

ЛИТЕРАТУРА

1. Молотиллов Б. А., Маянский А. Н., Поздняк Н. Д., Самерханова Л. Ч. Казанский мед. ж., 1982, 2.—2. Самерханова Л. Ч. Там же, 1982, 2.—3. Baer J. M., Walker J. A., Gager P. A. J. Med. vir, 1977, 1, 1.—4. Daugharty H., Kelley K., Moore C., Hersh T. Clin. exp. Immunol., 1979, 37, 2.—5. Madalinski K., Bragiel G. Ibid., 1979, 36, 3.—6. Theofilopoulos A. N., Dixon F. G. Amer. J. Pathol., 1980, 120, 2.

Поступила 1 января 1983 г.

УДК 616.36—002.14:616.155.2:616—005.1

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

С. Н. Соринсон, В. Е. Козулин

Кафедра инфекционных болезней (зав.—проф. С. Н. Соринсон) Горьковского медицинского института им. С. М. Кирова

Решающее значение в патогенезе нарушений гемостаза при вирусных гепатитах придает в основном снижению содержания плазменных факторов свертывания крови. Развитием обширного цитолитического процесса в печени объясняется нарушение синтеза протромбина, проакцелерина, проконвертина, частично фибриногена, расстройство регуляции фибринолиза [1, 4]. Совершенно недостаточно освещены в литературе изменения тромбоцитарного звена гемостаза при вирусных гепатитах [5, 10]. Вместе с тем известно, что на начальных этапах нарушения гемостаза ведущая роль принадлежит именно тромбоцитарному звену. Это обусловлено ангиотрофической (поддержание нормального состояния стенок микрососудов), адгезивно-агрегационной (способность образовывать первичную тромбоцитарную пробку), концентрационно-транспортной (адсорбция многих факторов свертывания крови) функциями, способностью поддерживать спазм микрососудов и ингибирующим влиянием на фибринолиз [2].

Задачей настоящей работы явился анализ клинического значения исследования тромбоцитарного звена гемостаза при вирусных гепатитах с учетом их этиологии, тяжести течения, возникновения геморрагического синдрома (ГС). Исследования проведены у 220 больных вирусным гепатитом, преимущественно гепатитом В (ВГВ), в том числе у 8 с особо тяжелым течением заболевания, обусловившим развитие массивного некроза печени и печеночной комы. Диагноз устанавливали в соответствии с общепринятыми клинико-эпидемиологическими и лабораторными критериями.

Исследование тромбоцитарного звена включало подсчет тромбоцитов методом фазового контраста по Брехеру, оценку их адгезивности по Райту в модификации Юргенса и агрегационной активности (графическая регистрация на анализаторе БИАН АТ-1 под воздействием малых доз АДФ), постановку реакции «освобождения» тромбоцитарных факторов 3 и 4 (по методу Коротковой — Кузника после введения оптимальных доз АДФ).

Таблица I

Тромбоцитарное звено гемостаза больных вирусными гепатитами А и В

Показатели	Гепатит А		Гепатит В		
	легкое течение (37)	среднетяжелое течение (23)	легкое течение (19)	среднетяжелое течение (99)	тяжелое течение (34)
Количество тромбоцитов, ·10 ⁹ в 1 л	235,6±11,3	233,1±7,9	234,3±8,8	231,6±9,6	190,4±10,6
Адгезивность, %	51,3±1,7	52,8±2,1	53,6±2,4	55,1±2,8	40,1±2,6
Агрегация, мин	2,6±0,8	2,5±0,6	2,7±0,6	2,4±0,7	3,9±1,0
Интенсивность, %	32,1±1,4	33,2±1,6	32,2±1,6	34,4±1,6	22,6±0,9
Индекс «освобождения»					
фактора 3, %	27,6±2,3	27,4±2,1	26,8±2,2	25,6±2,1	20,6±2,8
фактора 4, %	28,4±2,2	27,1±2,4	27,9±2,3	26,7±2,5	18,8±1,7

Пределы нормальных колебаний были уточнены по данным обследования 60 здоровых лиц (доноров). Средние показатели у них составили: количество тромбоцитов — $236,2 \pm 9,4 \cdot 10^9$ в 1 л, адгезивность — $49,7 \pm 2,6\%$, время агрегации — $2,8 \pm 0,4$ мин, интенсивность ее — $31,6 \pm 1,7\%$, индекс «освобождения» фактора 3 — $26,3 \pm 2,6\%$, фактора 4 — $26,1 \pm 2,7\%$. Больных обследовали в динамике — при поступлении в стационар и в дальнейшем через каждые 7—10 дней, больных с комбинированными формами гепатита — ежедневно.

