### Клинико-биохомические критерии тяжести течения и прогнозирования лептоспироза

**Актуальность темы.** Среди зоонозных заболеваний наибольшее значение имеет лептоспироз, что связано с широким его распространением во многих странах мира, увеличением практически повсеместно числа тяжелых форм болезни, нередко с летальным исходом (Пупкевич-Диамант Я.С., 1990; Антонов В.С и др., 1993; Стоянова Н.А., 1995; Bedernjak J„ 1994; Morshed M.G., Konishi H. et al., 1994).

Синдром эндогенной интоксикации (ЭИ), выраженность которого определяет тяжесть и прогноз заболевания, имеет сложный патогенез при лептоспирозе и связан как с действием экзо- и эндотоксинов лептоспир и продуктов их распада (Семенович В.И., 1986; De-Souza L., Koury M.C., 1992), так и с вторичными метаболическими нарушениями в организме вследствие поражения жизненно важных органов- печени, почек, нервной системы, легких, что приводит к функциональной недостаточности систем детоксикации.

Одним из маркеров эндогенной интоксикации является уровень веществ средней и низкой массы (ВСНМ). По современным представлениям (Симбирцев С.А., Беляков Н.А., 1994; Малахова М.Я., 1994) уровень ВСНМ, определяемый в различных биологических жидкостях организма, отражает выраженность интоксикации и позволяет определить ее стадию.

Убедительно доказана роль процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии деструктивных процессов в различных органах и тканях (Владимиров Ю.А., 1987; Давиденкова Е.Ф. и др., 1992; Halliwell В., Chirico S., 1993; Kozar R.A. et al., 1994).

Характер изменения процессов липопероксидации и лабораторных показателей ЭИ при лептоспирозе изучен недостаточно, вместе с тем уточнение этих сторон патогенеза может быть основой совершенствования контроля за течением заболевания и повышения эффективности терапии,что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

**Цель исследования:** Оценить характер изменения показателей эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов мембран при различных формах лептоспироза и разработать на этой основе критерии оценки тяжести и прогноза заболевания.

**Задачи исследования:**

1. Изучить динамику уровня веществ средней и низкой массы и олигопептидов плазмы крови, эритроцитов, мочи при различных формах лептоспироза и оценить их клиническое значение.

2. Определить соотношение показателей ВСНМ в различных средах в динамике лептоспироза, оценить прогностическое и диагностическое значение интегральных показателей эндогенной интоксикации (индекс интоксикации, индекс интоксикации плазмы, эритроцитов).

3. Изучить состояние процессов ПОЛ у больных желтушными формами лепгоспироза по уровню МДА и ДК плазмы крови, а также по способности липидной фракции плазмы к индуцированному окислению в динамике заболевания и оценить их диагностическое и прогностическое значение.

**Основные положения, выносимые на защиту.** Интоксикация является обязательным клиническим синдромом лептоспироза. Обсуждается положение о том, что наиболее тяжелые его проявления отличают осложненные формы заболевания, что связано с вторичными метаболическими нарушениями. Лабораторные показатели ЭИ объективно отражают ее тяжесть при лептоспирозе и могут быть использованы в качестве критерия оценки интоксикационного синдрома, степени поражения почек и прогноза течения заболевания.

Выдвигается положение о закономерном усилении перекисного окисления липидов мембран и уменьшении антиокислительной активности плазмы крови у больных желтушной формой лептоспироза, соответствующее периоду заболевания. Наиболее существенный дисбаланс процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты выявлен при осложненных формах лептоспироза, что обосновывает положение о его значении в патогенезе полиорганных нарушений.

**Научная новизна** работы. Впервые выявлены закономерности изменения уровня токсических метаболитов средней и низкой молекулярной массы в плазме, эритроцитах и моче в динамике лептоспироза. Наиболее информативными показателями, отражающими тяжесть течения заболевания и его осложнений является уровень ВСНМ плазмы и мочи.

