На правах рукописи

ПОТЕХИН ИГОРЬ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

НЕКОТОРЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКСИГЕНОБАРОТЕРАПИИ ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ А И В У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

14.00.10 - инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 1998

Работа выполнена в Военно-медицинской академии.

Научный руководитель - член-корреспондент РАЕН академик МАНЭБ

доктор медицинских наук профессор Лобзин Ю.В.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук профессор

Подлевский А.Ф.

доктор медицинских наук профессор

Журкин А.Т.

Ведущее учреждение: Санкт-Петербургский Государственный медицин-

ский университет им. акад. И.П. Павлова.

Защита диссертации состоится “\_\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 1998 г.

в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.106.03.05 в Военно-медицинской академии (194044 г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии.

Автореферат разослан “\_\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 1998 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук профессор Ляшенко Ю.И.

ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы**

Инфекционные болезни являются самыми частыми и распространенными среди населения, они приводят в общей сложности к самым большим трудопотерям [Лобзин Ю.В. 1994, Рахманова А.Г. 1995, Покровский В.И. 1996]. Значимость острых вирусных гепатитов (ВГ) в структуре инфекционной патологии человека на сегодняшний день определяется стойкой тенденцией роста заболеваемости, повсеместной распространенностью, значительной частотой хронизации и неблагоприятных исходов [Жданов В.М. и др. 1986, Блюгер А.Ф. 1988, Кошиль О.И. 1996, Соринсон С.Н. 1996, Шувалова Е.П. и др. 1996, Ghendon Y.Z. 1993, Henry H.H. 1995]. Высокий уровень заболеваемости ВГ сохраняется и среди военнослужащих различных контингентов, представляя большую военно-эпидемиологическую значимость [Ляшенко Ю.И. и др. 1996, Хазанов А.И. 1996, Чиж И.М. 1997].

Известно, что гипоксия и во многом связанная с ней избыточная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне недостаточности антиоксидантной системы (АОС) играют ключевую роль в механизмах развития патологического процесса при вирусном поражении печени [Дядик В.П. 1987, Биленко М.В. 1989, Журкин А.Т. и др. 1989, Юнева М.В. 1990, Никитин Е.В. 1991, Антонова Т.В. 1993, Mc Cord J.M. 1985, Lever A.M.L. 1987, Maeda N. 1991, Feher J. 1992]. Повышение интенсивности липопероксидации лежит в основе нарушения проницаемости мембран гепатоцитов и развития процесса цитолиза, который является неспецифической реакцией клеток печени на действие стрессорных агентов различной природы [Лучшев В.И. 1984, Блюгер А.Ф. 1985, Бондаренко И.Г. и др. 1990, Suematsu F. 1977, Adkinson D. 1986, Аnnoni G. 1990, Poli G. 1993].

Отечественными и зарубежными учеными накоплен большой опыт в лечении и реабилитации больных ВГ. Однако, до сих пор не найдено приемлемых этиотропных средств и основным методом лечения остается патогенетическая терапия [Подлевский А.Ф. 1988, Дунаевский О.А. 1993, Волжанин В.М. и др. 1995, Соринсон С.Н. 1996, Hirchman Sh. Z. 1995]. Наиболее действенным оружием патогенетической антигипоксической терапии является гипербарическая оксигенация, способная компенсировать все виды гипоксии, развивающиеся в организме больного ВГ [Сапов И.А. 1982, Ефуни С.Н. и др. 1986, Кучерявцев А.А. 1996, James P. 1993]. Этот метод лечения имеет специфический механизм действия отличающийся от других видов оксигенотерапии. Заместительный эффект гипербарического кислорода, ликвидирующий гипоксию и ее последствия, ограничен временем экспозиции и быстро исчезает после окончания сеанса, конечный же результат, стойко сохраняющийся в течение длительного времени, определяется гипероксическим воздействием [Петровский Б.В. и др. 1987, Демуров Е.А. 1989, Леонов А.Н. 1996, Harabin A.L. 1990, Davis J.C. 1995].

