО возвращалась в нормальное положение.

У пациентов, получавших рондекс, к периоду стабилизации клинических проявлений отмечено снижение напряжения кислорода, возрастало PO_2 . Уменьшались CO_2 , HbO_2 , содержание 2,3-ДФГ статистически достоверно увеличивалось во все периоды болезни, оставаясь повышенным к моменту выписки. P_{50} при $\text{pH}=7,4$ возрастало до $32,3 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($P < 0,001$). КДО, таким образом, смещалась вправо, что свидетельствовало об облегчении отдачи кислорода тканям.

Под влиянием гемодеза PO_2 вначале имело тенденцию к повышению, а затем уменьшалось. Снижались CO_2 и КЕИ, количество HbO_2 . Практически уровня контрольной группы достигало к выписке содержание 2,3-ДФГ. КДО в период стабилизации смещалась вправо (P_{50} при $\text{pH}=7,4$ увеличивалось до $34,4 \pm 1,6$ мм рт.ст., $P < 0,01$), снижаясь перед выпиской.

У больных, получавших пармидин, вначале повышение, а затем снижение PO_2 , уменьшение CO_2 . В сравнении с исходным уровнем повышалось количество HbO_2 . Повышенное в период стабилизации содержание 2,3-ДФГ к выписке снижалось. P_{50} при $\text{pH}=7,4$ в период реконвалесценции имело тенденцию к нормализации.

Таким образом, под влиянием рондекса, гемодеза и преднизолона КДО смещалась вправо. Использование пирогенала и пармидина способствовали нормализации ее положения. Рондекс, гемодез и преднизолон повышали уровень МОИ, пармидин способствовал нормализации показателей центральной гемодинамики.

Все указанные препараты существенно влияли на внутрипочечную гемодинамику. Так, у больных, получавших преднизолон в сочетании с пирогеналом к моменту выписки статистически достоверно снижался период медленного кровенаполнения, удлинялся период полного оттока, уменьшалось реографический индекс и амплитудно-частотный показатель. Менее выраженными

были изменения, которые наблюдались у пациентов, получавших один преднизолон. Различие в этих группах связано, на наш взгляд, с дозированной глюкокортикоидного препарата. Больные, у которых в лечение был включен помимо преднизолона пириогенал, получали большие суммарные дозы стероидного препарата в связи с длительностью курса. Назначение пириогенала также приводило к снижению РИ и АЧП в период стабилизации и перед выпиской, причем изменения статистически достоверно отличались от показателей контрольной группы. Использование рондекса приводило к нормализации периода общего, удлинению периода быстрого и укорочению периода медленного кровенаполнения. РИ и АЧП имели тенденцию к снижению. При применении пармидина уменьшались величины РИ и АЧП. Под влиянием гемодеза снижался период медленного кровенаполнения. К моменту выписки реографический индекс и амплитудно-частотный показатель снижались.

Таким образом, рондекс и преднизолон коротким курсом в меньшей степени влияли на показатели, отражающие интенсивность кровотока в печени, более заметно оказалось действие пармидина, что, по-видимому, связано с его влиянием на тонус сосудов. Отсутствие нормализации ряда показателей РИТ под влиянием проводимой терапии к моменту выписки следует рассматривать во взаимосвязи с параметрами центральной гемодинамики.

Для исключения влияния гемодинамического фактора компенсации гипоксии нами были проведены опыты *in vitro*. Установлено, что при добавлении в гепаринизированную кровь больных ВГ преднизолона и гемодеза КДО смещалась вправо, а при смешивании с кровью пириогенала отмечен сдвиг КДО влево. Таким образом, совпадением результатов влияния ряда изученных лекарственных препаратов на средство гемоглобина к кислороду в организме больных и в эксперименте дают основание считать, что поступление кислорода в эритроцит связано с воздействием указанных средств на его мембрану и последующим изменением ее матричных, рецепторных и ферментных систем.

Таким образом, проведенный анализ показывает, что выявленные эффекты апробированных препаратов на систему транспорта кислорода открывают перспективу целенаправленной ее коррекции при вирусном гепатите, особенно среднетяжелых и тяжелых форм болезни.

ВЫВОДЫ

1. Система транспорта кислорода подвергается значительным изменениям в разгар болезни при вирусном гепатите, причем в большей степени при гепатите В. Изменение ряда параметров гемического (напряжение и содержание кислорода в венозной крови, количество 2,3-дифосфоглицерата) и гемодинамического компонентов (ударный и минутный объемы кровообращения, периоды общего кровенаполнения и венозного оттока в печени) находятся в тесной связи с этиологией гепатитов.