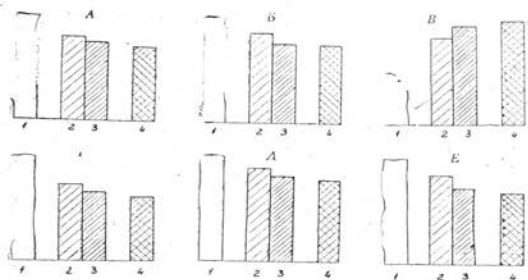
Как видно из данных табл. 1, при легком и среднетяжелом течении болезни изменения всех изучавшихся показателей были выражены незначительно. При среднетяжелом гепатите можно было отметить тенденцию в сторону некоторого увеличения функциональной активности тромбоцитов ($P > 0,05$). Наряду с этим при тяжелом течении гепатита практически у всех больных значительно снижались и количество тромбоцитов, и их функциональная активность. Показатели адгезивности были снижены, время агрегации удлинено, интенсивность понижена, отчетливо уменьшалась реакция «освобождения» 3 и 4-го факторов. Выявленные сдвиги достоверно отличались не только от нормы, но и от результатов обследования больных ВГВ среднетяжелого течения ($P < 0,05$). В процессе динамического контроля фиксировали постепенную нормализацию показателей. Следовательно, контроль за показателями тромбоцитарного звена имеет значение для оценки тяжести течения гепатита, в частности для дифференциации среднетяжелых и тяжелых форм. Анализ представленных материалов показал, что различия в результатах обследования больных вирусным гепатитом А и В определяются прежде всего тяжестью болезни.

Важное клиническое значение контроля за показателями тромбоцитарного звена гемостаза было подтверждено и при сравнительном анализе результатов исследований в зависимости от наличия или отсутствия у больных признаков ГС. В наших наблюдениях при некомагенных формах гепатита геморрагии были зарегистрированы у 31 больного при тяжелом или среднетяжелом течении ГВ. У них обнаружили кровоизлияния в кожу, склеры, носовые, десневые кровотечения, микрогематурия, реж (у 4) — желудочно-кишечные кровотечения. Характеристика показателей тромбоцитарного звена гемостаза у больных данной группы приведена на рисунке.

Как видно из рисунка, развитие геморрагий сопровождалось снижением количества тромбоцитов, понижением их адгезивности, удлинением времени агрегации, снижением «освобождения» тромбоцитарных факторов ($P < 0,05$). Эти данные подтвердили существенную роль нарушений тромбоцитов в генезе развивающегося ГС. В наших наблюдениях у 15 больных геморрагии были выявлены уже при поступлении в стационар (на рисунке — 4-я группа), а у 16 — в процессе дальнейшего наблюдения (3-я группа). Важно отметить, что у последних показатели тромбоцитарного звена уже при поступлении, то есть до появления клинических признаков ГС (данный этап исследования соответствует на рисунке 2-й группе), были ниже, чем у остальных пациентов, у которых геморрагии не развились на всем протяжении наблюдения (1-я группа).

При появлении ГС всем больным в целях коррекции гемостаза назначали дицион (синоним этамзилат). Данный препарат относится к группе активных ангиопротекторов и гемостатиков. Он стимулирует физиологические механизмы свертывания крови, увеличивая количество тромбоцитов, их адгезивность и агрегацию, период их жизни в кровяном русле. Ангиопротективное действие дициона связано с его влиянием на эндотелий капилляров и основное вещество межэндотелиальных пространств [7, 8]. Мы вводили дицион преимущественно парентерально: внутривенно и внутримышечно по 250—500 мг 3—4 раза в день. Курс лечения продолжался 5—7 дней. Клинически были отмечены благоприятные результаты. В процессе лечения гемостатический эффект достигался через 3—4 дня, прекращалась кровоточивость, новые геморрагии не появлялись. Клинические результаты применения дициона подтверждались положительной динамикой лабораторных тестов у тех же больных (табл. 2).