Получены новые данные об усилении процессов ПОЛ при лептоспирозе, причем степень повышения в крови уровня его продуктов зависит от наличия осложнений, приводящих к полиорганной недостаточности. Впервые установлено снижение способности липидных фракций крови к индуцированному окислению тем больше, чем тяжелее течение заболевания. Максимальное уменьшение антиокислительной активности плазмы отличает лептоспироз с тяжелыми осложнениями, что имеет патогенетическое значение.

**Практическая ценность работы.** Установленные закономерности изменения уровня веществ средней и низкой молекулярной массы в плазме крови, эритроцитах и моче, соответствующие тяжести течения, периоду заболевания и наличию осложнений при лептоспирозе определяют их диагностическое и прогностическое значение. Наиболее информативными являются уровень ВСНМ ПЛ , ВСНМ М , ОП М , ИИ ПЛ , ВСНМ ПЛ /ВСНМ ЭР .

Существенные различия показателей ПОЛ и антиокислительной активности плазмы у больных осложненными и неосложненными формами лептоспироза обосновывают использование этих показателей для прогнозирования тяжести течения заболевания.

**Апробация работы.** Основные положения работы доложены на юбилейной научно-практической конференции, посвященной 70-летию института им. Пастера "Актуальные проблемы инфекционной патологии" (СПб, 1993), международной конференции по нефрологии "Клиническая морфология в нефрологии" (СПб, 1994), заседании Санкт-Петербургского отделения Всероссийского научного общества инфекционистов (1994).

По теме диссертации опубликовано 5 работ.

**Пути реализации работы.** Результаты исследования внедрены в практику работы городской инфекционной больницы N 30 им *.* С.П.Боткина и поликлиники N 31 г.Санкт-Петербурга, а также в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 180 страницах машинописи, из них 144 страница основного текста, содержит 32 таблицы и 9 рисунков, снабжена указателем литературы, включающем 155 отечественных и 137 иностранных источников.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Под наблюдением находились 128 больных лептоспирозом: 78 мужчин и 50 женщин. Возраст обследованных колебался от 15 до 69 лет. Безжелтушные формы лептоспироза наблюдались у 47 больных, желтушные у 81 больного. Легкая форма заболевания была диагностирована у 3 больных, среднетяжелая - у 61, тяжелая - у 64 больных. Диагноз лептоспироза был подтвержден у всех обследованных больных серологически или бактериологически.

В 64 случаях (50%) инфекция была вызвана лептоспирой Icterohaemorrhagiae, у 53 больных (41,4%) - L.Canicola, у 7(5,5%) -L.Grippotyphosa, у 3(2,3%) - L.Pomona и в одном случае - L.Tarassovi.

Всем больным проводились общепринятые лабораторные методы обследования. У 62 больных различными формами лептоспироза в динамике заболевания изучали показатели эндогенной интоксикации (ЭИ) - вещества средней и низкой массы плазмы крови (ВСНМ ПЛ ), эритроцитов (BCHM ЭР ), мочи (ВСНМ М ) по методу Н.И. Габриэлян в модификации М.Я.Малаховой (1994). Одновременно определяли олигопептиды (Lowry Q., 1951) в плазме крови (ОП ПЛ ), в смывах с мембран эритроцитов (ОП ЭР ), в моче (ОП М ). Введены показатели, отражающие степень выраженности интоксикации - индекс интоксикации плазмы (ИИ ПЛ ) и индекс интоксикации эритроцитов (ИИ ЭР ), рассчитьваемые как произведение концентрации ВСНМ и ОП в данных средах, и общий ИИ, получаемый при суммировании ИИ ПЛ и ИИ ЭР (ИИ=ИИ ПЛ ±ИИ ЭР ) (усл.ед.).

