Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**

**« ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ**

**ІМ.Л.В.ГРОМАШЕВСЬКОГО**

**АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**МІНОВА ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИРІВНА**

 УДК:616.9.579.835:616.94-08

**УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПІЇ ЕНДОТОКСИКОЗУ У ХВОРИХ**

**НА ЛЕПТОСПІРОЗ**

**14.01.13.-інфекційні хвороби**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Київ – 2009**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Держаній установі «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України».

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук **Матяш Віктор Іванович**,ст.н.с., завідуючий відділом інтенсивної терапії та детоксикаціїДУ « Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України», заслужений лікар України .

 **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор, **Пришляк Олександра Ярославівна**,

Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет», професор кафедри інфекційних хвороб і епідеміології

доктор медичних наук **Шуляк Володимир Іванович**,

Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України,

 асистент кафедри інфекційних хвороб.

Захист відбудеться « 29 » жовтня 2009 року об 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01. при ДУ « Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України» за адресою:

 01015 , м. Київ, вул. І.Мазепи, 23.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ « Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України» за адресою:

03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 5.

Автореферат розісланий «25 » вересня 2009 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради ,

кандидат медичних наук О.Л.Панасюк

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Актуальність проблеми лептоспірозу обумовлена широким розповсюдженням захворювання, перевагою серед захворілих осіб молодого віку, важким перебігом з розвитком поліорганної недостатності, високою летальністю. Лептоспіроз − одне з самих розповсюджених зоонозних захворювань, реєструється більше чим в 80 країнах світу [R.A. Hartskeerl, 2005]. Випадки захворювання на лептоспіроз зустрічаються в багатьох країнах Європи та в США, де показник цієї патології знаходиться на рівні 1,29 на 100 тис. населення [C.N. Edwards, 2005; H.Y. Yang et al., 2005].

В Україні лептоспіроз є найбільш значимою зоонозною інфекцією, з широко розповсюдженими природними та антропургічними вогнищами, які спричиняють постійну загрозу для здоров’я людей [Є.П. Бернасовська, Б.Л. Угрюмов, А.Д. Вовк і спів., 1989]. Згідно опублікованих даних, інтенсивний показник захворюваності коливається від 0,8 до 1,44 на 100 тисяч населення [О.П. Сельникова, М.О. Росада, 2002]. Для окремих регіонів України лептоспіроз є ендемічним зоонозом, з рівнем захворюваності в межах 3,30 − 12,45 на 100 тисяч населення [Б.М. Дикий, О.Я. Пришляк та спів., 2005].

Суттєве значення в патогенезі інфекції приділяється ендотоксину. Токсемія при лептоспірозі є одним з вирішальних факторів розвитку інфекційно-токсичного шоку (ІТШ), ДВЗ - синдрому, та синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) [Ж.І. Возіанова, 2001; С.N. Edwards, 2004]. Ступінь ендотоксикозу в клінічному аспекті має вирішальне значення для оцінки тяжкості стану хворих, прогнозу захворювання та диференційованого підходу до лікування [Л.Л. Громашевська, 1997; В.В. Кононенко, 2001]. Клінічні прояви СЕІ мають багато спільного з шоковим станом і при важкому перебігу хвороби визначають картину ІТШ, який є основною причиною смерті на першому тижні захворювання [В.І Матяш, 2002; Y Kobayashi, 2005].

 Зважаючи на труднощі діагностики, обумовлені клінічним поліморфізмом та відсутністю ранніх методів лабораторного підтвердження захворювання, актуальним є пошук додаткових патогномонічних ознак для ранньої діагностики, критеріїв прогнозування перебігу захворювання та розвитку ускладнень.

Ураження нирок є важливим і майже постійним симптомом лептоспірозу, особливо викликаного L. іcterohaemorrhagiae [М.А. Андрейчин, Н.А. Васильєва, 2001; A. Covic et al., 2003]. Наростаюча ендогенна інтоксикація, спричинена гострою нирково-печінковою недостатністю (ГНПН), в тому числі зростання рівня аміаку, в сукупності зі значними порушеннями гемостазу зазвичай впливають на тяжкість перебігу та на летальний наслідок на другому тижні хвороби [Ю.А. Барштейн, М.А. Андрейчин, В.В. Кононенко, 2001; В.І. Матяш, 2008]. Існують лише окремі роботи [В.В. Гебеш, В.С. Топольницький та ін., 2000], присвячені проблемі прогнозування розвитку гострої ниркової недостатності (ГНН) та її наслідків, в яких проведений аналіз прогностичних чинників вірогідності розвитку ГНН.

 Немаловажну роль в розвитку патологічного процесу при лептоспірозі відводиться міоглобіну, який з’являється в крові завдяки специфічному рабдоміолізу та приводить до розвитку міоглобінурійної нефропатії [Г.В. Мельник, М.Г. Авдеева, 2005; M. Gasper, 2005]. Залишається не з’ясованим питання визначення ролі специфічного рабдоміомізу в розвитку ендотоксикозу та можливості використання показників креатинфосфокінази (КФК) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) як маркерів рабдоміолізу.

Сучасна комплексна терапія лептоспірозу не завжди забезпечує позитивні результати. Лікування ендогенної інтоксикації, викликаної ГНПН за допомогою екстракорпоральних методів у ряді випадків має протипоказання, потребує спеціального обладнання та має високу вартість, що істотно обмежує їх широке застосування. У зв'язку з цим продовжується пошук нових препаратів і раціональних їх комбінацій, які б дозволили підвищити ефективність, безпечність і доступність терапії ендотоксикозу за рахунок покращення природних шляхів знешкодження та виведення токсичних речових.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України» «Оптимізація інтенсивної терапії хворих з вогнищевими враженнями ЦНС інфекційного ґенезу» (№114, Державний реєстраційний номер № 0107V011484).

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування ендотоксикозу у хворих на лептоспіроз на основі дослідження клініко-патогенетичних проявів, діагностичних та прогностичних ознак захворювання.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити ранні прояви синдрому ендогенної інтоксикації та найбільш інформативні прогностичні чинники розвитку ускладненого перебігу лептоспірозу.

 2. Дослідити роль рабдоміолізу в патогенезі ендотоксикозу, гепаторенальних, серцево-судинних розладів при лептоспірозі, діагностичну цінність КФК та ЛДГ.

3. Встановити клініко-лабораторні прояви ендотоксикозу, роль порушень азотистого обміну, чинники, які суттєво погіршують прогноз захворювання при лептоспірозі з ГНН.

4. Оцінити терапевтичну ефективність застосування глутаргіну та лактулози при ендотоксикозі у хворих на лептоспіроз.

5. Оптимізувати патогенетичну терапію лептоспірозу за рахунок поєднаного застосування глутаргіну та лактулози у хворих на лептоспіроз.

***Об’єкт дослідження*:** хворі на лептоспіроз.

***Предмет дослідження*:** клінічні, гематологічні, лікворологічні, урологічні прояви ендотоксикозу у хворих на лептоспіроз, їх кореляційний взаємозв’язок та методи патогенетичної терапії з застосуванням глутаргіну і лактулози.

***Методи дослідження*:** загальноклінічні, біохімічні, серологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Досліджено нові патогенетичні механізмирозвитку ендотоксикозу при лептоспірозі за рахунок поглибленого вивчення ранніх його проявів, рабдоміолізу, динаміки основних показників азотистого обміну в різних біологічних середовищах організму при ГНН.

 Проведено детальний аналіз основних клінічних проявів та лабораторних, в тому числі інтегральних гематологічних показників ендотоксикозу у хворих на лептоспіроз на першому тижні хвороби. Встановлено наявність зв’язків між інтенсивністю ендотоксикозу на першому тижні захворювання, характером перебігу та наслідком захворювання.

Обґрунтовано прогностичну цінність різних клініко-лабораторних показників у визначенні вірогідності розвитку ГНН, ГНПН, ДВЗ - синдрому та наслідку захворювання.

Вперше вивчено роль рабдоміолізу в патогенезі гепаторенальних та серцево-судинних розладів у хворих на лептоспіроз на основі дослідження активності ЛДГ та КФК. Доведено, що показник активності КФК (загальної фракції) є специфічним маркером рабдоміолізу і встановлено доцільність та оптимальні терміни його визначення у хворих на лептоспіроз.

Показано позитивний ефект глутаргіну та обґрунтовано доцільність застосування лактулози при лікуванні хворих на лептоспіроз.

Проведена клініко-лабораторна оцінка ефективності поєднаного застосування глутаргіну та лактулози в комплексі заходів патогенетичної терапії лептоспірозу.

