DOI: 10.17117/na.2015.01.110

Поступило в редакцию: 21.01.2015

<http://ucom.ru/doc/na.2015.01.110.pdf>

Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З. Интоксикационный синдром и его патогенетическое значение при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

Uskova J.G., Pavelkina V.F., Alimyasheva R.Z.
Intoxication syndrome and its pathogenetic
significance in hemorrhagic fever with renal syndrome

Обследовано 50 больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Изучены показатели эндогенной интоксикации. Выявлено повышение молекул средней массы, малонового диальдегида, сорбционной способности эритроцитов, снижение антиоксидантной защиты. Эти изменения сохраняются к периоду клинического выздоровления. Необходимо назначение антиоксидантных и мембраностабилизирующих лекарственных средств

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, интоксикационный синдром

We examined 50 patients affected by hemorrhagic fever with the kidney syndrome, and studied indexes of endogenous intoxication. Our investigation showed an increase of middle-mass molecules, malonal dialdehyde, erythrocyte sorption ability, and the decrease antioxidant protection of the organism. Such changes are active up to the period of clinical convalescence. Antioxidant and membrane stabilising medicinal preparations may be recommended in cases of this illness

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, intoxication syndrome

Ускова Юлия Геннадьевна

Ординатор

Мордовский государственный университет им. Н.П.

Огарева

Республика Мордовия, г. Саранск, ул.

Большевистская, 68

Uskova Julia Gennadievna

Ordinator

Mordovian State University named N.P. Ogarev

Republic of Mordovia, Saransk,

Bolshevistskaya st., 68

Павелкина Вера Федоровна

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой

Мордовский государственный университет им. Н.П.

Огарева

Республика Мордовия, г. Саранск, ул.

Большевистская, 68

Pavelkina Vera Fedorovna

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department

Mordovian State University named N.P. Ogarev

Republic of Mordovia, Saransk,

Bolshevistskaya st., 68

Альмяшева Римма Зарифовна

Кандидат медицинских наук, доцент

Мордовский государственный университет им. Н.П.

Огарева

Республика Мордовия, г. Саранск, ул.

Большевистская, 68

Almyasheva Rimma Zarifovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Mordovian State University named N.P. Ogarev

Republic of Mordovia, Saransk,

Bolshevistskaya st., 68

Актуальность. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – широко распространенная в Российской Федерации природно-очаговая инфекционная болезнь. Наиболее активные природные очаги расположены в Приволжском федеральном округе, на долю которого приходится 80 – 90% заболеваемости ГЛПС [1, 2]. В Республике Мордовия она регистрируется с 1964 г. За последние годы заболеваемость ГЛПС имеет тенденцию к увеличению. Она выросла с 93 случаев (11,3 на 100 тыс. населения) в 2013 г. до 365 случаев (44,6 на 100 тыс. населения) в 2014 г. В целом по Республике Мордовия заболеваемость ГЛПС выросла на 299%. Самая высокая заболеваемость отмечена в Больше-Березниковском, Дубенском, Zubово-Полянском, Ковылкинском, Кочкуровском, Торбеевском, Чамзинском районах и г.о. Саранск [1].

ГЛПС – острое вирусное заболевание зоонозной природы, характеризующееся тяжелым течением, системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности). Ведущее место в патогенезе заболевания занимает интоксикационный синдром (ИС). Развитие его связано как с феноменом вирусемии, так и с накоплением эндогенных токсинов в организме [3, 4].

Одним из патогенетических звеньев формирования ИС при инфекционных заболеваниях является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). [5, 6, 7]. В остром периоде ГЛПС на клеточном и субклеточном уровне происходит потенцирование патогенных эффектов активацией процессов свободнорадикального окисления (СРО), сопровождающихся накоплением активных форм кислорода и истощением системы антирадикальной защиты, усиливающих структурную дестабилизацию биомембран [8].