Данные литературы свидетельствуют о благоприятном влиянии оксигенобаротерапии (ОБТ) на течение и исходы ВГ: сокращается продолжительность интоксикации и длительность лечения в стационаре, снижается частота осложнений и летальных исходов [Блюгер А.Ф. и др. 1983, Аксельрод А.Ю. 1986, Никифоров В.Н. и др. 1988, Болдырев Н.А. и др. 1989, Гостев Ю.П. 1990, Иванов К.С. и др. 1992, Blum D. 1972, Milkov M. 1996]. В то же время, показания и схемы применения ОБТ выбираются на основе эмпирических подходов, учитывающих лишь рутинные клинико-биохими-ческие показатели [Ермаков Е.В. и др. 1986, Кучерявцев А.А. 1987, Виксна Л.М. и др. 1988, Никифоров В.Н. и др. 1988, Лукич В.Л. и др. 1989, Габрилович Д.И. и др. 1990]. Разработанные специальные критерии воздействия гипербарического кислорода в основном нацелены на исключение опасности кислородного отравления [Шницер С.В. 1987, Лукаш А.И. и др. 1989, Кулешов В.И. 1991, Садекова С.И. 1991, Ефуни С.Н. 1993] и не позволяют отмечать его терапевтическое влияние.

Поиску способов оценки воздействия ОБТ на течение вирусного гепатита для прогнозирования эффекта и оптимизации лечения и посвящено настоящее исследование.

**Цель работы**

Целью работы явилось определение комплекса клинических, биохимических и психофизиологических критериев оценки эффективности применения ОБТ у больных острыми вирусными гепатитами А и В.

**Задачи исследования**

1. Изучить динамику клинических, клинико-биохимических и психофизиологических показателей у больных различными формами ВГ в разгаре заболевания и периоде реконвалесценции.

2. Изучить динамику некоторых показателей перекисного окисления липидов в сыворотке крови и эритроцитах больных ВГ.

3. Провести комплексную оценку и сравнение изучаемых показателей у больных ВГ на фоне использования ОБТ и без нее.

4. Определить критерии эффективного применения ОБТ в составе комплексного лечения больных ВГ.

**Научная новизна исследования**

Впервые получены новые данные о влиянии ОБТ на про- и антиоксидантные системы при острых вирусных гепатитах А и В у лиц молодого возраста. Установлено, что в первую очередь лечебное действие гипербарического кислорода проявляется в нормализации интенсивности ПОЛ, в то время как повышение активности систем антиоксидантной защиты оценивается только на уровне тенденции.

Показано, что положительная динамика уровня малонового диальдегида и скрытого прооксидантного потенциала, показателей кинетики перекисной ХЛ может служить в качестве информативного критерия эффективного воздействия гипербарического кислорода у больных вирусным гепатитом и полноты выздоровления. Снижение общего индекса затухания ХЛ в 2 и более раза дает основание для дифференцированного подхода к назначению ОБТ и индивидуализации тактики лечения.

Впервые показана диагностическая ценность методики инициированной ХЛ для оценки уровня процессов липопероксидации и активности противоокислительных систем при вирусном гепатите на фоне применения ОБТ, соответствие ее показателей тяжести и периоду заболевания. Хемилюминесцентный анализ позволил установить наличие недостаточности антиоксидантной системы не только при тяжелой, но и при среднетяжелой форме вирусных гепатитов А и В.

Впервые изучена динамика функционального состояния организма больных вирусным гепатитом молодого возраста, в лечении которых применялась ОБТ, по показателям умственной и физической работоспособности с использованием комплекса психофизиологических методик. Наиболее выраженное влияние в первой фазе астеновегетативных расстройств при вирусных гепатитах А и В применение гипербарического кислорода оказывало на темпы нормализации психомоторики, функции памяти и внимания, а также на повышение субьективных характеристик.

**Практическая значимость работы**

Положительное влияние раннего применения ОБТ с учетом предварительной адаптации к гипероксии на динамику клинико-биохимических, метаболических и психофизиологических показателей обосновывает целесо образность включения этого метода в состав комплексного лечения больных тяжелой и среднетяжелой формами острых вирусных гепатитов А и В.

Выявленная динамика уровня малонового диальдегида, скрытого прооксидантного потенциала и показателей инициированной ХЛ сыворотки крови позволяет использовать их в качестве дополнительных критериев для обьективизации оценки эффективности лечения и полноты выздоровления. Определение общего индекса затухания перекисной ХЛ открывает возможности выявлять пациентов, у которых применение стандартного курса ОБТ может оказаться неэффективным.

Апробированные нами методы определения уровня ПОЛ в сыворотке крови информативны, хорошо воспроизводимы, сравнительно легко выполнимы и могут быть рекомендованы к внедрению в клиническую практику. Наиболее адекватными и динамичными для оценки уровня интенсивности липопероксидации и функционирования антиоксидантной системы являются показатели кинетики перекисной ХЛ сыворотки крови.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1.Положительное влияние оксигенобаротерапии на течение острого вирусного гепатита А и В обусловлено лечебным воздействием гипербарического кислорода на метаболические процессы в организме больного, нормализация которых способствует компенсации гиперлипопероксидации, активизации антиоксидантной системы, улучшению функций печени, ускорению клинического выздоровления и восстановлению работоспособности реконвалесцентов.