 **Практичне значення одержаних результатів**. З метою покращення діагностики та прискорення надання допомоги хворим на лептоспіроз, запропонована схема діагностичного обстеження на основі визначення рівня КФК(загальної фракції) і ЛДГ, як патогномонічних ознак на першому тижні захворювання та показників ймовірності виникнення міокардиту.

 Запропоновано методику оцінки ендотоксикозу на першому тижні захворювання на основі аналізу загальноприйнятих клініко-лабораторних показників та інтегральних гематологічних показників інтоксикації. Визначені основні прогностично значущі чинники, що збільшують ризик розвитку поліорганної недостатності, летального наслідку.

Рекомендовано прогностичний критерій ймовірності виникнення ГНПН, який ґрунтується на показниках рівня тромбоцитів та фібриногену на першому тижні захворювання.

Доведено, що проведення в перші 3 доби захворювання дезінтоксикаційної терапії поряд з антибактеріальною, попереджує розвиток ГНН у 74,0 % хворих. Визначено, що пізній термін початку антибактеріальної терапії (після 3 доби з моменту захворювання) збільшує вірогідність розвитку ГНН, але суттєво не впливає на ступінь її тяжкості.

Запропоновані та впроваджені в практику оптимальні схеми застосування глутаргіну, лактулози, як окремо, так і в поєднанні при різноманітних клінічних формах лептоспірозу.

**Результати дисертаційної роботи впроваджено** в лікувально-діагностичний процес в інфекційному відділенні Київської міської клінічної лікарні №4; інфекційному відділенні Вишгородської ЦРЛ Київської області; інфекційному відділенні №1, МКЛ №1 м. Вінниці; в діагностичному відділенні КЗ Львівської обласної Ради «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня»; в відділенні інтенсивної терапії та реанімації Хмельницької обласної інфекційної лікарні.

 Результати роботи висвітлено в інформаційному листі «Методика лікування ендотоксикозу у дорослих хворих на лептоспіроз» та 2-х рацпропозиціях «Методика оцінки ендотоксикозу на першому тижні у хворих лептоспірозом», «Методика оцінки ймовірності виникнення міокардиту за інтенсивністю рабдоміолізу у хворих лептоспірозом».

**Особистий внесок здобувача**. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми. Вперше актуалізовані питання щодо можливості діагностики рабдоміолізу у хворих на лептоспіроз, покращення ефективності дезінтоксикаційної терапії ендотоксикозу у хворих на лептоспіроз за рахунок комплексного застосування глутаргіну та лактулози. Автором впроваджено методику визначення рівня сечовини, креатиніну, амонію в лікворі у хворих на лептоспіроз з наявністю менінгеального синдрому. Вперше запроваджено визначення рівня КФК та ЛДГ у хворих на лептоспіроз в клініко-діагностичній лабораторії Київської міської клінічної лікарні №4 та визначено оптимальні терміни його практичного використання. Дисертант приймала участь в лікуванні обстежених хворих в інфекційному відділенні Київської міської клінічної лікарні №4. Автором самостійно виконано обробку результатів дослідження, їх статистичний аналіз. Проведена оцінка ефективності застосування глутаргіну, лактулози як окремо, так і в комплексній терапії при різноманітних клінічних формах лептоспірозу. Автором самостійно написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, проведено впровадження наукових розробок в роботу медичних закладів.

**Апробація результатів дисертації**. Основні теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи були оприлюднені на міжнародному Євро-Азійському конгресі по інфекційним захворюванням та 7-му симпозіумі гепатологів Білорусії (Білорусь, Вітебськ, 2008), науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченій 85-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ (Харків, 2009), науковому симпозіумі «Сучасні аспекти медицини невідкладних станів» (Київ, 2009), науково-практичній конференції і пленумі асоціації інфекціоністів України«Інфекційні хвороби в клінічній та епідеміологічній практиці» (Львів, 2009).Дисертаційну роботу було апробованона засіданні апробаційної ради ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського» АМН України з попереднього розгляду дисертацій, протокол № 43 від 30.06.2009 року.

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 11 робіт, з них 5 − статті у наукових фахових виданнях, затверджених переліком ВАК України, 4 − тези в матеріалах науково-практичних конференцій, 1 − інформаційний лист.

**Обсяг і структура дисертації**. Робота викладена за загальноприйнятою формою на 148 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, двох розділів особистих досліджень, аналізу отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 249 джерел (163 – кирилицею, 86 – латиницею). Дисертація ілюстрована 31 таблицею, 16 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи.** Відповідно до завдань дослідження обстежено 139 хворих на лептоспіроз, які знаходились на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні та відділенні інтенсивної терапії для інфекційних хворих Київської міської клінічної лікарні №4 в період з 2005 по 2008 роки. З них 123 (88,5 %) чоловіки, 16 (11,5 %) − жінки. Середній вік обстежених становив 43,6±13,7 роки. Важкий перебіг спостерігався у 87 (62,6 %) хворих, явища ГНН – у 82 (59,0 %), ІТШ 1-го – 3-го ступеня у 39 (28,1 %), менінгіт − у 9 (6,5 %) хворих. Інфекційно-токсичний міокардит діагностовано у 78 (56,2 %) пацієнтів. Прояви ДВЗ- синдрому зафіксовано у 75 (54,0 %) хворих. В 19 (13,7 %) випадках захворювання закінчилось летально. Середній термін хвороби до надходження у інфекційне відділення становив 5,8 ± 0,2 діб. На 1-у – 3-у добу захворювання госпіталізовано 27 (19,4 %) обстежених. У 98 (70,5 %) пацієнтів захворювання було визвано L. icterohaemorragiae, у 9 (6,5 %) − L. canicola, у 7 (5,0 %) – L. grippotyрhosa, у 5 (3,6 %) – L. рomonа. Поодинокі випадки були викликані представниками двох серогруп разом. У 9 (6,5 %) хворих діагноз було встановлено на основі епіданамнезу, клініко-лабораторних та патологоанатомічних даних.

Стартова антибактерійна терапія у 119 (85,6 %) хворих проводилась цефалоспоринами 1-го – 3-го покоління, з них у 94 (67,6 %) випадках – цефтриаксоном. Всім хворим з першої доби лікування призначалась базисна терапія, яка включала інфузію кристалоїдних розчинів (5 % розчин глюкози, ізотонічний розчин NaCl, розчин «Рінгера», «Трисіль»), колоїдних розчинів (реосорбілакт), з включенням глюкокортикостероїдів, інгібіторів протеолітичних ферментів та симптоматична терапія.

Ранні клініко-гематологічні прояви синдрому ендогенної інтоксикації (1-а – 6-а доба захворювання), їх прогностичне значення вивчались у 139 хворих, серед яких були виділені підгрупи видужалих (120 спостережень) та померлих (19 спостережень).

Прояви рабдоміолізу досліджувались у 68 хворих, з них − 44 з різними клінічними формами лептоспірозу. Контрольну групу склали 24 хворих, яким при госпіталізації встановлено попередньо лептоспіроз, виключений при подальшому обстеженні. Серед них – 13 (54,2 %) хворих на гостру респіраторну вірусну інфекцію, 6 (25,0 %) – на гострий вірусний гепатит, 5 (20,8 %) − на гострий пієлонефрит. Критеріями включення до контрольної підгрупи, окрім попередньо встановленого діагнозу «лептоспіроз», були наступні: гострий початок хвороби, лихоманка (температура тіла вище 38,0◦С), наявність міалгій, інтоксикаційного синдрому.

 Показники ендотоксикозу, обумовлені ГНН, вивчались у 97 хворих на лептоспіроз з явищами ГНН, з яких 36 (37,1 %) пацієнтів з ГНН 1-го ступеню (підвищення рівня креатиніну в плазмі крові в 2 − 3 рази); 27 (27,8 %) − з ГНН 2-го ступеню (підвищення рівня креатиніну в плазмі крові в 4 − 5 разів); 34 (35,1 %) − з ГНН 3-го ступеню (підвищення рівня креатиніну в плазмі крові більше чим в 5 разів), (Н.А. Волошина, 2008).

При встановленні діагнозу використовувались анамнестичні дані, дані об’єктивного обстеження за загальновизнаними методиками, результати комплексу лабораторних (загальноклінічних, біохімічних, серологічних), морфологічних та інструментальних досліджень.

Діагноз лептоспірозу підтверджувався серологічно за допомогою реакції мікроаглютинації лізису (РМАЛ) з використанням діагностичного набору лептоспір, проведених на базі лабораторії особливо небезпечних інфекцій Київської міської СЕС*.* Позитивним вважали титр антитіл 1:100, з обов’язковим зростанням в динаміці в сироватці, взятій через 7 − 10 днів.