Как видно из таблицы, уже на 3-й день были зарегистрированы благоприятные сдвиги, характеризовавшиеся увеличением количества тромбоцитов, повышением их адгезивности и интенсивности, сокращением времени агрегации, усилением реакции «освобождения» тромбоцитарных факторов. Эти показатели продолжали улучшаться,



Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у больных вирусным гепатитом В в зависимости от наличия или отсутствия геморрагического синдрома (средние величины): А — количество тромбоцитов $\cdot 10^9$ в 1 л; В — адгезивность, %; С — время агрегации, мин; Г — интенсивность агрегации, %; Д — индекс «освобождения» фактора 3, %; Е — индекс «освобождения» фактора 4, %.

Условные обозначения: 1 — не зарегистрированы; 2 — сначала отсутствовали; 3 — появились потом; 4 — отмечены при поступлении.

Таблица 2

Показатели функционального состояния тромбоцитов в процессе лечения дициноном больных вирусным гепатитом

Показатели	До лечения	3-й день	5-й день
Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9$ в 1 л	174,8 \pm 8,8	196,7 \pm 11,1	210,8 \pm 10,3
Адгезивность, %	34,6 \pm 2,8	44,4 \pm 3,0	46,3 \pm 2,6
Агрегация, мин	4,9 \pm 0,9	3,7 \pm 0,6	3,1 \pm 0,7
Интенсивность, %	23,1 \pm 0,7	27,2 \pm 0,8	29,9 \pm 0,7
Индекс «освобождения»			
фактора 3, %	20,6 \pm 2,8	24,8 \pm 2,6	24,9 \pm 2,4
фактора 4, %	18,0 \pm 1,8	23,6 \pm 2,2	27,4 \pm 2,6

что было отмечено при повторном обследовании больных через 5 дней и по окончании курса лечения. Клинические и лабораторные результаты показали целесообразность применения дицинона при развитии ГС у больных вирусным гепатитом.

Особого внимания требует анализ показателей тромбоцитарного звена гемостаза у больных с особо тяжелым течением гепатита — развитием массивного некроза печени и печеночной комы. У всех 8 больных данной группы заболевание закончилось летальным исходом. У 6 больных в прекоматозной или коматозной фазе возникло массивное желудочно-кишечное кровотечение, в значительной мере способствовавшее прогрессированию болезни и ее исходу. Природа развития геморрагий при тяжелых формах ВГВ сложна и, как полагают, неоднозначна. С одной стороны, у этих больных может появиться массивное кровотечение, обусловленное нарушением синтеза свертывающих факторов [6], с другой — в литературе отмечается возможность развития при тяжелых формах вирусного гепатита диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [3, 9, 11]. Наши наблюдения также подтвердили разный генез кровотечений. Соответствующие примеры приведены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели функционального состояния тромбоцитов и коагулограммы при коагенозных формах вирусного гепатита В

Показатели	Больная Р.			Больной П.		
	4/VI	5/VI	6/VI	3/II	4/II	5/II
Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9$ в 1 л	149,6	138,1	126,3	130,2	102,6	82,1
Адгезивность, %	27	24	20	28	21	16
Агрегация, мин	6,0	6,1	6,3	6,8	0	0
Интенсивность, %	22	21	18	16	0	0
Индекс «освобождения»						
фактора 3, %	21	21	19	21	0	0
фактора 4, %	19	17	16	19	0	0
Протромбин, %	36	27	23	50	44	42
Проакцелерин, %	29	22	20	45	41	38
Проковертин, %	31	27	26	44	38	36
Фибриноген, г/л	15,1	13,1	12,6	11,2	9,0	0
Фибринолитическая активность, %	46,6	48	50	48	55	68
Фибриноген В	+	+	+	++	+++	+++
Этаноловый тест	+	+	+	++	+++	+++

У первой больной развилось кровотечение гипокоагуляционного генеза. Зарегистрировано быстро прогрессирующее снижение прокоагулянтов (протромбина, проковертина, проакцелерина) ниже критического уровня и отсутствие критического падения содержания фибриногена. Паракоагуляционные тесты (фибриноген В, этаноло-

вый тест) оказались слабopоложительными. У второго больного динамика показателей, по нашему мнению, отражала развитие ДВС-синдрома. Снижение прокоагулянтов не достигало критического уровня. Вместе с тем были отмечены более выраженная гипофибриногенемия, значительное нарастание фибринолитической активности крови и резко положительные паракоагуляционные тесты.