Состояние процессов перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ) у 39 больных желтушными формами лептоспироза оценивали по уровню диеновых конъюгатов (ДК) (метод Гаврилова В.Б. и Мишкорудной М.И., 1983) и малонового диальдегида (МДА) методом K.Saton в модификации С.Г.Конюховой и соавт. (1989). Общую антиокислительную активность плазмы крови (АОАК) оценивали по способности липидных ее фракций к индуцированному окислению. Показатель отражал прирост уровня МДА после активации плазмы крови in vitro ионами Fe +2 в присутствии хаотропного агента KMnO 4 в сравнении с исходными данными (акт. МДА/МДА) (Донченко Е.В. и др.,1991).

Клинико-биохимическое обследование больных проводили дважды в периоды разгара заболевания и ранней реконвалесценции. Полученные данные сопоставляли с результатами обследования 30 здоровых доноров и подвергали вариационно-статистической обработке в соответствии с общепринятыми методами.

**РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

У больных безжелтушными формами лептоспироза в период разгара заболевания выявлено увеличение по сравнению с нормой уровня ВСНМ ПЛ в 1,5-1,8 раза (16,22±0,97 усл.ед. и 10,1±2,1 усл.ед. соответственно, р<0,01), уровня ОП ЭР в 1,2-1,3 раза (22,62±1,7 мг/дч и 17,8±1,3 мг/дл соответственно, р<0,05). и уровня ОП М в 1,6 -1,8 раза (192,5±6,48 мг/дл и 117,8±12,0 мг/дл соответственно, р<0,01). У части больных ведущим клиническим синдромом был лептоспирозный менингит, что существенно не отразилось на показателях ЭИ у этих больных.

У больных желтушной формой лептоспироза с неосложненным течением заболевания обнаружены сходные лабораторные проявления ЭИ с показателями при безжелтушных формах. Так, уровень ВСНМ ПЛ в период разгара заболевания достоверно превышал норму в 1,8-2,0 раза (18,69±1,53 усл.ед. и 10,2±2,1 усл.ед. соответственно, р<0,01), ОП М в 1,4-1,7 раза (175,45 мг/дл и 117,6±12,0 мг/дл соответственно, р<0,05).

Максимальные изменения показателей ЭИ наблюдалось у больных желтушными формами лептоспироза с такими осложнениями как инфекционио-токсический шок (ИТШ), острая почечная недостаточность (ОПН) н острая печеночно-почечная недостаточность (ОППН), геморрагический синдром (ГС). Так, в период разгара болезни уровень ВСНМ ПЛ достоверно превышал нормальные показатели в 3,2-3,5 раза (33,1± 1,94 усл.ед н 10,2±2,1 усл.ед. соответственно, р<0,01), ОП ПЛ в среднем в 1,5-1,7 раза (22,6±1,38 мг/дл к 14,5±0,8 мг/дч соответственно, р<0,05). Уровень ВСНМ ЭР достоверно не отличался от нормы, но имел тенденцию к увеличению. Обращает на себя внимание значительное уменьшение уровня ВСНМ в моче в среднем в 2,2-2,5 раза как по отношению к группе контроля (11,02±1,46 усл.ед. и 27,4±6,6 усл.ед соответственно, р<0,01), так и по отношению к показателям у больных лептоспирозом, не осложненным ОПН (11,02±1,46 усл.ед. и 22,49±2,18 усл.ед соответственно, р<0,01). Уровень ОП М был в среднем в 2 раза ниже нормы (67,7±8,73 мг/дл н 117,6±12,0 мг/дл соответственно, р<0,01) в отличие от повышенного уровня ОП М у больных безжелтушными формами и желтушными формами лептоспироза без осложнений. У больных желтушными формами лептоспироза с осложнениями в период разгара заболевания имелись достоверные отличия показателен эндогенной интоксикации (ВСНМ ПЛ , ОП ПЛ bchm м , ОП М ) от аналогичных показателей у больных лептоспирозом без осложнений.

