На правах рукописи

Дудина Александра Всеволодовна

Острые вирусные гепатиты А и В: обоснование применения селективной фотохромотерапии.

14.00.10 – Инфекционные болезни

14.00.51 – Восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология, физиотерапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская Государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Научные руководители:

доктор медицинских наук
профессор Сологуб Тамара Васильевна

доктор медицинских наук
профессор Кирьянова Вера Васильевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук
профессор Антонова Тамара Васильевна

доктор медицинских наук
профессор Пономаренко Геннадий Николаевич

Ведущее учреждение: Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора.

Защита диссертации состоится «20» мая 2008 года в 13^{15} часов на заседании диссертационного совета Д 208.090.02 при ГОУ ВПО «Санкт-Петербургском государственном университете им. акад. И.П.Павлова» Росздрава (197089, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д.12).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П.Павлова.

Автореферат разослан «___»_____2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук профессор Александров А.Л.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Заболеваемость вирусным гепатитом по темпам прироста и масштабам распространенности на земном шаре значительно превосходит заболеваемость другими вирусными инфекциями (Лобзин Ю.В. и др., 1996, Соринсон С. Н., 1997). По данным Роспотребнадзора РФ, за 2006 год показатель заболеваемости острыми вирусными гепатитами составил 15,09 на 100 тыс. населения, в том числе острым вирусным гепатитом А - 8,46 на 100 тыс. населения, а острым вирусным гепатитом В – 3,68 на 100 тыс. населения.

Многолетний анализ заболеваемости вирусным гепатитом свидетельствует об имеющейся тенденции к снижению доли острых форм болезни в общей структуре вирусных гепатитов (Онищенко Г.Г., 2001). В многолетней динамике наблюдается цикличность в заболеваемости вирусным гепатитом А (Берглезова Л.Н., Солодовников Ю.П., 2000; Мукомолов С.Л., и др., Миндлина А.Я., 2005). Снижение числа больных острым вирусным гепатитом В объясняется внедрением специальных государственных программ по профилактике парентеральных вирусных гепатитов (вакцинопрофилактика, борьба с распространением наркотиков, формирование здорового образа жизни) (Соколова Т.В., 2005). Вместе с тем установлено, что даже при тотально проводимой вакцинопрофилактике проблема вирусных гепатитов сохраняет свою актуальность вследствие формирования мутантных штаммов вируса.

Таким образом, можно предположить, что вслед за снижением может наступить фаза подъема заболеваемости вирусным гепатитом, а, следовательно, лечение острых форм болезни является одной из важнейших задач, так как только адекватно проведенная терапия является гарантом благоприятного исхода заболевания. Имеющиеся стандарты лечения острых и хронических форм вирусных гепатитов лишь обозначают препараты, используемые для лечения, а не предлагают оптимальных схем (Блюгер А.Ф.,

Новицкий И.Н., 1988; Дунаевский О.А., 1993; Подымова С.Д., 1993; Соринсон С.Н., 1996; Лобзин Ю.В., 2000; Змушко Е.И. и соавт., 2002; Майер К.П., 2004; Sherlock S., 1991). В отечественной и зарубежной литературе последних лет постоянно обсуждается вопрос о целесообразности использования интерферонов и нуклеозидных аналогов при остром вирусном гепатите В. Однако единой точки зрения по этому вопросу до сих пор не достигнуто.

Более того, недостатком фармакотерапии острых вирусных гепатитов является медикаментозная нагрузка на больной орган, что затрудняет подбор препаратов. В этой связи перспективным представляется применение физических методов лечения, которые не вызывают побочных реакций со стороны других органов и систем, не влияют на действие большинства лекарственных препаратов и не относятся к инвазивным процедурам.

В последние годы внимание врачей всех специальностей обращено к фототерапии, которая является одним из самых старых методов лечения и широко используется в медицине. Наиболее эффективным методом лечения неонатальной гипербилирубинемии считается метод облучения всей поверхности тела новорожденного синим светом с длиной волны 460 нм (Sherlock S., 1991; Палеев Н.Р. и др., 2004). В зарубежных публикациях имеются сведения о применении фототерапии синим светом для лечения синдрома Криглера–Наджара, алкогольного цирроза печени (M.Karon, 1970; R.Knodell, 1976).

При острых вирусных гепатитах А и В этот метод не получил широкого распространения, однако, учитывая патогенетические предпосылки, использование данного метода в лечении острых вирусных гепатитов представляется весьма перспективным. В этой связи и была предпринята попытка оценить эффективность метода фотохромотерапии в комплексной терапии больных острыми вирусными гепатитами А и В.