Лабораторні показники досліджували на момент надходження хворого на лікування і в подальшому контролювали не менш як 1 − 2 рази на добу в відділенні інтенсивної терапії та один раз в 3 − 4 доби в інфекційному відділенні.

Прояви інтоксикаційного синдрому на різних стадіях захворювання визначали на основі даних анамнезу, суб’єктивних та об’єктивних даних (інтенсивності та тривалості лихоманки, наявності нудоти, блювоти, діареї, головного болю, міалгій). Поряд з загальноприйнятими лабораторними показниками, визначали лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа (ЛІІ), індекс ядерного зсуву (ІЯЗ) лейкоцитів, які обчислювали на підставі показників периферійної крові (Чистякова Г.Н. та спів., 2005). Визначали шоковий індекс (ШІ), середній артеріальний тиск (САТ), використовуючи математичні формули (Чаленко В.В.,1998).

 Для діагностики рабдоміолізу досліджували в крові показники рівня ЛДГ та КФК (загальної фракції) кінетичним UV- тестом, згідно встановлених методик за допомогою біохімічного аналізатору «Еos–bravo» в клініко-діагностичній лабораторії Київської міської клінічної лікарні №4 та в медичній лабораторії «Сінево»за допомогою біохімічного аналізатору «HITACHI» (Свідоцтво про акредитацію №ПТ-0208/07 від 17.07.2007, ліцензія АВ №333001 від 30.03.07). Підвищеним вважали рівні активносі КФК (загальної фракції) понад 175,0 Од/л − у чоловіків, понад 140 Од/л – у жінок. Рівні ЛДГ більше 225,0 Од/л вважали підвищеними.

 У хворих з проявами ендотоксикозу, обумовленого ГНН визначали показники азотистого обміну (сечовину, креатинін, амоній) в крові та в лікворі, показники сечовини та креатиніну в сечі. Дослідження показників сечовини та креатиніну здійснювали ферментативним кінетичним методом за допомогою біохімічного аналізатору «Еos–bravo», згідно встановлених методик в клініко-діагностичній лабораторії Київської міської клінічної лікарні №4. Визначення показників рівня амонію в крові та лікворі проводили в лабораторії «Діла» (Свідоцтво про акредитацію №ПТ-0281/03 від 14.03.03р., ліцензія АВ №367206 від 03.08.07р.) ферментативним кінетичним методом, за допомогою біохімічного аналізатору «HITACHI».

Залежно від проведеного лікування 123 хворих на лептоспіроз розподілено на 4-и групи. За віком, статтю, тяжкістю перебігу захворювання, етіологічним чинником, стартовим антибактеріальним препаратом групи були репрезантивними, що дозволило об’єктивно оцінити ефективність терапії глутаргіном, лактулозою та їх поєднаного застосування.

 Основну групу склали 30 хворих, яким паралельно з базисною терапією призначалось комплексне лікування лактулозою по 30,0 мл тричі на добу протягом 14-ти днів та глутаргіном (по 10 мл 40 % розчину внутрішньовенно 1 раз на добу на протязі 10-ти днів, потім по 0,5 г тричі на день, всередину, протягом 20-ти днів).

У 28 хворих (1-а група порівняння), паралельно з базисною терапією, призначався глутаргін по10 мл 40 % розчину внутрішньовенно 1 раз на добу протягом 10-ти днів, потім по 0,5 г тричі на день протягом 20-ти днів.

 У 25 хворих (2-а група порівняння), паралельно з базисною терапією призначалась лактулоза по 30,0 мл тричі на добу протягом 14-ти днів.

Контрольну групу склали 40 хворих на лептоспіроз, які отримували тільки базисну терапію. Ефективність проведеної терапії оцінювали на підставі вивчення динаміки клінічних проявів та лабораторних показників ендотоксикозу на 6-у – 7-у та 13-у – 14-у добу від початку лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики на персональному комп’ютері в рамках статистичного пакету програми «Statistica 6.0 for Windows». [О.П. Мінцер і співавт., 2003; О. Ю. Реброва, 2006]. З метою перевірки статистичних гіпотез використовували параметричні та непараметричні методи – t-критерій та критерій Манна-Уітні, Уілксона, критерій Пірсона χ2. Одночасний аналіз взаємозв'язку двох ознак оцінювали шляхом кореляційного аналізу за Спірменом. Статистично значущими вважали дані з рівнем вірогідності Р<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення**

**Ранні клініко-лабораторні прояви синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на лептоспіроз.** Аналізуючи особливості ендотоксикозу на першому тижні захворювання, слід зазначити, що клінічні прояви ендотоксемії спостерігались вже з перших годин захворювання, невпинно прогресували. Типова клінічна картина була представлена гострим початком захворювання у 134 (96,5 %) хворих, остудою та підвищенням температури тіла в першу добу вище 39,0◦С у 122 (87,8 %) випадках. Інтенсивні міалгії в 1-у – 3-у добу захворювання спостерігались у 99 (71,2 %) пацієнтів, при цьому у 60 (43,2 %) були болі в литкових м’язах, у 44 (31,6 %) − артралгії, головний біль − у 40 (28,8 %). Диспепсичні розлади в вигляді анорексії спостерігались у 95 (68,3%) випадках, нудоти – у 46 (33,1 %), блювоти − у 33 (23,7%), діареї – у 28 (20,1 %) пацієнтів. На 4-у – 6-у добу хвороби клінічні прояви інтоксикаційного синдрому були максимально вираженими. Міалгії спостерігались у 96 (69,1 %) пацієнтів, біль в литкових м’язах − у 61 (43,8 %), артралгії − у 14 (10,1%), головний біль − 45 (32,4 %), нудота – у 53 (38,1 %), блювота – у 36 (25,9 %), анорексія – у 98 (70,5 %), діарея – у 30 (21,6 %).

Початкові прояви розладу гемодинаміки спостерігались вже в перші 3-и доби захворювання. ІТШ діагностовано у 3 (12,5 %) з 24 хворих , госпіталізованих в цей період. Тахікардія спостерігалась у 20 (83,3%) хворих, САТ становив 88,1 ± 2,4 мм.рт.ст, пульс − 94,2 ± 2,63 уд. в хв., ШІ − 0,81 ± 0,06 ум.од. Максимального розвитку порушення гемодинаміки сягали на 4-ий – 6-ий день хвороби. ІТШ 1-го ступеня зафіксовано у 12 (12,9 %) з 93 госпіталізованих в цей період хворих, ІТШ 2-го ступеня –у 12 (12,9%), ІТШ 3-го ступеня – у 2 (2,2 %) пацієнтів. Тахікардія спостерігалась у 77 (83,2 %) хворих, САТ становив 82,5±2,6 мм. рт. ст, ШІ − 0,88 ± 0,07 ум. од.

Клінічні прояви ендотоксикозу корелювали з інтенсивністю змін гемограми та інтегральних показників інтоксикації, які збільшувались з 1-ої – 3-ої доби захворювання. Збільшення кількості лейкоцитів в перші три доби захворювання зареєстровано у 14 випадках (63,6 %), у 4(18,2 %) був значно виражений лейкоцитоз (>12,0∙109/л), лейкопенія зафіксована лише в 1 (4,5 %) випадку. Спостерігалось підвищення кількості паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів (13,9±2,7 %), ЛІІ (5,17 ± 0,91ум.од), ІЯЗ (0,21 ± 0,03ум.од).

 Максимального розвитку зміни гемограми та інтегральні показники ендотоксемії досягали на 4-у – 6-у добу (р<0,01). Лейкоцитоз зафіксовано у 61 (76,5 %) хворого, лейкопенію − в 1 (1,23 %), ТЗН − в 19 (23,5 %) випадках. Середня кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів в формулі крові становила 21,8 ± 2,8%, ЛІІ − 8,5 ± 0,5 ум.од., ІЯЗ − 0,40 ± 0,07 ум.од.

Розвиток інтенсивного ендотоксикозу на 4-у – 6-у добу захворювання був прогностично несприятливим чинником (р<0,05) щодо ризику виникнення летальних наслідків, що підтверджувалось високими показниками ЛІІ (15,9±1,3 ум.од), лейкоцитів (11,64±0,42 ∙109/л), ІЯЗ (0,57±0,09 ум.од), шокового індексу (1,24±0,04 ум. од.), наявністю ТЗН у 52,6 % випадках, значним зниження кількості тромбоцитів (77,5±14,3 ∙ 109 /л), розвитком ІТШ у 52,6 % хворих в групі з летальним наслідком захворювання. Показники ендотоксикозу на 4-6 добу хвороби серед видужалих та померлих представлено в табл.1.