Наиболее тяжелые клинические и лабораторные проявления ЭИ отличали случаи лептоспироза с осложнениями, которые привели к летальному исходу. Так, в терминальной стадии заболевания отмечалось еще более значительное повышение уровня ВСНМ ПЛ по сравнению с тем же показателем у больных осложненным лептоспирозом с благоприятным исходом болезни (42,67±1,86 усл.ед. и 33,1± 1,94 усл.ед, соответственно, р<0,05), а также снижение уровня ОП М (43,75±4,19 и 67,7±8,73 мг/дл соответственно, р<0,05), что достоверно в 2,7-3,0 раза ниже нормы. Уровень ВСНМ М также имел тенденцию к снижению, достоверно отличаясь от группы контроля в 3,0-3,3 раза (8,17±0,71 и 27,4±6,6 усл.ед. соответственно, р<0,001).

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая зависимость между повышением уровня ВСНМ ПЛ и уровнем креатинина (r=+0,51; р<0,01) и мочевины (г=+0,46; р<0,05) у больных с желтушными формами лептоспироза с осложнениями, а также уровнем билирубина (r=+0,82; р<0,02) у тех же больных. Между уровнем bchm пл и ВСНМ М была выявлена тесная обратная корреляционная связь (r= -0,61) у больных тяжелыми желтушными формами лептоспироза в период разгара болезни, что, по-видимому, указывает на ведущую роль нарушения функции почек в генезе нарастающей эндогенной интоксикации, которая носит преимущественно "ретенционный" характер.

Результаты изучения уровня ВСНМ в плазме, эритроцитах, моче при лептоспирозе в период разгара заболевания указывают на наибольшую диагностическую значимость показателен ЭИ в плазме крови и моче. Это согласуется с литературными данными о повышении уровня ВСНМ ПЛ при различной патологии - бруцеллезе (Кутманова А.З. и др., 1995), вирусных гепатитах (Антонова Т.В. и др., 1995, Серебряков Д.Ю., 1994), язвенной болезни, перитонитах, ожогах, полиартритах (Туликова З.А., 1994) и др.

Снижение уровня ВСНМ М у больных лептоспирозом в период разгара заболевания соответствовало тяжести течения заболевания и степени нарушения функции почек. В литературе имеется много работ о снижении уровня ВСНМ М , при острой и хронической почечной недостаточности (Долгин М.Р., Слуцкин И.М., 1987, Кишкун А.А., Кудинова А.С. и др, 1990, Zimmerman L. et al., 1986.). У больных безжелтушными формами лептоспироза и желтушными формами без клинических и биохимических признаков ОПН уровень ВСНМ М достоверно не отличался от нормы, хотя имел тенденцию к снижению. У больных желтушными формами лептоспироза с признаками ОПН уровень ВСНМ„ достоверно снижался в 2-2,5 раза ниже нормы, в том числе у больных с летальным исходом заболевания в среднем в 3 раза ниже нормы. Уровень ОП М имел разнонаправленные изменения у больных лептоспирозом в периоде разгара: при безжелтушных формах и желтушных формах без осложнений отмечалось достоверное повышение уровня ОП М в 1,6-1,8 раза по отношению к норме, в случаях желтушных форм с осложнениями данный показатель достоверно снижался в 2 (у умерших в 3 раза) по сравнению с группой контроля. Полученные данные подтверждают известные факты об обязательном интерстициальном нефрите у всех погибших от лептоспироза (Комарова Д.В. и др., 1995, Sitprija V., Pipatanagul V. et al., 1980) и могут служить дополнительным маркером глубины поражения почек при лептоспирозе.

В период ранней реконвалесценции у большинства больных лептоспирозом без осложнений отмечалась нормализация показателей ЭИ. У больных желтушными формами лептоспироза с осложнениями сохранялось достоверно повышенное содержание ВСНМ ПЛ в среднем в 1,5 раза и снижение уровня ВСНМ М в 1,8-2,0 раза по сравнению с нормой, что позволяет использовать их определение для оценки полноты выздоровления.