Цель исследования

На основании комплексного клинико-лабораторного обследования дать патогенетическое обоснование применению синего излучения оптического диапазона электромагнитных волн в лечении больных острыми формами вирусных гепатитов А и В.

Задачи исследования

1. Изучить особенности современного клинического течения острого вирусного гепатита А и В.
2. Определить длительность вирусемии у больных острым вирусным гепатитом А на основании анализа результатов PCR-диагностики у пациентов из эпидочага.
3. Оценить изменения показателей системы антиоксидантной защиты и показателей клеточного иммунитета у больных острыми вирусными гепатитами А и В.
4. Провести комплексное лечение с применением фотохромотерапии при острых вирусных гепатитах А и В.
5. Изучить динамику клинико-лабораторных показателей у больных вирусными гепатитами А и В, получавших комплексную терапию различного состава.
6. Определить показания, противопоказания и критерии эффективности фотохромотерапии при острых вирусных гепатитах А и В.

Научная новизна исследования

1. Впервые в сравнительном аспекте изучена эффективность применения фотохромотерапии у больных острыми вирусными гепатитами А и В.
2. Впервые предпринята попытка выявить патогенетические механизмы лечебного действия синего света с длиной волны 460 нм при острых вирусных гепатитах А и В.

3. Изучена длительность вирусемии при остром вирусном гепатите А и дано патогенетическое обоснование использованию фотохромотерапии в комплексе лечебных мероприятий.

Практическая ценность работы

Показана целесообразность включения фотохромотерапии в комплекс лечебных мероприятий, проводимых при острых вирусных гепатитах, поскольку применение данного метода способствует достижению определенных терапевтических эффектов (устранению болевого синдрома, снижению интенсивности кожного зуда, нормализации сна и бодрствования), уменьшению цитолитического синдрома, восстановлению окислительно-восстановительного равновесия в клетке.

Установленный факт длительной персистенции вируса гепатита А позволяет рекомендовать увеличение длительности пребывания больных в стационаре.

Основные положения, выносимые на защиту

Вирусный гепатит А характеризуется циклическим течением, снижением показателей системы антиоксидантной защиты, длительно сохраняющейся вирусемией, что является определяющим для проведения противоэпидемических мероприятий и назначения адекватной гепатопротективной терапии.

Фотохромотерапия является терапией выбора для лечения больных острыми формами вирусных гепатитов А и В.

Фотохромотерапия оказывает влияние на состояние неспецифической резистентности организма, активизируя ферментативное звено системы антиоксидантной защиты, что имеет большое значение в формировании благоприятного исхода заболевания.

Апробация и внедрение результатов исследования.

Материалы работы отражены в усовершенствованной медицинской технологии «Применение синего светодиодного излучения в комплексной терапии острых вирусных гепатитов А и В», утвержденной первым

заместителем председателя Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга В.Е. Жолобовым. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней СПбГМА им. И.И. Мечникова, а также в практику работы СПбГУЗ КИБ им. С.П.Боткина, акт о внедрении материалов диссертации подписан главным врачом СПбГУЗ КИБ им. С.П.Боткина д.м.н. проф.А.А. Яковлевым.

Основные положения работы доложены на заседании Общества физиотерапевтов Санкт-Петербурга (декабрь 2007).

Получено положительное решение о выдаче патента на изобретение «Способ лечения острых вирусных гепатитов А и В» заявка № 2005139369/14(043899) от 15.12.2005.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них – 2 в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 123 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 138 источников, из них 117 на русском языке и 21 на иностранном. Работа содержит 50 таблиц и 16 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

В соответствии с поставленными задачами проведено комплексное обследование и лечение 182 больных желтушными формами острого вирусного гепатита А и В. Исследование проводилось на кафедре инфекционных болезней ГОУ ВПО Санкт-Петербургской государственной академии имени И.И. Мечникова на базе клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина (главный врач профессор А.А.Яковлев) в период с 2002 по 2006 годы.

В числе пациентов, находившихся под наблюдением, были мужчины – 94 (51,8%) и женщины – 88 (48,2%) в возрасте от 15 до 65 лет, средний возраст составил 28,0±1,1 года.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от этиологии гепатита. В I группу вошли 122 больных острым вирусным гепатитом А, которые были разделены на 2 подгруппы: Iа – 54 больных, которые получали только медикаментозную терапию, Iв – 68 больных, которые получали на фоне медикаментозной терапии фотохромотерапию. Во II группу вошли 60 больных острым вирусным гепатитом В, которые были также разделены на 2 подгруппы: IIа - 30 больных, получавших медикаментозную терапию и IIв - 30 больных, получавших на фоне медикаментозной терапии фотохромотерапию.