2.Общепринятые клинико-биохимические критерии контроля эффективности ОБТ при вирусных гепатитах целесообразно дополнять определением показателей свободнорадикального окисления липидов. Объективные критерии, основанные на исследовании активности про- и антиокислительных систем, позволяют адекватно оценивать тяжесть патологического процесса, прогнозировать эффект проводимого лечения, а также указывают на необходимость дифференцированного подхода к методике проведения ОБТ.

**Реализация работы**

Работа выполнена на базе 1 Военно-морского госпиталя и 442 Окружного клинического военного госпиталя им. З.П.Соловьева. Результаты исследования внедрены в практику работы инфекционных стационаров и кабинетов ОБТ указанных военных госпителей и клиники инфекционных болезней ВМедА, а также используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ. Основные положения, изложенные в диссертации, доложены на юбилейной научной конференции, посвященной 100-летию первой в России кафедры инфекционных болезней “Инфектология. Достижения и перспективы” (Санкт-Петербург, 1996), на итоговой научной конференции слушателей факультета руководящего медицинского состава Военно-медицинской академии (1996,1997), на научной конференции “Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения” (Санкт-Петербург, 1997), на заседании Санкт-Петербургского научного общества инфекционистов (1998).

**Объем работы**

Диссертация изложена на 165 листах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами, 7 рисунками. Работа состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, 3 приложений, списка литературы. Библиография содержит 357 наименований, из которых 244 отечественных и 113 иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 1995 по 1997 год нами обследовано 175 больных острыми вирусными гепатитами А и В, находившихся на стационарном лечении в 1Военно-морском госпитале и 442 Окружном военном клиническом госпитале им. З.П.Соловьева. Все обследованные были военнослужащими, мужского пола, в возрасте от 17 до 40 лет. ВГА диагностирован у 116 больных, ВГВ - у 59. Среднетяжелая форма заболевания отмечалась у 124 пациентов, тяжелая форма наблюдалась у 51. Диагноз устанавливался на основании изучения комплекса эпидемиологических и клинико-лабораторных данных. Верификацию ВГ проводили тестированием крови на анти-HAVIgM, HBsAg, анти-HCV. При определении клинической формы заболевания использовались критерии тяжести течения гепатитов у лиц молодого возраста [Волжанин В.М., КошильО.И. 1995].

119 больным ВГ(40 с тяжелой и 79 среднетяжелой формой) - группа А на фоне базисной терапии проводилась ОБТ в барокамерах ПДК-2У и “ОКА-МТ” в соответствии с “Инструкцией по оксигенобаротерапии инфекционных больных” (ВМедА,1987). Сеансы ОБТ подбирались с учетом индивидуальной чувствительности пациентов к гипербарическому кислороду в режиме: компрессия - 5-10 мин, изопрессия при РО2 = 0,15-0,2 МПа - 45 мин, декомпрессия - 5-10 мин; ежедневно на курс - от 4 до 10 сеансов (в среднем 7,5±0,24). Курс проводили по методике с предварительной адаптацией к гипероксии [Немна Н.Н. 1997]. Контрольную (группа Б) в количестве 56 человек составили больные вирусными гепатитами, не получавшие ОБТ. Сравниваемые группы были схожи по процентному соотношению этиологических вариантов и клинических форм заболевания.

Обследованиебольных проводили на первой неделе нахождения в стационаре накануне первого сеанса ОБТ (I), через 3-4 сеанса (II), после окончания курса (III) и еще раз через 9-11 дней (IV). Исследование пациентов контрольной группы проводили в аналогичные временные интервалы.

Наряду с клиническим наблюдением, у больных определяли комплекс стандартных лабораторных показателей, включающий активность АЛТ, АСТ и щелочной фосфотазы, содержание билирубина, холестерина, общего белка и его фракций, протромбиновый индекс, тимоловую пробу.

Интенсивность процессов свободнорадикального окисления липидов оценивали по показателям инициированной хемилюминесценции (ХЛ) сыворотки крови [Иноземцев С.А. 1997]. Об активности ПОЛ судили по накоплению малонового диальдегида (МДА) сыворотки крови в реакции с тиобарбитуровой кислотой [Uchiyama M., Miсhara M. 1978] в модификации Андреевой Л.И. и соавт. [1988], и уровню скрытого прооксидантного потенциала (СПОП), как описано в работе Панина П.Ф. [1997].