Учитывая тесную взаимосвязь накопления токсических веществ в различных биологических средах, обоснованным следует считать использование предложенных М.Я.Малаховой (1994) рассчетных показателей, таких как ИИ ПЛ , ИИ ЭР , ИИ ЭР , BCHM ПЛ /BCHM ЭР , ИИ ПЛ /ИИ ЭР ,ОП ПЛ /ОП ЭР .

Степень повышения ИИ ПЛ соответствовала периоду, тяжести течения заболевания и наличию осложнений: максимальный ИИ ПЛ в первые 5-10 дней болезни был у больных желтушными формами лептоспироза с осложнениями (724,9±86,4 усл.ед. при норме 146,5±7,1 усл.ед, р<0,001), в том числе у больных с летальным исходом заболевания ИИ ПЛ повышался до 969,6± 100,9 усл.ед, что достоверно выше нормы в 6,2-6,7 раз. У больных безжелтушными формами лептоспироза и желтушными формами без осложнений ИИ ПЛ был выше нормы в среднем в 1,5-2,0 раза. На 11-17 день болезни выявленные закономерности сохранялись, но если у больных безжелтушными формами и желтушными формами лептоспироза без осложнений выявлялась лишь тенденция к увеличению ИИ ПЛ по сравнению с более ранним сроком болезни, то в случаях желтушных формам с осложнениями отмечалось достоверное увеличение ИИ ПЛ почти в 1,3-1,5 раза (959,7±64,3 усл.ед и 724,9±86,4 усл.ед. соответственно).

Сходную динамику имел общий ИИ: в период разгара заболевания максимальное повышение ИИ - в 2,2-2,4 раза выше нормы - выявлено у больных желтушными формами лептоспироза с осложнениями. В период ранней реконвалесценции лишь у больных желтушными формами с осложнениями сохранялся повышенный ИИ (в 1,2-1,3 раза по сравнению с нормой), во всех остальных случаях отмечалась нормализация этого показателя.

Анализ соотношения ИИ ПЛ /ИИ ЭР в начале периода разгара заболевания (5-10 день болезни) показал: чем тяжелее течение заболевания, тем выше был коэффициент ИИ ПЛ /ИИ ЭР . Максимально высокое значение показателя отмечалось у больных желтушными формами лептоспироза с осложнениями (в 4,3-4,7 раза, в том числе у умерших больных - в 5,3-5,4 раза выше нормы). У больных желтушными формами лептоспироза без осложнений и в случаях безжелтушных форм этот показатель превышал норму лишь в 1,3-1,4 раза. Характер изменения соотношения ИИ ПЛ /ИИ ЭР в первые 5-10 дней болезни позволяет считать его повышение прогностически неблагоприятным признаком, так как его увеличение в 3 и более раз указывает уже в ранние сроки заболевания на вероятность тяжелого течения.

Схожую динамику имел показатель ВСНМ ПЛ /ВСНМ ЭР . В начале периода разгара коэффициент был повышен в среднем в 2,5-3,0 раза у больных желтушными формами лептоспироза с осложнениями, у больных без осложнений в 1,5-2,0 раза.

Повышенные значения коэффициентов подтверждает положение о том, что сорбционная емкость эритроцитов по отношению к веществам средней и низкой молекулярной массы у больных лептоспирозом снижена, что и приводит к быстрому накоплению токсических метаболитов в плазме крови и прогрессированию интоксикации.

Таким образом, обоснованно использование коэффициентов ИИ ПЛ /ИИ ЭР , ВСНМ ПЛ /ВСНМ ЭР в начале заболевания (первые 5-10 дней болезни) для прогноза возможности тяжелого течения лептоспироза.