Обследование пациентов проводилось по общепринятой в гепатологической практике методике и основывалось на данных эпидемиологического анамнеза, объективных проявлениях болезни, результатах лабораторных и инструментальных методов исследования.

Лабораторные методы исследования включали в себя определение общего билирубина (норма 14,3±5,8 мкмоль/л), активности аланинаминотрансферазы (АлАТ, норма до 40 ед/л), показателей тимоловой пробы (норма 2,5±1,5 ед), на аппарате Cobas Integra 400 производства фирмы Хоффман-Ля Рош Лтд.

Исследование сывороток крови на наличие основных маркеров вирусных гепатитов проводили в Городском центре вирусологических исследований (главный врач – к.м.н. С. С. Вашукова), в Городской иммунологической лаборатории (главный врач – З. Н. Лисицына). У больных определяли: HAVIgM, HB_sAg, HCVAb методом ИФА.

Состояние системы антиоксидантной защиты оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД, норма 1,1±0,2 у.ед.), каталазы (норма 3,7±0,3 у.ед.), содержанию низкомолекулярных тиоловых соединений: сульфгидрильных (SH) групп (норма 2,9±0,46 мкмоль/мл),

тиолдисульфидного соотношения (коэффициент SH/SS, норма 4,5±0,02 мкмоль/м), по показателю чувствительности эритроцитарных мембран к перекисному гемолизу (норма 25-40%). Данные исследования были проведены в лаборатории кафедры инфекционных болезней СПбГМА им. И.И. Мечникова.

Оценка состояния Т-клеточного иммунитета происходила путем определения популяций и субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антилимфоцитарных антител к дифференцировочным антигенам поверхности клеток производства фирмы Becton Dickson (США) на проточном цитофлюориметре фирмы Facs Caliber (США) в программном обеспечении Multiset с трехцветной меткой. Среди показателей клеточного иммунитета определяли количество Т-лимфоцитов (CD_3, норма 52–76%, 950–1800 кл/мкл), Т-хелперов (CD_4, норма 31-46%, 570-110 кл/мкл), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD_8, норма 23-40%, 450-850 кл/мкл), иммунорегуляторный индекс (ИРИ, норма 1,0–1,7). Исследование проводили в Городской иммунологической лаборатории (главный врач – З. Н. Лисицына).

Для изучения длительности вирусемии при остром вирусном гепатите А было проведено молекулярно-эпидемиологическое исследование и филогенетический анализ изолятов РНК HAV 15-ти больным из эпидочага среди работников сети продовольственных магазинов в Санкт-Петербурге. РНК вируса гепатита А выделяли из сыворотки крови с использованием реагентов NucliSens™ (bioMérieux bv, Бокстел, Нидерланды) согласно инструкции производителя. Участок генома вируса гепатита А на стыке VP1/2A генов амплифицировали в обратно-транскриптазной ПЦР (RT-PCR) с праймерами, предложенными B. Robertson et al. (1992). Продукты амплификации, полученные в RT-PCR, очищали с использованием либо QIAquick PCR Purification Kit, либо QIAquick Gel Extraction Kit (QIAgen GmbH, Хильден, Германия). Прямое определение последовательности нуклеотидов осуществляли на автоматическом ДНК-секвенаторе ABI 377 (PE

Applied BioSystems, Фостер-Сити, США) с реагентами ABI Prism Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit. Субтип вируса и взаимосвязь выделенных изолятов вируса определяли филогенетическим анализом 316 или 344 нуклеотидов из участка генома на стыке VP1/2A с применением алгоритма объединения ближайших соседей по двухпараметровой модели Кимуры (the Kimura two-parameter model) в компьютерной программе Clustal W. Молекулярно-биологическое обследование пациентов осуществляли в лаборатории вирусных гепатитов НИИЭМ имени Пастера (руководитель – профессор С.Л. Мукомолов).

В комплекс дополнительных исследований пациентов входило ультразвуковое обследование (УЗИ) печени.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались на ЭВМ с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11.). Критерием статистической достоверности получаемых выводов считалась общепринятая в медицине величина $p<0,05$. [Боровиков В. П., 2001; Реброва О.В., 2002; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2002].

Медикаментозная терапия включала в себя назначение кристаллоидных растворов (5% раствор глюкозы, электролиты), спазмолитиков (папаверин, но-шпа), витаминов группы В и С.