Состояние ферментативной антиоксидантной защиты оценивали по каталазной активности сыворотки крови методом Королюка М.А. и соавт. [1988]. Общую антиоксидантную активность (АОА) крови определяли по методу Мартынюка В.Б. и соавт. [1991]. Кроме того, исследовали отношение СПОП / МДА - коэффициент активации (Какт), отражающий чувствительность процессов ПОЛ к действию активаторов (Fe2+) и характеризующий антиокислительный потенциал сыворотки крови [Панин П.Ф. 1997].

В целях изучения динамики функционального состояния организма больных, оценки эффективности проводимого лечения использовался комплекс психофизиологических методик, которые выполнялили как описано в руководствах [“Руководство к практическим занятиям по физиологии подводного плавания” 1977; “Методы исследования в физиологии военного труда” 1993; Лобзин Ю.В., Захаров В.И. 1994].

Результаты проведенных исследований обрабатывали на IBM PC, с использованием пакета прикладных программ EXCEL5,0 и Statistica for Windows5,0 общепринятыми статистическими методами [Поляков Л.Е. и соавт. 1977] с определением значимости различий средних величин с помощью критерия Стъюдента (t), оценки различий дисперсии выборок случайных величин по F- критерию Фишера. Между изучаемыми параметрами оценивались корреляционные связи на основе коэффициента парной Пирсона (r) и множественной корреляции Спирмена (R) (значимость связи определяли по t-критерию).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

У всех больных ВГ нами были выявлены изменения интенсивности ПОЛ и активности АОС. Так, в период разгара ВГВ и ВГА у больных среднетяжелой формой болезни уровень МДА в сыворотке крови превышал нормальные значения в 4,2 - 5,2 раза (р<0,01), а у больных тяжелой формой данный показатель повышался в 7,1 - 7,9 раза (р<0,01). Кратность возрастания величины СПОП оказалась несколько меньше: 2,8 - 2,9 для среднетяжелой и 3,7 - 4,7 для тяжелой формы ВГ (р<0,01). Обнаружены сильные значимые корреляционные связи между уровнем МДА и билирубином (r=0,82; р<0,05), между МДА и АЛТ (r=0,75; p<0,05). Идентичные корреляции с биохимическими показателями имели значения СПОП.

Таким образом, установлено существенное повышение накопления в крови вторичных продуктов ПОЛ в разгаре ВГ А и В, при чем их содержание находилось в прямой зависимости от тяжести течения заболевания, что согласуется с имеющимися сведениями. Не выявлено достоверных различий по уровню МДА и СПОП у больных с разными этиологическими вариантами ВГ, подобные закономерности обнаружены и другими исследователями [Дядик В.П. 1987, Длугин Л.Б. 1988, Серебряков Д.Ю. 1994].

Увеличение интенсивности вспышки инициированной ХЛ сыворотки крови, которая отражает содержание свободных радикалов и гидроперекисей и их взаимодействие с присутствующими в системе антиоксидантами, свидетельствовало о повышении активности процессов ПОЛ. Величины амплитуды (А,мв) и светосуммы (СС,мв) перекисной ХЛ превышали нормальные значения в среднем на 50 и 30% при среднетяжелой форме, а при тяжелой - на 100 и 70% соответственно(р<0,05). Так же обнаружено увеличение мощности вспышки ХЛ в тех случаях, когда в качестве хемилюминесцентного зонда использовалось совместное введение Н2О2 и ионов двухвалентного железа. Амплитуда и светосумма ХЛ коррелировали с концентрацией билирубина (r=0,41; р<0,05). Не было выявлено различий в интенсивности инициированной ХЛ между ВГА и ВГВ, что может указывать на единые молекулярные механизмы патологического процесса [Липовский В.Ф. 1979, Лучшев В.И. 1984, Миронов В.Ю. 1985, Фархутдинов Р.Р. 1986].

В нашей работе обнаружено снижение общего индекса затухания (ОИЗ) перекисной ХЛ, отражающего противоокислительный потенциал сыворотки крови, характерное для всех клинических форм ВГ. Зарегистрированы низкие значения ОИЗ перекисной ХЛ во всех группах пациентов. Среди больных тяжелой формой ВГ снижение ОИЗ по отношению к норме (36,34±2,551%, 95% доверительный интервал для здоровых 31,24÷41,44%) наблюдалось у 93,2% больных. У больных среднетяжелой формой отмечено меньшее снижение ОИЗ по среднему значению (в группе А - 28,84±2,451% против 23,92±2,391% при тяжелой форме, р>0,05), а количество человек с низким показателем составило 76,8%.