Таблиця1

**Показники ендотоксикозу на 4-6 добу хвороби серед видужалих (1 група) та померлих(2 група) хворих на лептоспіроз (М±m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники, одиниці виміру | Групи хворих | Р |
| 1 групаn=120 | 2групаn=19 |
| Лейкоцити, ∙109/л | 9,6±0,8 | 11,6±0,4 | 0,02 |
| Паличкоядерні нейтрофіли, (%) | 20,6±2,2 | 29,7±2,4 | 0,04 |
| ЛІІ, ум.од. | 7,4±1,4 | 15,9±1,3 | <0,001 |
| ІЯЗ, ум.од. | 0,37±0,8 | 0,57±0,09 | 0,01 |
| Тромбоцити, ∙109 /л | 141,2±12 | 77,5±14,3 | 0,003 |
| Фібриноген, г/л | 6,3±0,27 | 8,9±0,3 | <0,001 |
| С АТ, мм рт.ст | 91,6±1,7 | 78,8±2,6 | 0,001 |
| Шоковий індекс, ум.од. | 0,86±0,7 | 1,24±0,04 | <0,001 |

Примітка. Р – вірогідність розбіжностей показників між групами хворих.

Виявлено пряму кореляційну залежність між величиною ЛІІ на 4-у – 6-у добу хвороби та наявністю нирково-печінкової недостатності на другому тижні хвороби (коефіцієнт кореляції r=0,53, при р<0,05). Частоту розвитку проявів поліорганної недостатності (ПОН) залежно від значення ЛІІ представлено в табл.2.

 Таблиця 2

**Частота розвитку ПОН в залежності від значення ЛІІ на 4-6 добу хвороби (n%)**

|  |  |
| --- | --- |
| Прояви ПОН | Групи хворих  |
| 1 групаn=17 | 2 групаn=23 | 3 групаn=35 |
| ГНПН n(%) | 3 (17,6) | 13 (56,5)\* | 29 (82,9)\* |
| ГНПН+пневмонія n(%) | 1 (5,9) | 3 (13,0)\*\* | 14 (40,0)\*\* |
| ГНПН+пневмонія+менінгіт n(%) | Не зафіксовано | 1 (4,4) | 3 (8,6) |

Примітка. Вірогідність різниці показників стосовно попередньої групи:

\*-р<0,05, \*\*-p<0,01

Частка хворих з ГНПН в групі хворих з величиною ЛІІ в межах фізіологічної норми (1 група: ЛІІ− 0,5-2,0 ум.од ) була достовірно меншою, ніж при помірному підвищення ЛІІ (2 група: ЛІІ − 2,1-7,0ум.од) та становила 3 (17,6 %) проти 13 (56,5 %) відповідно (р= 0,02). При значному підвищенні величини ЛІІ (3 група: ЛІІ >7,1ум.од ), ймовірність розвитку важкого перебігу з формуванням ГНПН, пневмонії, ДВЗ-синдрому була достовірно вищою (p<0,05) порівняно з 2 групою: явища ГНПН на другому тижні захворювання спостерігались у 29 (82,9 %), ГНПН та пневмонія –у 14 (40,0 %), розвиток ДВЗ-синдрому – у 28 (80,0 %) випадках.

Встановлено, що існують корелятивні зв’язки показників тромбоцитів та фібриногену з показниками ГНПН. Коефіцієнт кореляції між рівнем тромбоцитів на 4-у −6-у добу хвороби та рівнем сечовини склав r= **−** 0,53, рівнем креатиніну − r = − 0,41, рівнем білірубіну r = −0,54( при р<0,05). На 7-у – 9-у добу взаємозв’язок був більш потужним. Коефіцієнт кореляції тромбоцитів з показником сечовини становив r =− 0,61; з креатиніном − r = − 0,58; рівнем білірубіну − r= − 0,59 (р<0,05). Корелятивний зв’язок між показниками фібриногену на 7-у− 9-у добу хвороби та сечовини був на рівні r = 0,55; з показником креатиніну − r = 0,47, білірубіну − r=0,39, (р<0,05). Корелятивного зв’язку між ПТІ та показниками ГНПН не отримано.

Таким чином, розвиток інтенсивного ендотоксикозу на першому тижні захворювання є одним з вирішальних факторів ризику важкого перебігу захворювання з формуванням ГНПН та летального наслідку. Це обумовлює необхідність термінової госпіталізації та проведення комплексної, в тому числі дезінтоксикаційної терапії всім хворим на лептоспіроз першої доби хвороби.

 **Патогенетична роль рабдоміолізу в розвитку ендогенної інтоксикації у хворих на лептоспіроз.** Досліджено динаміку активності ЛДГ та КФК(загальної фракції) в крові у 44 хворих на лептоспіроз та 24 хворих з контрольної групи. Отримано статистично достовірну різницю (р<0,001) рівню ЛДГ та КФК(загальної фракції) в досліджуваній групі порівняно з контрольною групою та показниками фізіологічної норми. Показники ЛДГ та КФК(загальної фракції) представлено на рис.1.

Рисунок 1. Середні показники активності ЛДГ та КФК у хворих на лептоспіроз та в контрольній групі.

Рівень КФК(загальної фракції) в групі хворих на лептоспіроз в 6,7 перевищував показник фізіологічної норми та в 6,3 разів показник в контрольній групі (1164,5±127,5 Од/л проти 185,8±18,8 Од/л ). Активність ЛДГ в досліджуваній групі була вищою в 4,0 рази, порівняно з показником фізіологічної норми та в 3,4 рази вищою порівняно з групою контролю (901,4± 96,3 Од/л проти 264,8±29,3 Од/л).

Результати дослідження показали, максимальні рівні ЛДГ та КФК спостерігались на першому тижні захворювання та становили відповідно 935,7±94,7 Од/л та 1394,8±106,8 Од/л. Динаміка показників активності ЛДГ та КФК у хворих на лептоспіроз представлена на рис.2.

Рисунок 2. Динаміка показників активності ЛДГ та КФК у хворих на лептоспіроз.

 Активність ЛДГ та КФК(загальної фракції) залишались на доволі високому рівні на 7-9 добу хвороби (927,6±90,3 Од/л та 1097,5±98,6 Од/л відповідно). Показник КФК(загальної фракції) був більш інформативним і в 3,5 рази перевищував референтне значення на 10-у – 15-у добу захворювання. Отримані дані співпадали з динамікою клінічних та лабораторних критеріїв ендотоксикозу, зокрема найбільшою інтенсивністю міалгій в початковому періоді захворювання.

За результатами дослідження, показники рівню ЛДГ та КФК корелювали з інтенсивністю болю в м’язах, важкістю захворювання. Отримано статистично значиму різницю (р<0,05) рівню ЛДГ у хворих середньої важкості та важким перебігом (264,8±29,3 Од/л проти 1048,3±74,3 Од/л). Рівень КФК(загальної фракції) у хворих з важким перебігом лептоспірозу в 1,5 рази перевищував аналогічний показник серед хворих середньої важкості (1385,6±69,4 Од/л проти 933,2±41,7 Од/л).

 Встановлено, що хворих на лептоспіроз, ускладнений міокардитом активність КФК (загальної фракції) була в 1,84 рази вищою і становила 1573,5±104,4 Од/л проти 840,3±70,6 Од/л у хворих без міокардиту (p<0,01) та в 9,0 разів перевищувала показник фізіологічної норми. Активність ЛДГ серед хворих з міокардитом була в 1,53 рази вищою в порівнянні з підгрупою хворих без міокардиту (1106,8±85,7 Од/л проти 723,3±61,7Од/л), (р<0,01) та в 4,9 разів перевищувала референтні значення. Значне збільшення показників КФК(загальної фракції) серед хворих з міокардитом можна розцінювати як наявність дегенеративних змін кардіоміоцитів.

Отже підвищення на першому тижні захворювання активності ЛДГ та КФК(загальної фракції) у хворих на лептоспіроз свідчить про наявність рабдоміолізу, що може бути використано в як один із патогноманічних проявів при попередньому встановленні діагнозу. Високі показники активності КФК(загальної фракції) та ЛДГ вказують на розвиток інфекційного міокардиту та важкого перебігу захворювання.

**Клініко-лабораторні особливості ендотоксикозу, обумовленого гострою нирковою недостатністю.** Початкові прояви порушення видільної функції нирок спостерігались вже з перших днів захворювання, проявлялись олігоурією у 46,4 % пацієнтів на 1-у – 3-у добу захворювання та у 73,2 % на 4-у – 6-у добу, з розвитком анурії у 8,2 % випадках.