Фотохромотерапия проводилась по следующей методике: излучателем монохромного света $\lambda=0,47$ мкм проводилось облучение через кожу переднебоковой области в проекции печени и заднебоковой области на уровне с IX по XI грудной сегмент (два поля), лабильно в непрерывном режиме при мощности 16 мВт и облученности 5 мВт/см², по 5–7мин на поле, суммарное время воздействия – 10–14 мин, на курс 8–10 ежедневных процедур. Для лечения использовалась светодиодная матрица производства УНП Лазерный Центр ИТМО, Санкт-Петербург. Аппарат рекомендован к постановке на производство и к применению в медицинской практике решением Комитета по новой медицинской технике МЗ РФ от 17.05.2004 г., протокол №3 (регистрационное удостоверение №ФС 022а20004/0691-04 от 27

сентября 2004 г.). Физиотерапевтическое лечение начиналось в желтушном периоде, с 4–5-го дня поступления в стационар.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Клинико-лабораторная характеристика. Большинство пациентов I группы (98%) поступали в стационар в желтушном периоде, в среднем на 2-ой день желтухи. Все пациенты II группы госпитализировались в стационар в желтушном периоде, в среднем на 3-ий день желтухи.

При изучении эпидемиологического анамнеза было выявлено, что о контактах с больными гепатитом А было известно в 38% случаев. В группе больных острым вирусным гепатитом В из установленных путей инфицирования преобладал половой, о котором было известно в 20% случаев. В большинстве случаев убедительных данных, свидетельствующих об источнике и пути заражения, выявить не удалось.

У большинства пациентов I группы преджелтушный период протекал по диспептическому типу (55,7%). У пациентов II группы преджелтушный период протекал наиболее часто по диспептическому (30,5%) и смешанному (26%) типу. Основными субъективными симптомами в желтушном периоде являлись слабость различной степени выраженности, анорексия, боли в эпигастрии и правом подреберье, кожный зуд. Различные проявления астенического синдрома наблюдались у 95% пациентов I группы и у 90% - II группы. Жалобы на кожный зуд с одинаковой частотой предъявляли пациенты обеих групп (34,5% и 33% в I и II группе соответственно). Болевой синдром чаще встречался у пациентов II группы (72%), в то время как в I группе наличие такового было отмечено у 58% пациентов.

Гепатомегалию выявляли у всех пациентов, спленомегалию – у 6,5% больных острым вирусным гепатитом А и у 23,3% больных острым вирусным гепатитом В.

На течение инфекционного заболевания оказывало влияние наличие отечно-воспалительных изменений в стенке желчного пузыря, выявленных

по данным УЗИ: у 16% пациентов I группы и у 24% пациентов II группы, что свидетельствовало о наличии вторичного бактериального процесса в желчевыводящих путях.

Исходные показатели периферической крови у обследованных больных практически не отличались от соответствующих показателей здоровых лиц, достоверных различий показателей в группах выявлено не было.

При изучении результатов биохимического обследования крови у всех больных были выявлены высокие показатели билирубина и АлАТ, соответствующие среднетяжелой форме острых вирусных гепатитов А и В. Средний уровень билирубина составил в I группе – 108,6±7,3 мкмоль/л, во II группе – 151,4±22,1 мкмоль/л, что превышало показатель здоровых лиц в 7,6 и 10,6 раза. Среднее значение АлАТ составило в в I группе – 1224,0±117,7 ед/л, во II группе – 1715,0±140,8 ед/л, что превышало показатель здоровых лиц в 30,6 и 42,8 раза. Достоверных различий между исходными биохимическими показателями в сравниваемых группах выявлено не было.

При изучении исходных показателей системы антиоксидантной защиты установлено, что уровень небелковых SH-групп были ниже по сравнению со здоровыми лицами в I группе в 1,6 раза и во II группе в 1,4 раза. Коэффициент SH/SS был также снижен в I группе в 2,6 раза, во II группе 2,2 раза. Средние показатели СОД и каталазы у пациентов I и II групп достоверно не отличались от соответствующих показателей здоровых лиц. В обеих группах пациентов наблюдалось повышение чувствительности эритроцитов к перекисному гемолизу: в I группе – на 25,7%, во II группе – на 37,8% относительно показателей здоровых лиц.

Состояние клеточного иммунитета было исследовано у 36 больных из каждой группы. При оценке результатов иммунологических исследований было установлено, что количественные показатели клеточного иммунитета при среднетяжелой желтушной форме гепатитов А и В достоверно не отличаются от показателей здоровых лиц: количество CD3 составило в I

группе 73,7±1,7%, 1543,5±87,3 кл/мкл, во II группе 73,3±1,4%, 1467,7±231,0 кл/мкл; количество CD4 составило в I группе 38,5±1,7%, 809,9±61,1 кл/мкл, во II группе 45,2±1,6%, 935,5±146,1 кл/мкл; количество CD8 составило в I группе 32,5±2,1%, 678,0±57,0 кл/мкл, во II группе 28,1±1,6%, 563,0±74,9 кл/мкл; соотношение CD4/CD8 (ИРИ) в I группе 1,3±0,1, во II группе 1,64±0,1.