Общая АОА сыворотки крови больных имела тенденцию к повышению в разгаре заболевания по сравнению с величиной, определенной для здоровых (1,130±0,012у.е.). У больных как тяжелой, так и среднетяжелой формой ВГ нами установлено снижение Какт (р<0,05). Данный показатель носит интегральный характер (Антонова Т.В., 1993). Тем не менее, нами установлена зависимость Какт от концентрации МДА (r=-0,63; р<0,05), которая указывала на определяющий вклад в величину показателя объема легкоокисляемой липидной фракции крови.

У больных групп А и Б в момент первоначального обследования обнаружено умеренное увеличение каталазной активности сыворотки крови, составлявшей при средней тяжести 37,37±2,23 и 42,57±3,32мккат/л, при тяжелой форме ВГ - 33,96±4,47 и 33,09±4,03мккат/л (норма - 29,35±2,77 мккат/л). Динамика активности каталазы характеризовалась однонаправленной тенденцией к снижению вне зависимости от объема проводимого лечения, что подтверждает низкую информативность данного показателя [Habig W.H. 1974, Goth L. et al. 1987, Mezes M. et al. 1987]. Кроме того, нами рассчитывался коэффициент отношения МДА/каталаза (у здоровых - 0,12±0,015у.е.). Показатель был существенно повышен уже в первые дни желтушного периода во всех группах больных в 4,3 - 4,9 раза при среднетяжелом течении и в 6,7 - 9,0 раз при тяжелом течении ВГ. По мере купирования патологического процесса коэффициент МДА/каталаза приближался к норме, при этом на протяжении болезни тяжелой форме ВГ соответствовали более высокие значения (р<0,05).

Таким образом, было установлено значительное повышение интенсивности ПОЛ в разгаре ВГ А и В. Соответствие показателей ПОЛ тяжести патологического процесса позволяет использовать их в качестве критериев выздоровления и эффективности лечебных мероприятий. Кроме того, при тяжелом и среднетяжелом течении ВГ в условиях гиперлипопероксидации имела место относительная недостаточность противоокислительного потенциала крови, несмотря на повышение отдельных компонентов АОС.

В связи с необходимостью совершенствования оценки лечебного воздействия ОБТ нами была проведена оценка динамики клинических, стандартных биохимических, метаболических и психофизиологических показателей в ходе лечения больных ВГ А и В.

Установлено, что гипербарический кислород оказывает положительное влияние на самочувствие больных. Так, к середине курса число жалоб пациентов, получавших ОБТ, стало в 2 раза меньше, чем в контрольной группе. Темпы снижения количества жалоб в процессе наблюдения были значительно выше в группе, где применялся курс ОБТ (р<0,05).

Назначение сеансов ОБТ способствовало неуклонному снижению уровня билирубина и активности АЛТ в сыворотке крови, тогда как в контрольной группе к моменту второго обследования у больных тяжелой формы ВГ содержание пигмента повысилось, а значение АЛТ сохранялись на прежнем уровне. У больных средней тяжести после курса ОБТ уровень гипербилирубинемии снизился с 152,8±6,89 до 49,6±3,73мкмоль/л, а в контроле - с 142,0±8,37 до 57,8±4,02мкмоль/л. В группах пацентов с тяжелой формой заболевания наблюдалось снижение билирубина с 240,8±12,99 до 74,5±7,29 мкмоль/л и с 231,6±16,38 до 92,7±12,78 мкмоль/л соответственно. Изменения уровня билирубина в крови отразились на динамике клинических признаков синдрома желтухи. Наступление пигментного криза в группе А произошло на 3,2±0,17 дня раньше при среднетяжелой форме и на 4,4±0,35 дня при тяжелой форме ВГ, продолжительность желтушного периода оказалась короче на 4,7±0,41 и на 6,1±0,66 суток соответственно, чем у больных контрольной группы.

Положительное влияние гипербарического кислорода на уровень гиперферментемии, вероятно, связано с уменьшением выраженности цитолитического синдрома под действием терапии. За период курса активность АЛТ снизилась с 12,2±1,12 до 3,2±0,29ммоль/ч⋅л при средней тяжести и с 13,3±2,06 до 4,8±0,27ммоль/ч⋅л при тяжелом течении ВГ. Скорость снижения показателя у больных группы Б была значительно ниже (р<0,05). Общие темпы нормализации билирубина при использовании ОБТ были в 1,5 раза, а АЛТ в 2,2 раза выше, чем у больных контрольной группы.

Стимулирующее влияние гипербарического кислорода на синтетическую функцию печени отмечено только в течение курса терапии и у пациентов с изначально низкими значениями протромбинового индекса (менее 60%) и содержанием общего холестерина (менее 3ммоль/л).