Требует дальнейшего изучения комплексная оценка ИС при ГЛПС, где бы учитывались метаболизм азотистых шлаков, продуктов белкового и липидного метаболизма, а также мембранный компонент токсичности. Все это могло бы прояснить некоторые стороны патогенеза заболевания, способствовать более объективной оценке сроков выздоровления и восстановления трудоспособности лиц, перенесших болезнь, уточнить назначение дезинтоксикационных, в частности, антиоксидантных и мембраностабилизирующих лекарственных средств и провести рациональную коррекцию.

Цель исследования. Целью работы явилось изучение комплексной оценки синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) при ГЛПС в периоде разгара заболевания и ранней реконвалесценции на фоне базисной терапии.

Материалы и методы. Обследовано 50 больных ГЛПС, 20 – 50 лет, (35 со среднетяжелым и 15 – с тяжелым течением) на фоне базисной терапии. Для контроля проводимых лабораторных показателей исследовали группу практически здоровых лиц (30 человек). Обследование проводили в периодах олигурии и ранней реконвалесценции. Из лабораторных показателей изучали содержание молекул средней массы (МСМ) при двух длинах волн, 254 нм и 280 нм (МСМ254, МСМ280) спектрофотометрическим способом, сорбционную способность эритроцитов (ССЭ). Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по уровню диеновых конъюгатов (ДКо) и кетонов (ДКе) определяемых спектро-

фотометрическим способом, накоплению малонового диальдегида плазмы (МДАпл) и эритроцитов (МДАэр) в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по активности каталазы плазмы (Кпл) и каталазы эритроцитов (Кэр), которую исследовали спектрофотометрическим методом и активности супероксиддисмутазы (СОД).

Обследование проводили в разгар болезни и период ранней реконвалесценции. Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики путем вычисления средней арифметической (М), ошибки средней арифметической (m), критерия Стьюдента (t). Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Одним из объективных показателей ЭИ является уровень МСМ крови. При среднетяжелой форме МСМ254 и МСМ280 в период олигурии были повышены в 1,8 раза ($0,382 \pm 0,03$ и $0,458 \pm 0,02$ у. е. соответственно), к периоду ранней реконвалесценции МСМ254 – в 1,3 раза ($0,288 \pm 0,01$ у. е.), МСМ280 – в 1,4 раза ($0,348 \pm 0,01$ у. е.; $p < 0,001$). При тяжелой форме в период олигурии МСМ254 и МСМ280 повышались более значительно.

Критерием определения тяжести ЭИ может служить сорбционная способность эритроцитов, характеризующая проницаемость мембран. ССЭ была увеличена в период олигурии при обеих степенях тяжести, в фазу ранней реконвалесценции она оставалась повышенной – в 1,5 и 1,8 раза ($43,48 \pm 1,51$ и $52,60 \pm 2,04\%$ соответственно тяжести; $p < 0,001$).

Установлено, что в период олигурии среднетяжелого течения ГЛПС содержание ДКо было выше величины здоровых лиц ($0,210 \pm 0,006$ ед/мл) в 1,9 раза ($p < 0,001$). На фоне базисной терапии к периоду ранней реконвалесценции наблюдалось увеличение ДКо до $0,426 \pm 0,05$ ед/мл. Уровень ДКе в олигурическом периоде не отличался от показателей в группе практически здоровых лиц ($0,070 \pm 0,003$ ед/мл; $p > 0,05$), но к периоду ранней реконвалесценции отмечался рост показателя до $0,179 \pm 0,02$ ед/мл ($p < 0,001$). МДАпл в группе сравнения среднетяжелой формы ГЛПС в период олигурии превышал контрольные значения в 3,4 раза. В течение инфекционного процесса наблюдалось его снижение, но в фазу ранней реконвалесценции он оставался в 2,7 раза выше значения в группе практически здоровых лиц ($2,18 \pm 0,02$ мкмоль/л). МДАэр в период олигурии был выше величины здоровых ($16,36 \pm 0,54$ мкмоль/л) в 2,4 раза, к концу наблюдения он снижался до $32,82 \pm 1,00$ мкмоль/л, но оставался выше значений здоровых лиц в 2 раза.