Показники сечовини та креатиніну в сечі були мінімальними на 4-у – 6-у добу хвороби і становили відповідно 580,5±40,6 ммоль/добу та 13548,3±864,0 мкмоль/добу, а у хворих з олігоанурією вони знижувались до 21,8±2,8 ммоль/добу та 501,0±42,0 мкмоль/добу відповідно, що призводило до зростання рівня сечовини та креатиніну в крові до найбільшого рівня на 7-у – 9-у добу захворювання (21,3±2,8 ммоль/л та 361,5±41,8 мкмоль/л відповідно). Сприятливою прогностичною ознакою щодо початку відновлення клубочкової фільтрації слугувало збільшення в сечі показників сечовини (870,8±55,1 ммоль/добу) та креатиніну (20385,9±1058,2 мкмоль/добу) з 7-ї – 9-ї доби хвороби (р<0,05).

Виявлено, що прояви ендотоксикозу досягали максимального розвитку на олігоуричній та ануричній стадії ГНН. Динаміка основних показників азотистого обмінув біологічних рідинах організму на різних стадіях ГНН у хворих на лептоспіроз представлено в табл.3.

 Таблиця 3.

**Показники азотного обміну в біологічних рідинах організму на різних стадіях ГНН у хворих на лептоспіроз** (**М ±m)**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники,одиниці виміру | Групи хворих залежно від стадії ГНН |
| Олігоанурія n=22 | Відновлення діурезу(1-2доба) n=25 | Поліурія ( 3-6 доба) n=28 | Поліурія (7-12 доба) n=31 |
| Сечовина крові,ммоль/л | 26,9±2,2 | 24,5±2,9 | 20,6±1,8 | 11,7±1,2\* |
| Сечовина сечі,ммоль/добу | 21,8±2,8 | 239,3±24,8\* | 927,2±66,0\* | 656,3±51,2\* |
| Креатинін крові,мкмоль/л | 553,0±34,6 | 480,0±30,3 | 378,7±35,6\* | 177,0±11,7\* |
| Креатинін сечі,мкмоль/добу | 501,0±42,0 | 10220,1±432,3\* | 22288,8±697,3\* | 17687,6±1078,2 |
| Діурез, мл/добу | 225,0±32,8 | 1780,3±79,1\* | 3564,5±231,5\* | 2932,3±324,2 |
| Амоній крові,мкг/дл (n=24) | 166,2±11,4 | 137,6±10,8 | 111,3±6,3\* | 86,6±3,5 |
| Амоній ліквору,мкг/дл (n=13)  | 27,3±0,8 | 22,1±0,4 | 8,2±0,2\* | 5,0±0,2 |
| Сечовина ліквору,ммоль/л (n=13)  | 21,1±1,4 | 18,3±1,8 | 14,6±1,2 | 9,9±1,1\* |
| Креатинін ліквору, мкмоль/л (n=13)  | 276,3±23,2 | 234,0±21,6 | 139,4±11,7\* | 127,2±9,6 |

Примітка. \* р<0,05 − вірогідність різниці показника стосовно попередньої групи.

Концентрація в лікворі сечовини та креатиніну корелювала з аналогічними показниками в крові, була найвищою на стадії олігоурії і становила відповідно 24,1±1,4 ммоль/л та 276,3±23,2 мкмоль/л. На стадії відновлення діурезу рівні сечовини та креатиніну в лікворі залишались високими і становили відповідно 18,3±1,8 ммоль/л та 234,0±21,62 мкмоль/л. Суттєве зниження їх спостерігалось в початковому періоді поліурії: до14,6±1,2 ммоль/л та 139,4±11,7 мкмоль/л відповідно (р<0,05).

Встановлено, що найвищі показники рівня амонію в крові (166,2±11,4 мкг/дл) та в лікворі (24,1±0,8 мкг/дл) спостерігались на олігоануричній стадії та супроводжувались проявами енцефалопатії у 18 (81,8 %) хворих.

На стадії відновлення діурезу рівень амонію в крові становив 137,6±10,8 мкг/дл, в лікворі − 22,1±0,4 мкг/дл, а явища енцефалопатії спостерігались у 12 (48,0%) пацієнтів. Лабораторні показники та клінічні прояви ендотоксикозу корелювали зі ступенем важкості ГНН. Показники ендотоксикозу у хворих з ГНН різного ступеню важкості представлені в табл. 4.

Таблиця 4

**Показники ендотоксикозу у хворих з ГНН різної степені важкості** (**М ±m)**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники,одиниці виміру | Групи хворих  |
| ГНН 1-ї степені, n=36 | ГНН 2- ї степені, n=27 | ГНН 3- ї степені, n=34 |
| Сечовина крові, ммоль/л | 10,7±0,5 | 24,6±1,4\*\*\* | 36,4±2,6\*\*\* |
| Креатинин крові, мкмоль/л | 163,1±13,6 | 348,8±25,6\*\*\* | 684,4±45,4\*\*\* |
| Білірубін загальний, ммоль/л | 101,3±20,8 | 235,7±42,4\*\* | 468,7±61,7\*\* |
| Амоній крові, мкг/дл | 42,2±1,4 | 96,9±3,9\*\*\* | 114,5±8,7\* |
| ЛІІ, ум.од. | 7,3±0,7 | 8,9±2,9\* | 12,6±6,4\*\* |
| ТЗН, n (%) | 3 (8,3) | 9 (33,3)\*\* | 21 (61,8)\* |
| Тромбоцити,∙109 /л | 156,6±20,5 | 90,5±14,5\* | 76,7±11,1 |

Примітка. Вірогідність різниці показників до попередньої групи: \*р<0,05,

\*\* р<0,01, \*\*\*р<0,001; р<0,05 − достовірність різниці всіх показників між групами ГНН 1ст. та ГНН 3 ст.

 У хворих з ГНН 1ст. та 2 ст. важкості отримано достовірну різницю в крові: рівня амонію (42,2±1,4 мкг/дл проти 96,8±3,9 мкг/дл, (р<0,001)); рівня білірубіну (101,3 ±20,7 ммоль/л проти 235,7±42,4 ммоль/л, (р = 0,005)); показника ЛІІ (7,2±0,6 ум.од. проти 8,9±2,8 ум.од, (р = 0,02)); токсигенної зернистості нейтрофілів (8,3 % проти 33,3 %, (р = 0,006)). У хворих з ГНН 3 ст. важкості показники ендотоксикозу були найвищими(р<0,05):рівень амонію крові становив 114,5±8,6 мкг/дл, рівень білірубіну − 468,6±61,7 ммоль/л, показник ЛІІ − 12,5±6,4ум.од., ТЗН − 61,76 %. Клінічні прояви ендотоксикозу корелювали з лабораторними показниками: енцефалопатія серед хворих з ГНН 1 ст. була зафіксована тільки в 1(2,7 %), при ГНН 2 ст. − у 9 (33,3 %) (р<0,01), при ГНН 3ст. − у 23(67,6 %) пацієнтів (р<0,01).

 Прояви ендотоксикозу у хворих на лептоспіроз з ГНН супроводжувались порушеннями системи гемостазу. Спостерігався прямий корелятивний зв’язок (r = 0,67, при р <0,05 ) між ступенем важкості ГНН та наявністю геморагічного діатезу. В підгрупі хворих з ГНН 1ст. геморагічний діатез зафіксовано у 11 (30,5 %), в групі з ГНН 2ст − у 21 (77,7 %), (р=0,005) , у хворих з ГНН 3ст. – у 34 (100,0 %) випадках (р<0,001). Кількість хворих з ШКК була вищою в групі з ГНН 3ст – 11 (32, 4%) проти 3 (11,1 %) в групі з ГНН 2ст.(р = 0,05).

 За результатами дослідження, прогностично значимими показниками ендотоксемії щодо ризику виникнення летального наслідку у хворих з ГНН були показники креатиніну, сечовини, білірубіну, ЛІІ. Це підтверджувалось отриманою достовірно значимою (p<0,001) відмінністю цих показників серед видужалих(78 випадків) та померлих (19 випадків) хворих з ГНН. Найбільшою була різниця рівня креатиніну: 362,7±57,8 мкмоль/л проти 540,3±52,5 мкмоль/л відповідно. Статистично достовірної різниці (р=0,294) рівня амонію в крові в групах «видужалих-померлих» не отримано (відповідно 123,3±6,0 мкг/дл проти 146,1±4,8 мкг/дл).