2. Наличие изменений различных компонентов системы транспорта кислорода свидетельствует о многофакторности ее регуляции, что подтверждено проведенным кластерным анализом.

3. Изменение основных показателей системы транспорта кислорода (напряжение O_2 , P_{50} при данном рН, P_{50} при рН=7,4) находятся в корреляционной связи с содержанием билирубина в период разгара вирусного гепатита.

4. Установлено различное влияние ряда препаратов на систему транспорта кислорода при вирусных гепатитах А и В, что создает возможности для проведения целенаправленной патогенетической терапии:

а) при назначении ронцека и гемодеза кривая диссоциации оксигемоглобина смещалась вправо, увеличивался минутный объем кровообращения;

б) преднизолон вызывал смещение кривой диссоциации оксигемоглобина вправо вследствие повышения содержания 2,3-дифосфоглицерата, увеличивался минутный объем кровообращения;

в) при назначении пиригена кривая диссоциации оксигемоглобина возвращалась в нормальное положение вследствие снижения содержания 2,3-дифосфоглицерата.

г) под влиянием нармедина кривая диссоциации оксигемоглобина возвращалась к норме, увеличивалось напряжение кислорода в венозной крови, содержание оксигемоглобина, происходила нормализация ударного и минутного объемов кровообращения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных вирусными гепатитами в разгар болезни со сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево и снижением ударного и минутного объемов кровообращения следует назначать гемодоз и рондекс в дозе 400 мл внутривенно капельно через день, 4-6 инфузий на курс лечения.

2. При значительном смещении кривой диссоциации оксигемоглобина вправо показано назначение пирогенала. При наличии выраженного увеличения ударного и минутного объемов кровообращения рекомендуется использовать гтрмедин.

3. Преднизолон показан при отсутствии положительной динамики в течении тяжелой формы вирусного гепатита и упорном, не поддающемся коррекции инфузионными средствами, сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина влево, а также при увеличении напряжения кислорода в венозной крови выше 60 мм рт.ст. Полученные данные целесообразно использовать при назначении гипербарической оксигенации при вирусных гепатитах.

СПИСОК РАБОТ,

ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Показатели красной крови при вирусном гепатите в процессе патогенетической терапии // Система транспорта кислорода в норме и патологии. Гродно, 1984. - С. 84 - 89 (Соавтор М. И. Боруцкий).

2. Оценка взаимодействия функционального состояния мембран и системы транспорта кислорода у больных вирусным гепатитом А // Всесоюзный съезд инфекционистов. - Ташкент, 1985. - С. 257 - 258 (Соавтор Н. В. Пренько).

3. Сравнительная оценка двух методов определения сродства крови к кислороду // Кислородные режимы организма, работоспособность, утомление при напряженной мышечной деятельности. - Владивосток, 1987. - С. 14 (Соавторы: М.В.Борисюк, П.Д. Дуллий, М.А. Добродей, С.Н. Колоцей, В.Д. Меламед, А.М. Масилевич).

4. Показатели свертываемости крови, регионарного кровотока в печени и кислородтранспортной функции крови у больных гепатитом В на фоне хронического поражения печени // Острые инфекционные заболевания: Тез. докл. Правления Всесоюзн. и Всерос. общ-ва инфекционистов. - Москва-Кемерово, 1988. - С. 27 - 29 (Соавторы В.С. Васильев, В.М. Цыркунов, П.В. Горалик).

5. Взаимосвязь процесса перекисного окисления липидов мембран эритроцитов и метгемоглобинообразования при вирусных гепатитах // Материалы 5 Гродненской областной конференции молодых ученых и специалистов "Молодежь в ускорении научно-технического прогресса". - Гродно, 1989. - С. III (Совтор Г.К. Новицкий).

6. Разнонаправленный сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина у больных вирусными гепатитами А и В в разгар болезни // Медико-биологические аспекты повреждения и компенсации. Проблемы алкоголизма и здоровый образ жизни : Тез. докл. III республиканской конференции молодых ученых и специалистов. Гродно, 1989. - С. 97.

РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Модификация устройства для транспортировки анализов. - Удостоверение № 927. Выдано 27.03.84. Гродненским мединститутом.

2. Способ дифференциальной диагностики вирусного гепатита и функциональной гипербилирубинемии. - Удостоверение № 1001. Выдано 28.02.85. Гродненским мединститутом.

3. Способ оценки полноты выздоровления больных вирусными гепатитами. - Удостоверение № II. Выдано 2.II.88. Гродненской областной инфекционной больницей.

4. Способ лечения пармидином больных вирусным гепатитом. Удостоверение № 18. Выдано 12.12.89. Гродненской областной инфекционной больницей.