Образцы сыворотки крови для молекулярно-эпидемиологических исследований получены на 2–25-й день болезни (в среднем 9,3±1,4). Уровень активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови на момент взятия образца колебался от 59 до 2678 МЕ у разных больных (в среднем 1406,8±191,3 МЕ). Два пациента из пятнадцати (13,3%) заболевание перенесли в безжелтушной форме.

В целом РНК ВГА была выявлена в сыворотках 14 обследованных больных из 15 (93,3%). Один пациент, у которого РНК ВГА не определялась, перенес заболевание в безжелтушной форме с низким уровнем цитолиза (АлАТ=59 ед/л). Вероятность выявления РНК ВГА возрастает, если активность АлАТ в сыворотке крови превышает 200 МЕ. Максимальная длительность нахождения РНК ВГА в крови больных составила 25 дней, а в среднем - 9,3 дня.

В 10 случаях из 14 (71,4%) получены последовательности нуклеотидов в амплифицированных участках генома для последующего филогенетического анализа. С помощью этого анализа удалось установить, что все 10 изолятов РНК ВГА принадлежат к одному субгенотипу 1А, что косвенно подтверждает единый источник заражения.

При анализе результатов лечения было установлено, что во всех группах и подгруппах больных были достигнуты положительные результаты, но они различались по выраженности.

Комплексная терапия с применением селективной фотохромотерапии способствовала устранению симптомов астенического синдрома у 86% пациентов Iв группы и 52% - IIв группы, купированию болевого синдрома у

41% пациентов Iв группы и 38% - IIв группы, уменьшению интенсивности кожного зуда у 25% пациентов Iв группы и 20% - IIв группы. В то же время при проведении одной медикаментозной терапии купирование проявлений астенического синдрома отмечено у 58% пациентов Iа группы и 35% - IIа группы, болевого синдрома – у 18% пациентов Iа группы и 21% - IIа группы, уменьшение интенсивности кожного зуда – у 22% пациентов Iа группы и 13% - IIа группы.

Изучение изменений показателей гемограммы показало, что на фоне комплексной терапии с включением фотохромотерапии в группе больных острым вирусным гепатитом А (Iв группа) происходит увеличение относительного количества лимфоцитов (различия достоверны при сравнении Iа и Iв групп). Так, исходные величины относительного содержания лимфоцитов в подгруппах больных острым вирусным гепатитом А не имели достоверных различий и составляли в Iа подгруппе – 37,2±2,0%, во Iв подгруппе – 37,8±1,9%. В конце лечения относительное количество лимфоцитов увеличилось в обеих группах, однако во Iв подгруппе оно было достоверно ($p \leq 0,05$) выше (44,8±1,5%), чем в Iа подгруппе (39,9±2,4%).

При изучении изменений биохимических показателей на фоне терапии выявлена активная положительная динамика во всех группах и подгруппах, причем конечные показатели билирубина и АлАТ так же, как и показатели их динамики, достоверно не различались.

В связи со значительным диапазоном значений АлАТ, больные каждой из подгрупп были разделены по исходному уровню АлАТ: у пациентов с острым вирусным гепатитом А пограничным значением АлАТ принято 920 ед/л, у пациентов с острым вирусным гепатитом В – 1636 ед/л, что соответствовало медианным значениям. Так, при исходном уровне АлАТ более 920 ед/л у пациентов с острым вирусным гепатитом А и более 1636 ед/л у пациентов с острым вирусным гепатитом В отмечается достоверно более быстрое снижение данного показателя, что указывает на повышение

эффективности терапии при раннем назначении фотохромотерапии (табл. 1,2).

Таблица 1

Показатели динамики АлАТ больных вирусным гепатитом А

в зависимости от исходного уровня АлАТ

Показатели динамики	Исходный уровень АлАТ ≤ 920 ед/л		Исходный уровень АлАТ > 920 ед/л	
	Iа подгруппа	Iв подгруппа	Iа подгруппа	Iв подгруппа
Динамика АлАТ, абс. величины, M±m	-314,5±61,9	-240,8±50,3	-1239,8±149,4	-1736,3±166,8*
Динамика АлАТ, относит. величины, M±m, %	-61,4±6	-53,2±7,7	-84,6±2,6	-87,8±1,6*