 У всіх хворих з ГНН спостерігалась гіпохлоремія, в групі померлих вона була більш вираженою: 87,7±1,5 ммоль/л проти 94,8±2,2 ммоль/л серед видужалих. Значна гіпохлоремія (Cl- <97 ммоль/л) спостерігалась у 23 (29,5 %) хворих в групі видужалих і у16 (84,2%) в групі померлих(р<0,001).

 Рівень К+ крові серед пацієнтів з ГНН на стадії поліурії становив відповідно 3,7±0,1 ммоль/л проти 4,4±0,1 ммоль/л серед хворих на лептоспіроз без явищ ГНН (р<0,001). Значна гіпокаліемія (К+<3,0 ммоль/л) була зафіксована у 7 (7,2 %) випадках.

 З метою встановлення чинників, які можуть впливати на ймовірність розвитку у хворих на лептоспіроз ГНН, її важкість та наслідок, проаналізовано терміни початку антибактерійної терапії та етіологічний чинник у 42 хворих на лептоспіроз без явищ ГНН та у 97 хворих з ГНН різного ступеня важкості, з них 19 з летальним наслідком захворювання. Статистично достовірної різниці між групами за досліджуваними показниками не отримано (р>0,05). Середній термін початку антибактерійної терапії у хворих з ГНН − 5,4±0,4 доба хвороби проти 4,2±0,6 доби у хворих без явищ ГНН (р=0,09), в підгрупі видужалих хворих з ГНН − 5,4±0,5 доба проти 5,3±0,4 діб в підгрупі групі померлих (р=0,84). Домінуючим збудником захворювання в групах була L. icterohaemorragiae: у хворих з ГНН − у 71 (71,2 %) випадку, в групі хворих без явищ ГНН – в 27 (64,28 %), (р=0,42).

 Проведення при госпіталізації хворого, поряд з антибактерійною, дезінтоксикаційної терапії зменшувало вірогідність розвитку ГНН, що підтверджувалось отриманою достовірною різницею терміну госпіталізації у хворих на лептоспіроз без явищ ГНН та з ГНН (4,8±0,9 доба проти 6,3 ±0,8 доби, (р=0,02)). У 41 (29,4 %) випадку антибактеріальна терапія була розпочата в перші 3 доби з моменту захворювання: у 24 (58,5 %) з них явища ГНН не розвинулись, ГНН 1 ст. була у 8 (19,5 %), ГНН 2 та 3 ст. − у 9 (21,5%)пацієнтів. Серед 27 (19,4 %) хворих, госпіталізованих в перші 3 доби захворювання ГНН не розвинулась у 20 (74,0 %) випадках. Таким чином початок антибактеріальної терапії в перші 3 доби захворювання попереджував розвиток ГНН у хворих на лептоспіроз у 58,5 % випадків, а госпіталізація хворого та проведення, поряд з антибактеріальною, дезінтоксикаційної терапії, попереджувало розвиток ГНН у 74,0% хворих .

 Отже, ендотоксикоз у хворих на лептоспіроз з ГНН максимально був виражений в період олігоануріі та на стадії відновлення діурезу (7-а – 9-а доба хвороби), супроводжувався значними геморагічними розладами, гіпокаліемією та гіпохлоремією на стадії поліурії, що ускладнювало перебіг захворювання та потребувало диференційованого призначення методів детоксикації.

 **Оцінка ефективності**  **патогенетичної терапії ендотоксикозу у хворих на лептоспіроз.** Позитивний вплив включення до базисної терапії глутаргіну проявлявся покращенням самопочуття хворого, зменшенням проявів інтоксикації. Але терапія глутаргіном на протязі 6-и−7-и діб не була достатньо ефективною. Статистично достовірної різниці з групою контролю лабораторних, в тому числі інтегральних гематологічних показників ендотоксикозу,відносно групи контролю, не отримано (р>0,05): ЛІІ на 6-7 добу лікування становив 1,7±0,4 ум. од проти 2,5±0,5 ум. од, ІЯЗ - 0,16±0,03 ум.од. проти 0,18±0,04 ум.од., кількість лейкоцитів в крові-7,9±0,6∙109/л проти 10,2±1,2∙109/л, загальний білірубін − 80,9±10,0 ммоль/л проти 95,1±9,7 ммоль/л, сечовина крові − 10,7±1,3 ммоль/л проти 10,9±1,7 ммоль/л.

 На 13-14 добу терапії дезінтоксикаційний ефект глутаргіну підтверджувався достовірно нижчими показниками ЛІІ (1,4±0,1 ум.од. проти 2,7±0,6 ум.од. в групі контролю, (р=0,02)) та рівня креатиніну крові (109,9±10,4 мкмоль/л проти 134,1±11,0 мкмоль/л в контрольній групі, (р=0,04)). Клінічний ефект включення глутаргіну в схему лікування проявлявся скороченням, відносно групи контролю, тривалості астенічного синдрому (9,8±1,0 діб проти 18,2±1,8 діб), розладів гемодинаміки (7,1±0,6 діб проти 13,6±1,0 діб), проявів диспепсичного синдрому в вигляді нудоти (6,0±0,8 діб проти 10,8±0,9 діб), (р<0,05).

 При включенні лактулози до базисної терапії, аналогічно глутаргіном, статистично достовірної різниці з групою контролю лабораторних показників ендотоксикозу на 6-7 добу лікування не отримано. Позитивний вплив лактулози на прояви ендотоксемії отримано на 13-14 добу лікування: скорочувалась (p<0,05) тривалість проявів енцефалопатії (3,0±0,2 діб проти 6,4±0,5 діб в контрольній групі) та нудоти (6,2±0,6 діб проти 10,8±0,9 діб в групі контролю), знизились показники ЛІІ в досліджуваній групі (1,6±0,3 ум.од проти 2,7±0,6 ум.од. в групі контролю, (р=0,04)), загальної кількості лейкоцитів (6,7±0,4∙109/л проти 8,0±0,6∙109/л в контрольній групі, (р=0,04)), зменшувались прояви гіперазотемії, що підтверджувалось зниженням (р<0,05), відносно контрольної групи рівней амонію в лікворі (3,6±0,3 мкг/дл проти 5,0±0,4 мкг/дл), креатиніну в крові (110,6±10,4 мкмоль/л проти 134,1±11,0 мкмоль/л), креатиніну в лікворі (101,4± 5,7 мкмоль/л проти 118,1± 6,6 мкмоль/л)*.* Статистично достовірної різниці рівня амонію в крові не отримано (52,8±4,1 мкг/дл проти 61,1±4,7 мкг/дл в контрольній групі, (р=0,09)).

При поєднаному застосуванні глутаргіну та лактулози детоксикаційна ефективність була істотно вищою. На відміну від монотерапії кожним з препаратів, гіпоамоніемічний ефект отримано вже на 6-у−7-у добу лікування (рис.3).

Рисунок.3. Показники амонію в крові та лікворі на 6-7 добу лікування.

Рівень амонію в крові в досліджуваній групі був значно нижчим (64,1±5,4мкг/дл проти 77,5±4,5мкг/дл в контрольній групі( р=0,01)). Особливо важливим було істотне зменшення рівня амонію в лікворі на 6-у−7-у добу терапії (7,5±0,4мкг/дл проти 10,1±1,0 мкг/дл в контрольній групі (р<0,01)).

Під впливом поєднаного застосування глутаргіну та лактулози отримано швидку регресію проявів ендотоксикозу: скорочення тривалості проявів енцефалопатії (3,3±0,3доби проти 6,4±0,5діб в групі контролю (p<0,01)), тривалості астенічного синдрому (10,4±1,9 діб проти 18,2±1,8 діб, (p<0,05)), розладів гемодинаміки (7,0±0,5 діб проти 13,6±1,0діб (p<0,05)), проявів диспепсичного синдрому в вигляді нудоти (6,3±0,7 діб проти 10,8±0,9 діб в групі контролю, p<0,05).

На 13-14 добу лікування з влюченням поєднаного застосування глутаргіну та лактулози спостерігався позитивний терапевтичний ефект, що підтверджувалось достовірним зменшенням, порівняно з групою контролю, рівня в крові та лікворі лабораторних показників ендотоксикозу: ЛІІ(1,6±0,2 ум.од. проти 2,7±0,6 (р=0,03)), загальної кількості лейкоцитів (6,8±0,5∙109/л проти 8,0±0,6∙109/л (р=0,04)), рівня креатиніну крові(112,7±7,1 мкмоль/л проти 134,1±11,0 мкмоль/л (р=0,03)), рівня креатиніну в лікворі (105,7±5,0 мкмоль/л проти 118,1±6,6 мкмоль/л (р< 0,05)).