В период ранней реконвалесценции отмечалась тенденция к снижению и нормализации всех расчетных показателей тем в большей степени, чем легче форма заболевания. Так, ИИ ПЛ у всех больных лептоспирозом без осложнений был в пределах нормы, а у больных желтушными формами лептоспироза с осложнениями оставался достоверно повышенным в среднем в 3,0-3,5 раза по сравнению с нормой.

Наибольшую значимость в оценке полноты выздоровления имеет такой показатель как соотношение ВСНМ ПЛ /ВСНМ ДР . Если у больных безжелтушными формами лептоспироза в период ранней реконвалесценции он оставался лишь незначительно повышен, то у больных желтушными формами был повышен, достоверно превышая норму в среднем в 1,7 раза, и составлял в среднем 0,6±0,05 при норме 0,36±0,03. Показатель нормализовался лишь у 14,8% реконвалесцентов. По-видимому, повышенный коэффициент BCHM ПЛ /BCHM ЭР свидетельствует о незавершенности патологического процесса у больных желтушными формами лептоспироза в период ранней реконвалесценции, несмотря на отсутствие клинических признаков интоксикации у большинства обследуемых больных.

При многих патологических состоящих установлено участие процессов липопероксидации клеточных мембран в механизмах повреждения различных органов и тканей (Владимиров Ю.А.,1987, Дудник Л.Б и др.,1987., Kozar R.A, Мс Кеоnе B.J.,et al.,1994). Учитывая важную роль полиорганных нарушений при лептоспирозе, нами изучены процессы ПОЛ при этом заболевании.

У всех 39 обследованных больных желтушной формой лептоспироза выявлены признаки усиления ПОЛ тем более выраженные, чем тяжелее заболевание. Так, у больных лептоспирозом с развитием тяжелых осложнений уровень продуктов ПОЛ в крови был существенно выше на всем протяжении заболевания, чем при неосложненном течении инфекции. Уровень ДК в первую декаду болезни при неосложненном течении лептоспироза составил 176,34±6,88 нмоль/мл,при осложненном 260,24±6,93 нмоль/мл (р<0,001); уровень МДА соответственно 27,39±1,14 нмоль/мл и 43,36±1,20 нмоль/мл (р<0,001). Показатели оставались стабильно высокими и на 11-17 день болезни. Уровень ДК в этот период при неосложненном течении инфекции в 3,3-3,5, а при развитии осложнений в 4,5-4,7 раз превышал норму. Аналогично изменялся в крови и уровень МДА. Таким образом, развитие осложнений при лептоспирозе сопровождалось существенным усилением процессов ПОЛ, что может иметь значение в механизмах их развития. Ранее было установлено существенное увеличение продуктов ПОЛ в крови при ИТШ (Эстрин В.В. и др, 1992 ), менингитах (Рослый И.М., 1989), острой и хронической почечной недостаточности (Гринштейн Ю.И., Лундина Т.А., и др.,1991; Brenner В.М., Rector F.C.,1991), сепсисе (Соболева М.К., Шарапов В.И.,1994). По мере купирования патологического процесса у всех обследованных выявлена лишь тенденция к нормализации показателей ПОЛ. Так, уровень ДК в период ранней реконвалесценции составил 103,9±2,35 нмоль/мл, что достоверно ниже, чем в разгар заболевания, но в 1,7 раза выше нормы (норма 62,34±3,52 нмоль/мл, р<0,01). Показатель МДА в этот период составил 24,52±0,68 нмоль/л при норме 16,42±0,74 нмоль/мл (р<0,05), но был существенно ниже, чем в разгар инфекции.

Известно, что степень активности процессов липопероксидации мембран зависит от соотношения активности прооксидантных и антиоксидантных систем. Избыточная интенсивность ПОЛ, следовательно, может быть результатом повышения активности прооксидантных систем или антиоксидантной недостаточности, а также сочетания этих факторов (Айрапетянц М.Г.и др., 1988, Антонова Т.Е., 1993, Rotilio G., 1985).