Важным в механизме лечебного действия ОБТ является нормализация интенсивности ПОЛ. К моменту второго обследования в группе А значения МДА уменьшились у больных среднетяжелой формой с 15,79±1,29 до 11,55±0,83мкмоль/л и с 27,82±2,10 до 22,22±3,66 мкмоль/л при тяжелом течении заболевания, снижение показателя составило более 20%. В контрольной группе имели место противоположные колебания уровня диальдегида: с 16,03±1,61 до 18,33±1,26мкмоль/л и с 21,85±1,26 до 20,85±4,04 мкмоль/л соответственно. За период наблюдения снижение уровня МДА и СПОП в крови больных, получивших курс ОБТ, происходило в 1,2 раза быстрее при среднетяжелой и в 1,5 раза при тяжелой форме ВГ.

Исходные значения амплитуды и светосуммы перекисной ХЛ сыворотки крови были выше у больных группы А (p<0,05). Использование в комплексном лечении ОБТ сопровождалось значительным снижением показателей ХЛ уже через 3 - 4 сеанса (р<0,05), после окончания курса произошло двухкратное уменьшение высоты амплитуды и площади светосуммы, которые достигли среднего значения нормы (табл. 1 и 2). В контрольной группе больных между первым и вторым обследованием продолжалось усиление реакций ПОЛ, о чем свидетельствовало увеличение вспышки свечения перекисной ХЛ крови. Последующие изменения процессов липопероксидации привели к снижению интенсивности свечения и выравниванию абсолютных значений амплитуды и светосуммы между группами А и Б. Однако, за все время наблюдения темпы снижения мощности вспышки ХЛ у больных тяжелой формой ВГ, получавших ОБТ, были выше в 1,6 раза по амплитуде и в 1,3 раза по светосумме, а у больных среднетяжелой формой в 1,3 и 1,2 раза соответственно (р<0,05).

Следует отметить, что амплитуда и светосуммы ХЛ(Н2О2) достигли значений нормы уже во время третьего обследования (на 4 - 5 неделе заболевания) у больных среднетяжелой формы, и к четвертому обследованию (на 6 - 7 неделе) у больных тяжелой формой ВГ. Нормализация кинетики свечения соответствовала завершению периода разгара, фазе спада желтухи и началу реконвалесценции. Параметры ХЛ (Н2О2+Fe2+) не достигли нормы за весь срок наблюдения. Следовательно, параметры перекисной ХЛ сыворотки крови являются более динамичным отражением интенсивности ПОЛ, точнее отражают фазность и выраженность течения ВГ. Добавление ионов железа, катализирующих окисление липидных фракций, выявляло величину прооксидантного потенциала крови, который претерпевал медленные превращения, и, возможно, характеризует полноту репарации и выздоровления.

В литературе подчеркивается, что снижение интенсивности ПОЛ является непосредственным положительным эффектом воздействия ОБТ, к достижению которого необходимо стремиться, однако механизм этого снижения до сих пор остается не вполне ясным [Болдырев Н.А. и др. 1989, Серяков В.В. и др. 1992, Ефуни С.Н. и др. 1993, Леонов А.Н. 1996].

У больных ВГ средней тяжести при повторном обследовании наблюдалось дальнейшее повышение общей АОА сыворотки крови (табл. 1), которое сочеталось с максимумом интенсивности ПОЛ у больных группы Б и началом стихания гиперлипопероксидации в группе А. Среди больных, получавших сеансы ОБТ в середине и в конце курса, сходному с группой Б значению АОА соответствовал более низкий уровень МДА. При исследовании крови в более поздние сроки отмечалось плавное снижение АОА, ее величина оставалась несколько выше среднего значения, определенного для здоровых людей.

В контрольной группе АОА крови пациентов тяжелой формой ВГ характеризовалась неуклонной тенденцией к снижению на протяжении всего срока наблюдения (табл. 2). Напротив, у больных группы А происходило возрастание АОА за время проведения ОБТ (максимально к концу курса - 1,254±0,057у.е.; р<0,05). Величина АОА в конце наблюдения у пациентов группы А превышала значение нормы (1,150±0,027у.е.), а в группе Б была наименьшая за весь период (1,090±0,043у.е.).

При рассмотрении группы больных среднетяжелой формой ВГ, привлекало внимание изменение ОИЗ ХЛ(Н2О2) в середине курса ОБТ (табл. 1). У больных группы А за период между первым и вторым исследованиями произошло увеличение индекса, тогда как в контрольной группе отмечено снижение, различие между группами стало значимым (p<0,05). Уменьшению ОИЗ соответствовало повышение А и СС тех же хемилюминесцентных реакций, подъем уровня МДА и СПОП сыворотки крови. Ни в одной группе больных за период лечения в стационаре средние значения индекса не достигли величины, определенной для здоровых. Лица, имевшие ОИЗ ниже нормы, составили 34,4% в группе А и 39,7% в группе Б.