У больных тяжелой формой ГЛПС содержание в крови первичных и вторичных продуктов ПОЛ – ДКо и ДКе в олигурическом периоде было повышено в 2,4 раза по сравнению с группой практически здоровых лиц. К периоду ранней реконвалесценции ДКо оставались повышенными ($0,556 \pm 0,031$ ед/мл; $p < 0,001$), диеновые кетоны возрастали до $0,258 \pm 0,024$ ед/мл ($p < 0,01$). Отмечалось увеличение содержания в плазме крови вторичного продукта ПОЛ – МДАпл, уровень которого в периоде олигурии был повышен в 5,1 раза. Применение базисной терапии не привело к его восстановлению, содержание МДА плазмы к периоду ранней реконвалесценции оставалось значительно повышенным ($10,19 \pm 1,36$ мкмоль/л; $p < 0,001$). МДА эритроцитов при тяжелом тече-

нии заболевания в период олигурии был в 2,7 раза выше значений группы практически здоровых лиц, к периоду ранней реконвалесценции значимого снижения показателя не отмечалось, он превышал контрольные показатели в 2,5 раза. Избыточное накопление продуктов ПОЛ, особенно вторичных, являющихся более токсичными, приводит к повреждению биомембран и гибели клетки. Гиперактивность и неконтролируемость процессов липопероксидации являются одними из ведущих повреждающих факторов при ГЛПС.

Параллельно активации процессов липопероксидации при хантавирусной инфекции происходит резко выраженное угнетение активности системы АОЗ организма. При ГЛПС антиоксидантные системы (АОС) организма неспособны сдерживать мощный «оксидантный взрыв», что приводит к нарушению равновесия между интенсивностью ПОЛ и активностью антиоксидантных ферментов. Проведенные исследования показали резкое снижение активности ключевых антиоксидантных ферментов каталазы и СОД. При среднетяжелом течении ГЛПС активность Кпл в периоде олигурии была ниже показателей здоровых лиц ($5,10 \pm 0,10$ мккат/л) в 2 раза, к периоду ранней реконвалесценции активность этого фермента оставалась сниженной в 1,9 раза ($p < 0,001$). Активность Кэр на протяжении всего периода наблюдения была низкой ($2,47 \pm 0,14$ и $2,66 \pm 0,13$ мккат/л соответственно; $p < 0,001$) по сравнению с показателем у здоровых лиц – $4,23 \pm 0,16$ мккат/л. Активность СОД в олигурический период не отличалась от показателей здоровых лиц ($0,61 \pm 0,03$ ед. акт.; $p > 0,05$), но к периоду ранней реконвалесценции наблюдалось снижение данного показателя до $0,41 \pm 0,07$ ед. акт. ($p < 0,01$).

У пациентов с тяжелым течением ГЛПС наблюдалось еще более глубокое угнетение ферментов АОЗ. Так, в периоде олигурии активность Кпл была снижена в 3,9 раза, Кэр – в 3,2 раза (соответственно $1,31 \pm 0,16$ и $1,34 \pm 0,15$ мккат/л), к периоду клинического выздоровления показатели оставались значительно пониженными, соответственно в 3,6 и 3,1 раза. Активность СОД в олигурическом периоде в 1,4 раза превышала показатель здоровых лиц, но в фазу реконвалесценции наблюдалось значительное, в 2,6 раза, снижение ее активности, что свидетельствует о резком истощении АОЗ организма.

Таким образом, инфекционный процесс при ГЛПС сопровождается развитием выраженного интоксикационного синдрома, который носит многофакторный характер и обусловлен активацией процессов перекисного окисления липидов, снижением антиоксидантной защиты организма и мембранной недостаточностью. Длительность сохранения объективных показателей ЭИ и сроки восстановления структурно-функциональных характеристик биомембран необходимо учитывать в процессе реабилитации лиц, перенесших ГЛПС, при определении сроков расширения режима и восстановления трудоспособности. Сохранение ЭИ к периоду клинического выздоровления требует оптимизации патогенетической терапии.