* p≤0,05 при сравнении Iа и Iв групп

Таблица 2

Показатели динамики АлАТ больных острым вирусным гепатитом В

в зависимости от исходного уровня АлАТ

Показатели динамики	Исходный уровень АлАТ ≤ 1636 ед/л		Исходный уровень АлАТ > 1636 ед/л	
	IIа подгруппа	IIв подгруппа	IIа подгруппа	IIв подгруппа
Динамика АлАТ, абс. величины, M±m	-508,0±59,2	-376,5±36,5	-801,7±82,2	-1143,7±125,5*
Динамика АлАТ, относит. величины, M±m, %	-41,7±6,1	-43,3-±8,8	-37,7±3,1	-55,0±5,5*

* p≤0,05 при сравнении IIа и IIв групп

При изучении показателей системы антиоксидантной защиты в подгруппах больных, получавших различные схемы лечения, выявлено, что **в начале лечения** средние показатели небелковых SH-групп были ниже нормы во всех подгруппах пациентов. Коэффициент SH/SS был снижен также во всех подгруппах более чем в два раза. Средние показатели СОД и каталазы Iа и Iв группы не отличались от нормального уровня, у пациентов IIа группы уровень каталазы был снижен, а СОД – повышен, тогда как у пациентов IIв группы оба показатели были ниже нормы. Среднее значение показателя

чувствительности эритроцитов к перикисному гемолизу у всех пациентов было выше нормы.

При изучении динамики показателей системы антиоксидантной защиты больных острым вирусным гепатитом А выявлено, что увеличение содержания небелковых SH-групп и тиолдисульфидного соотношения (коэффициента SH/SS) происходило в Iа и Iв подгруппах, что свидетельствовало о снижении интенсивности процессов окисления в клетке. В конце лечения у больных Iа подгруппы напряженность работы ферментов системы АОЗ не снизилась, активность каталазы и СОД имела тенденцию к повышению. У больных Iв группы произошло как уменьшение показателя каталазы и СОД, так и изменение соотношения их активности в сторону преобладания СОД, что может свидетельствовать о меньшей активности окислительных процессов в клетке. В обеих подгруппах наблюдалось некоторое повышение показателя устойчивости эритроцитарных мембран к перикисному гемолизу в конце лечения, что свидетельствовало о повышении проницаемости мембран клеток на фоне интенсивной пероксидации (табл.3).

Таблица 3

Показатели системы антиоксидантной защиты и чувствительность Er к перекисному гемолизу у больных острым вирусным гепатитом А до и после лечения

Показатели, M±m	I а подгруппа, средние значения, M±m		Iв подгруппа, средние значения, M±m		Здоровые
	До лечения	После леч	До лечения	После леч	
SH (небелковые), мкмоль/мл	1,87±0,2	1,97±0,19	1,54±0,19	1,8±0,17	2,9±0,46
К (SH/SS)	1,84±0,2	2,9±0,6	1,68±0,2	2,0±0,3*	4,5±0,02
Каталаза, у.ед.	3,8±0,3	4,2±0,3	3,88±0,3	2,3±0,3*	3,7±0,3
СОД, у.ед.	1,2±0,3	1,3±0,35	1,2±0,18	0,89±0,2	1,1±0,2
Чувствительность Er к перекисному гемолизу, %	54,8±3,8	65±7	46,35±4,4	59,0±3,8	25-40
К (СОД/Каталаза)	0,36±0,09	0,33±0,09	0,39±0,06	0,56±0,14	0,22-0,38

* $p \leq 0,05$ при сравнении Iа и Iв групп

В группе больных острым вирусным гепатитом В, получавших в составе комплексной терапии фотохромотерапию (IIв) отмечалось повышение содержания небелковых SH-групп и тиолдисульфидного

соотношения, что косвенно свидетельствовало об уменьшении концентрации прооксидантов в клетке. В группе сравнения наблюдались противоположные изменения: снижение SH-групп и соответствующее снижение тиолдисульфидного соотношения, отражающие высокую активность окислительных процессов.

К концу лечения у больных IIа подгруппы активность каталазы существенно не изменяется, а активность СОД – повышается, что приводит к повышению соотношения СОД/каталаза с отрицательным отклонением от нормы (на 65,8±6,6%). У больных IIв подгруппы к концу лечения активность обоих ферментов снижается, а также снижается их соотношение с тенденцией к норме.

По величине отрицательной динамики показателя чувствительности эритроцитов к перекисному гемолизу видно, что во IIв группе восстановление проницаемости клеточных мембран происходит медленнее (табл.4). Такие изменения могут объясняться тем, что в условиях выраженного окислительного стресса эритроцитарное звено первым реагирует на повышение активности свободнорадикального окисления и первым исчерпывает свои компенсаторные возможности. Данное положение было доказано экспериментально (Ройтман Е.В. и соавт., 2001), а также выявлено, что эритроциты проявляют функциональную устойчивость к окислительному стрессу при концентрациях МДА, не превышающих определенную величину.