Отримані результати дозволяють рекомендувати поєднане застосування глутаргіну та препаратів лактулози для патогенетичної терапії ендотоксикозу у хворих на лептоспіроз.

**ВИСНОВКИ**

В дисертації наведено нове вирішення актуальної науково-практичної задачі удосконалення якості діагностики, прогнозування ускладнень та підвищення ефективності патогенетичної терапії ендотоксикозу у хворих лептоспірозом на основі поглибленого вивчення ранніх проявів ендотоксикозу, рабдоміолізу, порушень азотистого обміну, введення в схему лікування поєднаного застосування глутаргіну та лактулози.

1. Інтенсивність ендотоксикозу на першому тижні захворювання у хворих на лептоспіроз, що характеризується високими показниками ЛІІ (15,9±1,3 ум.од.), ІЯЗ (0,57±0,09 ум.од.), фібриногену(8,49±0,31 г/л), ШІ (1,24±0,04 ум.од.), наявністю ТЗН та зменшенням кількості тромбоцитів нижче 70∙109/л на 4- у − 6-у добу захворювання є прогностично несприятливим чинником щодо ризику важкого перебігу хвороби, розвитку ГНПН, летального наслідку та обумовлює явища ІТШ у 28,0 %, ДВЗ-синдрому − у 42,5 % випадків.

2. Рабдоміоліз у хворих на лептоспіроз на першому тижні захворювання супроводжується підвищенням активності КФК (загальної фракції) в 6,9 разів та ЛДГ у 3,4 рази, що є прогностично несприятливими чинниками щодо розвитку інтенсивного ендотоксикозу, ГПНН, лептоспірозного міокардиту.

3. Ендотоксикоз у хворих на лептоспіроз з ГНН проявляється максимальним підвищенням рівня показників азотистого обміну (сечовини, креатиніну, амонію) в лікворі та крові на 7-9 добу захворювання, в період олігоануріі, а також максимальним зниженням показників сечовини сечі (21,8±2,8 ммоль/добу) та креатиніну сечі (501,0±42,0 мкмоль/добу) на стадії олігоануріі. Зростання рівня амонію в крові в період олігоанурії до 166,2±11,4 мкг/дл та в лікворі до 24,1±0,8 мкг/дл супроводжується проявами енцефалопатії у 81,8 % хворих. Ступінь підвищення рівня азотемії корелює з проявами ДВЗ-синдрому (r=0,67) та є прогностично несприятливим чинником щодо виникнення летального наслідку.

4. Застосування глутаргіну на тлі базисної терапії призводить до суттєвого зменшення проявів ендотоксикозу на 13-у − 14-у добу лікування: скорочення тривалості астенічного синдрому на 8,4 діб, головного болю на 4,2 доби, порушень гемодинаміки на 6,5 діб, зменшення рівня креатиніну крові на 57,4 % і показника ЛІІ на 66,1 %.

5. Застосування лактулози на тлі базисної терапії дозволяє скороти тривалість енцефалопатії на 3,4 доби, нудоти на 4,6 доби та зменшення рівнів фібриногену крові на 50,7%, креатиніну крові на 57,3 % та амонію на 87,0 % і креатиніну в лікворі на 42,7 %.

6. Поєднане застосування препаратів глутаргіну та лактулози в терапії ендотоксикозупризводить до регресу ендотоксикозу вже на 6-7 добу лікування: зменшення рівня амонію в крові на 51,2 % та лікворі на 69,8 %, а також, скорочення тривалості енцефалопатії на 3,0 доби та нудоти на 4,5 доби, астенічного синдрому на 7,6 діб, головного болю на 3,7 доби, порушень гемодинаміки на 6,7 діб та зменшення ЛІІ на 80,6 %, рівня загального білірубіну крові на 75,8 %, рівня креатиніну крові на 55,6 %, креатінину ліквору на 47,1 % на 13-14 добу лікування.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для визначення наявності рабдоміолізу хворого з підозрою на лептоспіроз доцільно проводити визначення рівня КФК та ЛДГ, які є найбільш інформативними на першому тижні захворювання.

2. Підвищення активності КФК та ЛДГ в 2,5 рази та більше, при наявності епіданамнезу, гострого початку захворювання, лихоманки, міалгій дозволяє привентивно встановлювати діагноз лептоспіроз та призначати антибактеріальну та дезінтоксикаційну терапію.

3. При високих показниках ЛІІ, ІЯЗ, паличкоядерного зсуву, ШІ, рівня фібриногену а також зменшенні кількості тромбоцитів понад 50% від нижчої референтної величини на 4-у – 6-у добу захворювання госпіталізацію хворого на лептоспіроз доцільно проводити в відділення інтенсивної терапії, в зв’язку з вірогідністю важкого перебігу, виникнення ГНПН та загрозою летального наслідку.

4. Дезінтоксикаційну та антибактеріальну терапію необхідно призначати з першої доби захворювання, що попереджує розвиток гострої ниркової недостатності у 74,0 % хворих на лептоспіроз.

5. В складі патогенетичної терапії доцільно поєднане застосування глутаргіну та лактулози, особливо при наявності протипоказів або відсутності можливості для проведення екстракорпоральної детоксикації.

Препарати лактулози хворим з ознаками ГНН слід призначати з моменту вступу на лікування, особливо на стадії олігоанурії та відновлення діурезу за схемою: 30 мл тричі на добу протягом 14 діб.

6. Препарат глутаргін доцільно призначати з моменту госпіталізації, а при наявності ГНН − на початку стадії поліурії, за схемою: по10 мл 40 % розчину внутрішньовенно 1 раз на добу протягом 10днів, потім по 0,5 г тричі на день протягом 20 днів.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Матяш В. І. Терапевтичні аспекти застосування Глутаргіну / В. І. Матяш, А. М. Печінка,Л. В. Мінова // Сучас. інфекції. – 2007. – № 3. – С. 56–59. *(Дисертантом частково проаналізовано літературу, підготовлено статтю до друку)*

2. Матяш В. І. Патогенетична роль рабдоміолізу при лептоспірозі / В. І. Матяш, Л. В. Мінова / Сучас. інфекції. – 2009. – № 1. – С. 61–64. *(Дисертантом проаналізовано результати дослідження показників креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази у хворих на лептоспіроз, проведено аналіз і статистичну обробку даних, підготовлено матеріал до друку).*

3. Мінова Л. В. Епідеміологічні та клінічні аспекти лептоспірозу в місті Києві в 2003-2007 роках /Л. В. Мінова, М. В. Гришина // Профілакт. Медицина. – 2009. – № 1. – С. 8–11. *(Дисертантом узагальнено характеристику ранніх типових клінічних проявів і лабораторних показників лептоспірозу, проведено статистичну обробку даних,написано та підготовлено статтю до друку).*

4. Мінова Л. В. Ранні клініко-гематологічні прояви синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на лептоспіроз / Л. В. Мінова // Вісн. Вінницьк. Мед. Університету. – 2009. – № 1. – С. 165–169.

5. Мінова Л. В. Роль порушення системи гемостазу в формуванні поліорганної недостатності у хворих на лептоспіроз / Л. В. Мінова, В. І. Матяш // Зб. Наук. Праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2009. – Вип. 18, кн.. 2. – С. 292–297.