У всех обследованных больных желтушными формами лептоспироза обнаружено уменьшение антиокислительной активности крови (АОАК), причем тем значительнее, чем тяжелее заболевание. Так, у больных без осложнений и с осложнениями уже в первые 5-10 дней болезни показатели АОАК достоверно отличались между собой и составляли 12,32±0,25 и 8,93±0,40 соответственно при норме 16,20±0,75 (р<0,05). По мере прогрессирования заболевания на 11-17 день болезни АОАК еще больше уменьшалась (соответственно 12,19±0,22 и 7,58±0,08). В этот период заболевания отмечались наиболее выраженные клинические проявления болезни и осложнений. Таким образом, в случаях осложненного течения лептоспироза выявлена максимальная активация процессов ПОЛ на фоне депрессии антиоксидантной зашиты плазмы.

Еще более существенное угнетение антиоксидантных свойств плазмы обнаружено у 7 больных, тяжелые осложнения у которых привели к летальному исходу. В первые 5-10 дней болезни средний показатель АОАК у этих пациентов был почти в 4 раза ниже нормы (4,87±0,12) и достоверно отличался (в 1,5-2 раза) от этого же показателя у больных тяжелой формой, но выздоровевших. В терминальной стадии тенденция к резкому уменьшению общей АОАК сохранялась (4,22±0,12).

Низкая антиоксидантная активность плазмы при тяжелом осложненном течении лептоспироза, особенно в случаях с летальным исходом, является условием для реализации повреждающего действия липопероксидации с развитием цитолиза и дистрофии в различных органах (Блюгер А.Ф. и др., 1987, Банин Н.Н., 1994, Halliwell В., Chirico S., 1993).

Интересна динамика содержания продуктов ПОЛ в крови у больных с развитием летальных осложнений. Так, уже в начале периода разгара - на 5-10 день болезни показатели ДК (186,48±12,48 нмоль/мл) и МДА (34,03±1,50 нмоль/мл) были существенно повышены по сравнению с нормой (в 2-3 раза). По мере прогрессирования заболевания, нарастания органной недостаточности вследствие развития осложнений в терминальной стадии обнаружена тенденция к уменьшению уровня продуктов ПОЛ в крови у этих больных (ДК - 107,65±8,02 нмоль/мл, МДА -30,50± 1,38 нмоль/мл).

Снижение уровня продуктов ПОЛ в крови на фоне нарастания тяжести состояния больного следует считать прогностически неблагоприятным. Оно может быть связано с разными причинами, например, с выраженной гипербилирубинемией, ингибирующей липопероксидацию (Дудуник Л.Б. и др., 1986, Robertson P. et al., 1982) или с включением дополнительных механизмов регуляции ПОЛ, в частности, в системе глутатиона (Барановская В.Б., 1990), или с антиоксидантными свойствами ВСНМ ПЛ (Беляков Н.А.и др., 1994, Туликова З.А., 1991).

**ВЫВОДЫ**

1. У всех больных желтушными и безжелтушными формами лептоспироза с первых дней заболевания закономерно развивается синдром интоксикации. Качественные и количественные отличия интоксикации зависят от наличия тяжелых осложнений, приводящих к существенным метаболическим нарушениям в результате поражения органов детоксикации. Так, индекс интоксикации плазмы при неосложненном лептоспирозе в разгар заболевания в 1,5-2,0 раза, а при развитии осложнений в 6,0 - 6,5 раз превышал норму.

2. У всех больных лептоспирозом показатели эндогенной интоксикации изменялись в зависимости от формы тяжести и периода заболевания, а также от наличия таких осложнений как острая почечная недостаточность, инфекционно-токсический шок и другие. Наиболее информативным показателем являются ВСНМ плазмы, уровень которых в разгар безжелтушной формы лептоспироза повышался в 1,5-1,8 раз, желтушной формы без осложнений - в 1,8-2,0 раза, желтушной формы с осложнениями в 3,2-3,5 раза превышал норму.