Таблица 4

Показатели системы антиоксидантной защиты и чувствительность Er к перекисному гемолизу у больных острым вирусным гепатитом В до и после лечения

Показатели, M±m	IIа подгруппа, средние значения, M±m		IIв подгруппа, средние значения, M±m		Здоровые
	До лечения	После леч	До лечения	После леч	
SH (небелковые), мкмоль/мл	2,3±0,3	2,0±0,2	2,18±0,4	2,25±0,3	2,9±0,46
K (SH/SS)	2,0±0,4	1,45±0,3	1,7±0,4	1,8±0,3	4,5±0,02
Каталаза, у.ед.	3,0±0,2	3,0±0,2	3,25±0,3	3,1±0,4	3,7±0,3
СОД, у.ед.	1,4±0,3	2,0±0,4	1,0±0,2	0,67±0,1*	1,1±0,2
Чувствительность Er к перекисному гемолизу, %	53,6±6,9	59,6±6,6	56,1±8,4	78,4±9,3	25-40
K (СОД/Каталаза)	0,48±0,1	0,68±0,1	0,32±0,08	0,24±0,07	0,22-0,38

* $p \leq 0,05$ при сравнении IIа и IIв групп.

Таким образом, имеется сходство изменений активности ферментов каталазы и СОД у пациентов, получавших светолечение в отличие от пациентов, получавших только медикаментозную терапию. Учитывая более высокий исходный уровень цитолиза у пациентов Iв и IIв групп, а, следовательно, более высокий уровень прооксидантов, можно предположить, что повреждающее действие последних на все структуры клетки, в том числе на ферменты СОД и каталазу, более выражено. Однако существенное увеличение коэффициента СОД/каталаза в конце лечения у пациентов Iв и IIв группы по сравнению с пациентами Iа и IIа группы свидетельствует о том, что комплексное лечение с применением фотохромотерапии помогло справиться с окислительным стрессом и поэтому не требуется поддержания высокой активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты.

Во всех группах и подгруппах пациентов, вне зависимости от этиологии гепатита, при среднетяжелом течении не наблюдается патологических изменений количественных показателей Т-клеточного иммунитета, что отражает адекватный иммунный ответ и является основой для доброкачественного течения инфекционного процесса и полной реконвалесценции (табл. 5). В нашем исследовании также не выявлено каких-либо достоверных различий иммунологических показателей на фоне

фотохромотерапии. Это может указывать на то, что данный метод лечения не нарушает циклического течения инфекционного процесса и способствует его полноценному завершению.

Таким образом, в работе представлены особенности клинического течения, состояния системы антиоксидантной защиты и клеточного иммунитета у больных острыми вирусными гепатитами А и В.

На основании молекулярно-эпидемиологических методов показана длительность циркуляции вируса гепатита А в крови, что обосновывает назначение гепатопротективной терапии.

Впервые установлено, что включение в комплексное лечение фотохромотерапии в остром периоде острых вирусных гепатитов на фоне высокой трансфераземии способствует более быстрой положительной динамике цитолитического синдрома, а также восстановлению окислительно-восстановительного равновесия в клетке за счет повышения активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты.

Таблица 5

Показатели клеточного звена иммунитета у больных острыми вирусными гепатитами А и В

Показатели иммунитета, лимфоциты		До лечения				После лечения				Норма
		Iа подгруппа (N=18)	Iв подгруппа (N=18)	IIа подгруппа (N=18)	IIв подгруппа (N=18)	Iа подгруппа (N=18)	Iв подгруппа (N=18)	IIа подгруппа (N=18)	IIв подгруппа (N=18)	
)3	абс. число кл. в мкл	1519,9±133,7	1570,1±70,3	1509,3±363,1	1426,7±364,9	1555,5±169,8	1702,5±149,8	1477±143,9	1564,3±239,9	950-1800
	%	72,5±3,2	75,1±1,1	73±1,7	73,6±2,7	71,8±1,4	74,2±1,3	71,7±4,7	75±4,04	52-76
)4	абс. число кл. в мкл	798,8±101,2	822,4±70,3	959,7±263,8	911,3±191,1	894,1±160,9	975±106,1	910,7±128	981,6±40,9	570-1100
	%	37,7±2,6	39,5±2,2	45,3±2,9	45±2,08	40,4±2,8	42,6±2,3	43,3±0,3	44,3±0,3	31-46
)8	абс. число кл. в мкл	654,3±88,8	704,7±73,7	507,7±103	618,3±120,0	575,4±40,0	643,5±72,8	515,3±15,7	609±103,01	450-850
	%	31,4±3,4	33,7±2,4	26±2,6	30,3±0,88	27,7±2,7	28,1±2,6	26±4	31,6±1,2	23-40
РИ		1,38±0,2	1,24±0,1	1,82±0,24	1,46±0,07	1,61±0,3	1,62±0,1	1,77±0,25	1,67±0,19	1,0-1,7