Динамика ОИЗ перекисной ХЛ у пациентов с тяжелым течением ВГ, получавших сеансы ОБТ, приобретала неуклонную восходящую направленность (табл. 2). По окончании курса индекс затухания в группе А оказался выше, чем в группе Б (р<0,05). Подобное соотношение наблюдалось и при дальнейшем обследовании. Доля пациентов в группе А с низким ОИЗ ХЛ(Н2О2) уменьшилась до 28,5%, для сравнения в группе Б - 41%.

Для всех больных была характерна тенденция к повышению Какт на протяжении заболевания. За время наблюдения не обнаружено подъема Какт до величины, определенной для здоровых лиц, не отмечено и существенного влияния гипербарического кислорода на этот показатель. Видимо, нормализация сложных метаболических взаимоотношений происходит гораздо позже и по времени не совпадает с клиническим выздоровлением.

Наиболее успешные результаты от применения ОБТ наблюдались среди больных, у которых через 3 - 4 сеанса происходило достоверно зна-чимое снижение уровня ПОЛ и биохимических показателей крови на 20% и более от исходных значений.

Таким образом, динамика показателей свободнорадикального окисления липидов позволяет судить об эффективности ОБТ. Гипербарический кислород, восстанавливая нарушенный ход окислительно-восстановитель- ных реакций и энергообеспечение клеток, способен разрывать порочные круги болезни, тем самым ускоряя выздоровление. Положительную динамику билирубина, АЛТ, МДА, СПОП, амплитуды и светосуммы перекисной ХЛ можно рассматривать как критерий эффективного воздействия терапевтических режимов гипербарической оксигенации.

Наибольший эффект от использования ОБТ наблюдался при тяжелом течении ВГ, который характеризовался отчетливой тенденцией к увеличению общей АОА и ОИЗ перекисной ХЛ сыворотки крови больных. Представленые данные указывают на способность гипербарического кислорода активизировать противоокислительные системы организма. Следовательно, тенденция к повышению на протяжении курса общей АОА и ОИЗ перекисной ХЛ является благоприятным прогностическим признаком лечебного воздействия ОБТ.

При исследовании динамики уровня липопероксидации становится понятным эмпирически установленный более сильный эффект раннего назначения ОБТ больным ВГ, в этот период в организме прооксидантный потенциал значительно превалирует над активностью АОС. В более поздние сроки заболевания, в фазе стабилизации цепного свободнорадикального окисления, его стихания, системы адаптации организма уже активированы и мощно работают. Дополнительный метаболический лечебный фактор, поступающий из вне, в таком случае, вероятно, не играет достаточно заметной роли.

В отдельную группу нами дополнительно были выделены больные - 11 человек (ВГА - 5, ВГВ - 6), за время лечения которых не обнаружено положительного влияния ОБТ, напротив, темпы нормализации исследуемых показателей у них были ниже, чем в контрольной группе. У троих пациентов по окончании курса развилось клинико-биохимическое обострение. Отличительными особенностями у больных этой группы были относительно небольшое повышение амплитуды (214,1±32,05мв) и светосуммы (1785±234,1мв) перекисной ХЛ и резкое, более чем в 2 раза снижение ОИЗ в начале болезни (15,68±1,079%). Под действием ОБТ у них произошло усиление интенсивности ПОЛ по результатам кинетики ХЛ (амплитуда - 346,6±32,32мв, светосумма - 2847±106,3мв). В такой ситуации, по-видимому, организм больного не смог адекватно ответить на воздействие гипербарического кислорода, даже при использовании методики предварительной адаптации к гипероксии. Следовательно, низкая интегральная активность антиокислительных систем, определенная на основе ОИЗ перекисной ХЛ сыворотки крови, может быть сигналом к индивидуальному подходу при назначении и выборе режимов ОБТ в виду возможной ее неэффективности.

С целью изучения динамики умственной и физической работоспо-собности, представляющих собой интегративную характеристику функ-ционального состояния организма, мы использовали комплекс психофи- зиологических методик. У всех больных вирусными гепатитами А и В в разгаре заболевания определялись отчетливые астеновегетативные нару-шения и психосоматические расстройства. По целому ряду показателей обнаружена прямая зависимость от тяжести течения болезни: критическая частота слияния световых мельканий, латентный период простой сенсомоторной реакции, объем кратковременной и оперативной памяти, оценки по шкалам САН (p<0,05). Темпы нормализации результатов психофизиологических тестов по мере выздоровления были выше у больных, в состав комплекса лечебных средств которых была включена ОБТ. Эффект от применения гипербарического кислорода наиболее ярко проявился в улучшении психомоторного реагирования, функции зрительного анализатора и памяти, а также уровня самооценки (p<0,05).