6. Минова Л. В. Терапия эндотоксикоза при лептоспирозе / Л. В. Минова, В. И. Матяш // Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы Междунар. Евро-Азиат. Конгресса по инфекционным болезням, 4-6 июня 2008 г. : тез. Докладов. – Витебск, 2008. – С. 228–229. (*Дисертантом узагальнено епідеміологічну характеристику лептоспірозу в Україні, проаналізовано результати досліджень, підготовлено тези до друку)*

7. Клініко-епідеміологічні аспекти лептоспірозу в м. Києві / Л. В. Мінова, Л. П. Марьянова, І. М. Циганок, М. В. Гришина // Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів, 12-13 лютого 2009 р. : матеріали наук.-прак. конференції. – Харків, 2009. – С. 84–87. *(Дисертантом описано ранні прояви ендотоксикозу при лептоспірозі, проведено статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку)*

8. Матяш В. І. Роль рабдоміолізу в патогенезі лептоспірозу / В. І. Матяш, Л. В. Мінова // Інфекційні хвороби в клінічній та епідеміологічній практиці, 21-22 травня 2009 р.: матеріали наук.-прак. конф. і пленуму асоціації інфекціоністів України.– Тернопіль, 2009. – С.129−131. *(Дисертантом проаналізовано результати дослідження показників креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази у хворих на лептоспіроз, проведено аналіз і статистичну обробку даних, підготовлено матеріал до друку)*

9. Минова Л. В. Клинико-патогенетические механизмы острой почечной недостаточности при лептоспирозе / В. Л. Минова, П. В. Чегусов, В. И. Матяш // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009. – № 2: Спецвип. – С. 46–50. *(Дисертантом частково проаналізовано літературу,написано та підготовлено статтю до друку)*

10. Мінова Л. В. Гостра ниркова недостатність при лептоспірозі / *Л. В. Мінова*, П. В. Чегусов, О. В. Куценко // Сучасні аспекти медицини невідкладних станів, 21-22 травня 2009 р. : матеріали наук. симпозіуму. – К., 2009. – С.119–121. *(Дисертантом проаналізовано особливості перебігу ниркової недостатності при лептоспірозі, проведено статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку)*

11. Матяш В.І., Мінова Л.В. «Методика лікування ендотоксикозу у хворих на лептоспіроз». Інформаційний лист №171 – 2009 про нововведення в системі охорони здоров’я. (*Дисертантом проведено аналіз і статистичну обробку даних)*

**АНОТАЦІЯ**

***Мінова Л.В***. **Удосконалення терапії ендотоксикозу у хворих на лептоспіроз. – Рукопис.**

Дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13.- інфекційні хвороби. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України», Київ, 2009.

В дисертації представлені результати дослідження проявів ендотоксикозу. Проведено детальний аналіз основних клінічних проявів та лабораторних, в тому числі інтегральних гематологічних показників ендотоксикозу у хворих на лептоспіроз. Встановлено наявність зв’язків між інтенсивністю ендотоксикозу на першому тижні захворювання, характером перебігу та наслідком захворювання. Наведено прогностичну цінність різних клініко-лабораторних показників у визначенні вірогідності розвитку гострої ниркової недостатності, гострої нирково-печінкової недостатності, ДВЗ - синдрому та наслідку захворювання. Висвітлена роль рабдоміолізу в патогенезі гепаторенальних та серцево-судинних розладів у хворих на лептоспіроз на основі дослідження активності ЛДГ та КФК, обґрунтовано оптимальні терміни їх визначення. Подано результати дослідження ендотоксикозу у хворих з гострою нирковою недостатністю. Вивчено динаміку основних показників азотистого обміну в різних біологічних середовищах організму.Оцінено ефективність поєднаного застосування глутаргіну та лактулози в комплексі заходів патогенетичної терапії лептоспірозу.

***Ключові слова***: лептоспіроз, ендотоксикоз, рабдоміоліз, лактатдегідрогеназа, креатинфосфокіназа, гостра ниркова недостатність, лікування, глутаргін, лактулоза.

**АННОТАЦИЯ**

***Минова Л.В***. **Усовершенствование терапии эндотоксикоза у больных лептоспирозом. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13.- инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского АМН Украины», Киев, 2009.

В диссертации представлены результаты исследования ранних проявлений эндотоксикоза.

Дана оценка клинических проялений и лабораторных, в том числе интегральных гематологических показателей эндогенной интоксикации на первой неделе заболевания, установлено наличие взаимосвязей между интенсивностью эндотоксикоза в этот период, характером течения и исходом заболевания. Отмечено, что клинические проявления эндотоксикоза на первой неделе болезни максимально выражены на 4-6 сутки болезни и сопровождаются изменениями гемограммы, значительным повышением интегральных гематологических показателей эндотоксикоза, нарушениями гемодинамики, развитием инфекционно-токсического шока.

Обосновано прогностическое значение интегральных гематологических показателей эндотоксикоза, показателей гемограммы в оценке риска развития полиорганной недостаточности и летальных исходов заболевания. Выявлено наличие коррелятивных связей между уровнем тромбоцитов и фибриногена на первой неделе заболевания с показателями мочевины, креатинина, билирубина на второй неделе болезни.

Изучена роль рабдомиолиза в патогенезе лептоспироза. Установлено диагностическую роль показателей активности креатинфосфокиназы (общей фракции) и лактатдегидрогеназы как маркеров рабдомиолиза у больных лептоспирозом, изучена их динамика, взаимосвязь с тяжестью течения заболевания. Обосновано возможность использования показателя активности креатинфосфокиназы (общей фракции) в качестве предиктора риска развития миокардита у больных лептоспирозом.

Представлена характеристика проявлений эндотоксикоза у больных с острой почечной недостаточностью. Установлено, что динамика уровня аммония, мочевины, креатинина в ликворе аналогична их динамике в плазме, а наивысшие уровни зафиксированы на стадиях олигоанурии и восстановления диуреза, что клинически проявлялось большим количеством больных с энцефалопатией в этот период болезни. Дана оценка основным показателям эндотоксикоза в зависимости от степени тяжести острой печеночной недостаточности. На основании анализа этиологической структуры, сроков начала антибактериальной терапии и ее адекватности, сроков госпитализации и проведения дезинтоксикации, интегральных гематологических показателей на первой неделе заболевания, определены факторы, которые определяют вероятность развития острой почечной недостаточности при лептоспирозе. Акцентировано внимание на определяющую роль интенсивности азотемии, прямо коррелирующей со степенью выраженности геморрагических нарушений на тяжесть течения и исход заболевания.

Проведена оценка терапевтической эффективности и влияния на показатели эндотоксикоза глутаргина и лактулозы, применяемых сочетанно и отдельно в составе комплексной терапии больных лептоспирозом. Обосновано, что сочетанное применение глутаргина и лактулозы ускоряет регресс проявлений эндотоксикоза.

***Ключевые слова***: лептоспироз, эндотоксикоз, рабдомиолиз, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, острая почечная недостаточность, глутаргин, лактулоза.

**ANNOTATION**

**Minova l.V. Improvement of therapy of** [**endotoxicosis**](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=3915008_1_2) **for leptospirosis patients. − Manuscript.**

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences, specialty 14.01.13 – infectious diseases – SE «Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevsky, AMS of Ukraine», Kyiv 2009.

There are presented [findings of investigation](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=1148604_1_2) of [pathogenesis](../../../../Documents%20and%20Settings/it/Local%20Settings/Temp/Word_8) [endotoxicosis](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=3915008_1_2) on the first week of disease in dissertation.

The detailed analysis of the basic clinical [appearance](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=317663_1_2)s and laboratory, including integrated [hematological](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=295415_1_2) indicants of [endotoxicosis](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=3915008_1_2) for leptospirosis patients is carried out.

Presence of communications between intensity [endotoxicosis](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=3915008_1_2) on the first week of disease, character of [course of a disease](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=2927941_1_2) and a disease consequence is fixed. The [prognostic value](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=366553_1_2) different clinical-laboratory indicants in definition of reliability of development acute renal failure, thrombogemolasis syndrome and a lethal consequence of disease was identified. The role [rhabdomyolysis](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=4076199_1_2) in [pathogenesis](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=299289_1_2) [hepatorenal](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=2588680_1_2) and cardiovascular disorders of leptospirosis patients on the basis of investigation of activity lactatdehydrogenase and creatine kinase was [display](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=330367_1_2)ed. The optimum terms of their definition at leptospirosis patients is detected. The [findings of investigation](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=1148604_1_2) of [endotoxicosis](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=3915008_1_2) at patients with acute renal failure are submitted. Dynamics of the basic indicants of a nitrogenous exchange in different biological environments of an organism is leaned. Efficiency of the connected application glutargin and lactulose in a complex of actions of pathogenetic therapy leptospirosis is estimated.

***Keywords*:** leptospirosis, [endotoxicosis](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=3915008_1_2), [rhabdomyolysis](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=4076199_1_2), creatine kinase, lactatdehydrogenase, acute renal failure, treatment, glutargin, lactulose.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГНН - гостра ниркова недостатність

ГНПН - гостра печінкова недостатність

ДВЗ - диссимінованого внутрішньосудинного згортання синдром.

ІТШ - інфекційно-токсичний шок

ІЯЗ - індекс ядерного зсуву лейкоцитів

ЛІІ - лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфу

ЛДГ - лактатдегідрогеназа

КФК - креатинфосфокіназа

ПОН - поліорганна недостатність

РМАЛ - реакція мікроаглютинації лізису

САТ - середній артеріальний тиск

СЕІ - синдром ендогенної інтоксикації

ССЗВ - синдром системної запальної відповіді

ТЗН - токсигенна зернистість 100% нейтрофілів

ШІ - шоковий індекс

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>