ВЫВОДЫ

1. Течение острого вирусного гепатита А и В средней степени тяжести характеризуется цикличностью, наличием желтухи и выраженного цитолитического синдрома, существенными изменениями показателей системы антиоксидантной защиты, отсутствием отклонений количественных показателей Т-клеточного иммунитета от показателей здоровых лиц.
2. Использование молекулярно-биологического метода определения РНК вируса гепатита А в сыворотке крови позволяет констатировать длительность вирусемии до 25 дней.
3. У пациентов обеих групп наблюдался дисбаланс в системе антиоксидантной защиты на фоне окислительного стресса, более выраженные изменения выявлены в группе больных острым вирусным гепатитом В.
4. Назначение фотохромотерапии в сочетании с традиционной базисной и медикаментозной терапией с начала желтушного периода в ранние сроки острого гепатита приводит к более быстрой динамике цитолитического синдрома, позволяет быстрее достигать таких клинических эффектов, как купирование болевого (после первых 2-3 процедур) и астенического синдрома.
5. Влияние фотохромотерапии на систему антиоксидантной защиты выражается в активации ферментативной активности в клетке и в более быстром восстановлении окислительно-восстановительного равновесия. Метод фотохромотерапии не оказывает существенного влияния на количественные показатели клеточного иммунитета и не нарушает циклического течения инфекционного процесса.
6. Использование синего светодиодного излучения повышает эффективность комплексной терапии острых вирусных гепатитов А и В и является терапией выбора при данных заболеваниях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения острых вирусных гепатитов А и В рекомендован метод фототерапии, проводимой на фоне медикаментозного лечения, применение которого способствует устранению болевого синдрома, снижению интенсивности кожного зуда, нормализации сна и бодрствования, уменьшению цитолитического синдрома, восстановлению окислительно-восстановительного равновесия в клетке.
2. Методика фотохромотерапии следующая: светодиодным излучателем монохромного света λ=0,47 мкм проводится облучение переднебоковой области в проекции печени и заднебоковой области на уровне с IX по XI грудной сегмент (два поля), контактно, лабильно в непрерывном режиме при мощности 16 мВт и облученности 5 мВт/см², по 5–7мин на поле, суммарное время воздействия – 10–14 мин, на курс 8–10 ежедневных процедур.
3. У больных острым вирусным гепатитом А наблюдается длительная вирусемия, в этой связи целесообразным является использование метода ПЦР для определения характера терапии.
4. Изучение состояния системы антиоксидантной защиты необходимо для назначения адекватной схемы лечения больных острыми вирусными гепатитами, определяющей благоприятный исход заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сологуб Т.В., Кирьянова В.В., Павлова Р.Н., Дудина А.В. Применение синего светодиодного излучения в комплексной терапии острого вирусного гепатита А // Человек и его здоровье. – СПб., 2005. – с.82.
2. Сологуб Т.В., Кирьянова В.В., Дудина А.В. Применение физических методов в комплексной терапии острых вирусных гепатитов // Вестник Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова.- 2004.-№4.- с.202-204.
3. Сологуб Т.В., Кунина Т.А., Павлова Р.Н., Петрова И.Н., Дудина А.В. Изменение клинико-лабораторных показателей больных острым вирусным гепатитом А при применении фотохромотерапии // Мат. Российской научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова «Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины». – СПб., 2006.- с.279.
4. Zheleznova N., Davidkin I., Parkov O., Jokinen S., Dudina A., Tchingeria I., Broman M., Sologub T., Mukomolov S. Investigation of food borne hepatitis A outbreak using molecular epidemiological methods // 7th Nordic-Baltic Congress on infectious Diseases «Current Challenges and New Opportunities». – Riga, 2006. – s.12.
5. Кирьянова В.В., Дудина А.В. Комплексное лечение вирусного гепатита А с применением фотохромотерапии // Нелекарственная медицина. – 2008.- №2.- с.34-41.
6. Дудина А.В., Сологуб Т.В., Кирьянова В.В., Павлова Р.Н. Показатели системы антиоксидантной защиты при острых вирусных гепатитах на фоне комплексного лечения с применеием фотохромотерапии // Вестник Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова.- 2008.-№1.- с.153-155.