Список литературы:

1. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З., Амплеева Н.П., Игнатьев В.Н. Оценка эндогенной интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом среднетяжелой и тяжелой формы // Академический журнал Западной Сибири. 2014. Т. 10. № 3 (52). С. 81–82.

2. Хасанова Г.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в республике Башкортостан: современные аспекты патогенеза, клинического течения и реабилитации. Уфа: РИЦ БашГУ. 2011. 246 с.
3. Павелкина В.Ф., Еровиченков А.А., Пак С.Г. Совершенствование патогенетической терапии при заболеваниях бактериальной этиологии // Журнал инфектологии. 2012. Т. 4. №3. С. 67–75.
4. Хасанова Г.М. Взаимосвязь уровня циркулирующих цитокинов и микроэлементов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7. № 4. С. 863–865.
5. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З. Значение активации процессов липопероксидации в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Академический журнал Западной Сибири. 2014. Т. 10. № 1 (50). С. 51–52.
6. Павелкина В.Ф., Пак С.Г., Еровиченков А.А. Клинико-патогенетическое значение активации перекисного окисления липидов у больных сальмонеллезом и пути его коррекции // Инфекционные болезни. 2008. Т.6. №4. С. 32–36.
7. Утенкова Е.О., Бондаренко А.Л., Зыкова Н.Л. Особенности течения и исходы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в различных возрастных группах // Инфекционные болезни. 2005. Т.3. №1. С. 47–50.
8. Павелкина В.Ф., Ласеева М.Г., Пак С.Г., Еровиченков А.А. Интоксикационный синдром у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Инфекционные болезни. 2008. Т. 6. №1. С. 41–46.

References:

1. Uskova J.G., Pavelkina V.F., Almyasheva R.Z., Ampleeva N.P., Ignatiev V.N. Assessment of endogenous intoxication in hemorrhagic fever with renal syndrome moderate and severe forms // Academic Journal of Western Siberia. 2014. Vol. 10. № 3 (52). Pp. 81–82.
2. Hasanov G.M. Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Republic of Bashkortostan // Modern aspects of pathogenesis, clinical course and rehabilitation. Ufa: RIC BSU. 2011. 246 p.
3. Pavelkina V.F., Erovichenkov A.A., Pak S.G. Improvement of pathogenetic therapy in diseases of bacterial etiology // Journal infektologii. 2012. Vol. 4. №3. Pp. 67–75.
4. Hasanova G.M. Interconnection levels of circulating cytokines and microelements in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // Saratov Journal of Medical Scientific. 2011. P. 7. № 4. Pp. 863–865.
5. Uskova J.G., Pavelkina V.F., Almyasheva R.Z. The value of the activation of lipid peroxidation in the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome // Academic Journal of Western Siberia. 2014. Vol. 10. № 1 (50). Pp. 51–52.
6. Pavelkina V.F., Pak S.G., Erovichenkov A.A. Clinico-pathogenetic value of lipid peroxidation in patients with salmonellosis and ways of its correction // Infectious Diseases. 2008. Vol. 6. №4. Pp. 32–36.
7. Utenkova E.O., Bondarenko A.L., Zykov N.L. The course and outcome of hemorrhagic fever with renal syndrome in different age groups // Infectious Diseases. 2005. Vol. 3. №1. Pp. 47–50.
8. Pavelkina V.F., Laseeva M.G., Park S.G., Erovichenkov A.A. Intoxication syndrome in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // Infectious Diseases. 2008. Т. 6. №1. Pp. 41–46.

© 2015, Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З.
Интоксикационный синдром и его
патогенетическое значение при геморрагической
лихорадке с почечным синдромом

© 2015, Uskova J.G., Pavelkina V.F., Almyasheva R.Z.
Intoxication syndrome and its pathogenetic
significance in hemorrhagic fever with renal
syndrome