Применение ОБТ пришлось на период первой фазы функциональных изменений в организме больных ВГ [Лобзин Ю.В. и др. 1994], которая связана с общей инфекционной интоксикацией. По-видимому, здесь мы наблюдали проявления антитоксического действия гипербарического кислорода. То, что нормализация работоспособности под влиянием ОБТ происходила еще в период достаточно выраженных изменений клинико-биохимических маркеров заболевания, указывает на способность ОБТ не только ускорять ликвидацию основного патологического звена, но и, возможно, в достаточной степени активизировать функциональные системы целого организма. Восстановление сложных нейрофизиологических и психических реакций у больных вирусными гепатитами свидетельствует о фазе компенсации нарушений, обусловленных патологией печени. Следовательно, положительную динамику психофизиологических показателей можно рассматривать в качестве критерия эффективного воздействия ОБТ.

ВЫВОДЫ

1. Динамика клинических и стандартных биохимических показателей может служить в качестве объективного критерия оценки эффективности ОБТ острых вирусных гепатитов А и В у лиц молодого возраста. При этом весьма информативными являются показатели билирубина и АЛТ. Так, применение стандартного курса ОБТ (6-8 сеансов) способствовало ускорению нормализации содержания билирубина в среднем в 1,5 раза, активности АЛТ в 2,2 раза.

2. У больных вирусными гепатитами А и В наблюдается повышение активности процессов ПОЛ, соответствующее тяжести и периоду заболевания, о чем свидетельствуют увеличение интенсивности инициированной ХЛ и уровня малонового диальдегида сыворотки крови. Метаболические процесссы при тяжелой и среденетяжелой формах вирусного гепатита характеризуются относительной антиоксидантной недостаточностью, что подтверждается инверсией интегральных показателей противоокислительной защиты (общего индекса затухания перекисной ХЛ, коэффициента активации, отношения малоновый диальдегид / каталаза).

3. Динамика показателей свободнорадикального окисления позволяет судить об эффективности оксигенобаротерапии. Под влиянием ОБТ уменьшение уровня малонового диальдегида и скрытого прооксидантного потенциала сыворотки крови происходило в 1,2-1,5 раза, амплитуды перекисной ХЛ в 1,3-1,6 раза, а светосуммы 1,2-1,3 раза быстрее, чем у больных, не получавших сеансы барооксигенации (p<0,05). Снижение значений данных показателей на 20% и более после 3-4 сеансов служит информативным критерием эффективного воздействия ОБТ. Кроме того, тенденция к повышению на протяжении курса общей антиоксидантной активности, коэффициента активации, общего индекса затухания перекисной ХЛ является благоприятным прогностическим признаком лечебного действия гипербарического кислорода.

4. Оценка общего индекса затухания перекисной ХЛ позволяет дифференцировано подходить к назначению ОБТ в комплексном лечении вирусного гепатита. Снижение индекса в 2 и более раза указывает на возможную нецелесообразность использования стандартного курса ОБТ. Отсутствие положительной динамики амплитуды и светосуммы ХЛ свидетельствует о неэффективности воздействия гипербарического кислорода.

5. Психофизиологические показатели функционального состояния организма являются важными критериями оценки эффективности ОБТ. Назначаемая в разгаре вирусного гепатита, ОБТ способствует более быстрому восстановлению таких функций как память, внимание, сенсомоторика, а также значительно улучшает показатели самооценки состояния больных (p<0,05).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ОБТ показана больным как тяжелой, так и среднетяжелой формой острого вирусного гепатита А и В. Включать ОБТ в состав комплексного лечения больных вирусными гепатитами следует как можно раньше, так как наибольший лечебный эффект гипербарического кислорода в условиях вирусного поражения печени проявляется в периоде нарастания интенсивности реакций липопероксидации и неполной, неадекватной активизации антиоксидантной системы.

2. Для оценки эффективности ОБТ целесообразно определять показатели свободнорадикального окисления липидов сыворотки крови (малоновый диальдегид, скрытый прооксидантный потенциал, амплитуду и светосумму перекисной ХЛ). Их снижение на 20% и более, начиная с 3 - 4 сеанса, свидетельствует о положительном эффекте терапии.

3. С целью прогнозирования воздействия гипербарического кислорода на течение вирусного гепатита рекомендуется определять общий индекс затухания перекисной ХЛ сыворотки крови. Снижение данного показателя до начала курса в 2 раза и более от нормального значения с большой вероятностью указывает на неэффективность стандартного курса ОБТ.