Как видно из данных табл. 3, выявлены определенные отличия показателей тромбоцитарного звена гемостаза при данных кровотечениях двух типов. При ДВС была зарегистрирована более выраженная тромбоцитопения с нарушениями функциональной активности тромбоцитов. У больного П. в двух последующих исследованиях агрегация тромбоцитов практически отсутствовала. Это сопровождалось и падением реакции «освобождения» тромбоцитарных факторов. При кровотечении гипокоагуляционного генеза подобные сдвиги были не столь значительными. Таким образом, контроль за показателями тромбоцитарного звена гемостаза при особо тяжелых формах ВГВ служил дополнительным критерием уточнения природы развившегося кровотечения и способствовал обоснованию адекватной терапевтической программы.

Представленные материалы подтвердили важное клиническое значение контроля за показателями тромбоцитарного звена гемостаза при тяжелых формах ВГВ. Подсчет количества тромбоцитов сам по себе недостаточен для характеристики их функциональной активности и требует обязательной дополнительной характеристики их адгезивно-агрегационной активности. Комплексное определение тромбоцитарного гемостаза важно в качестве дополнительного критерия оценки тяжести болезни, дифференциации среднетяжелых и тяжелых форм, распознавания и прогнозирования угрозы развития ГС, эффективности проводимой гемостатической терапии, а при особо тяжелом течении болезни — для уточнения природы развившегося массивного кровотечения. Внедрение методов комплексной оценки состояния тромбоцитарного звена в практику работы гепатологических центров, гепатитных отделений, отделений интенсивной терапии инфекционных больниц будет способствовать дальнейшему совершенствованию результатов лечения больных вирусным гепатитом В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аракелов Р. А. В кн.: Тезисы докладов I Всесоюзного съезда инфекционистов. Киев, 1979.— 2. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. М., Медицина, 1980.— 3. Давыдов В. С. Казанский мед. ж., 1977, 6.— 4. Житарь В. Д. В кн.: Тезисы докладов V Всесоюзной конференции по клинической биохимии, морфологии, иммунологии инфекционных болезней. Рига, 1977.— 5. Кашменская Н. А. Состояние гемостаза и гепаринотерапия у больных вирусным гепатитом. Автореф. канд. дисс., Л., 1978.— 6. Мачабели М. С. Коагулопатические синдромы. М., Медицина, 1970.— 7. Соринсон С. Н., Мирзаев К. М. Комплексная лекарственная терапия инфекционных болезней. Ташкент, Медицина, 1982.— 8. Хахен Х.-Ж. В кн.: Новые лекарственные средства для профилактики кровотечений и защиты кровеносных сосудов. М., 1972.— 9. Шувалова Е. П., Рахманова А. Г. Печеночная недостаточность при вирусном гепатите. Л., Медицина, 1981.— 10. Jain A. K., Singh V. P., Dube B. a. o. J. ass. phys. India, 1978, 26, 3.— 11. Straub P. Sem. Thromb. Hemost., 1977, 4, 1.

Поступила 22 июня 1982 г.

УДК 616.36—002.14—053.2—08

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ

*Н. Н. Фаерман, М. Д. Алейник, А. И. Шиленок, Т. Ф. Рябикова,
Т. В. Павлова, Н. В. Иосенко, М. В. Животовский,
Л. А. Живнина, Л. С. Калягина*

Горьковский медицинский институт им. С. М. Кирова, Горьковский НИИ эпидемиологии и микробиологии, инфекционная больница № 23 г. Горького

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению вирусного гепатита В (ВГВ) у детей, вопросы клиники, диагностики и лечения этой инфекции до сих пор полностью не решены. Частота ВГВ среди детей, госпитализированных в гепатитное отделение, составляет 12,2% [7].

Клиническая картина желтушных форм заболевания хорошо известна. Длительная (2—6 мес) инкубация, своеобразие преджелтушного периода с постепенным нарастанием интоксикации, преобладанием диспепсических жалоб и наличием у части больных артралгий, аллергических высыпаний на коже считаются характерными для ВГВ. От вирусного гепатита А вирусный гепатит В отличается длительностью интоксикации и желтухи, выраженностью гепатоленального синдрома, тенденцией к затяжному те-