3. У больных лептоспирозом с сохранением функции почек выявлена тенденция к снижению уровня ВСНМ в моче на всем протяжении заболевания, в то время как в случаях тяжелого и осложненного течения заболевания обнаружено достоверное снижение этого показателя. При развитии осложнений - ОПН, ИТШ, ГС уровень ВСНМ в моче был снижен в среднем в 2-3 раза по сравнению с нормой не только в период разгара, но и реконвалесценции.

4. У всех больных желтушными формами лептоспироза отмечалось повышение в крови уровня продуктов ПОЛ, соответствующее тяжести течения и период} заболевания, а также наличию осложнений. Так, в период разгара заболевания уровни МДА и ДК при желтушной форме с неосложненным течением в среднем в 1,8-2,0 и в 3,4-3,6 раза, а при желтушной форме с осложнениями - в 3,3-3,4 и 4,5-4,6 раза соответственно превышали нормальные показатели. В период ранней реконвалесценции отмечалось достоверное снижение уровня МДА и ДК в крови, однако они оставались повышены в среднем в 1,5 раза по отношению к норме.

5. У всех обследованных больных желтушными формами лептоспироза выявлено уменьшение резервной способности плазмы к индуцированному окислению, что свидетельствует о дисбалансе во взаимодействии про- и антиоксидантных систем. Минимальная антиоксидантная активность плазмы обнаружена у больных лептоспирозом с тяжелыми и смертельными осложнениями.

6. Выявленные патогенетические различия интоксикационного синдрома при осложненном и неосложненном течении лептоспироза обосновывают возможности прогнозирования тяжести течения заболевания с помощью определения соотношения ИИ ПЛ к ИИ ЭР , ВСНМ ПЛ к ВСНМ ЭР , антиокислительной активности плазмы.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Повышение показателя ИИ ПЛ /ИИ ЭР более чем в 3 и ВСНМ ПЛ /ВСНМ ЭР более чем в 2,5 позволяет прогнозировать тяжелое и осложненное течение лептоспироза уже в ранние сроки заболевания.

2. В качестве критерия полноты выздоровления в период ранней реконвалесценции рекомендуется использовать нормализацию уровня ВСНМ ПЛ , ИИ ПЛ и соотношения ВСНМ ПЛ /ВСНМ ЭР , которое не должно превышать 0,5.

3. Стойкое снижение уровня ВСНМ М (в среднем в 2 раза) у больных желтушными формами лептоспироза с ОПН в период ранней реконвалесценции при нормализации в крови уровня креатинина и мочевины свидетельствует о сохраняющейся

функциональной неполноценности почек, что следует учитывать при выписке больных из стационара и диспансеризации.

4. Снижение показателя АОАК в 4 и более раз в сравнении с нормой следует считать прогностически неблагоприятным в отношении тяжелого течения заболевания.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Прогностическое значение среднемолекулярных пептидов при вирусном гепатите В и лептоспирозе.//1ЛМИ им.акад.И.П.Павлова. - Л., 1991. - 9 С.-Деп. в НПО "Союзмединформ" N 21179 от 1.04.91 (в соавт. с Т.В-Антоновой, А.В.Ефимовой, А.И.Грицевой).

2. Объективные методы оценки интоксикации при лептоспирозе//Актуальные проблемы инфекционной патологии: Тез.докл. - СПб., 1993. - Т.2. - С 12.

3. Клинико-лабораторная диагностика интоксикации у больных осложненными формами лептоспироза. //Интенсивная терапия инфекционных больных. Тез. докл.-СПб., 1993. - С.6 (в соавт. с М.М.Антоновым, М.Я.Малаховой, А.А.Шамаевым).

4. Интерстициальный нефрит ассоциированный с лептоспирозом // Клиническая морфология в нефрологии. Матер. I и II научно-практической конференций. - СПб., 1994. - С.58 (в соавт. с А.Л.Арьевьм).

5. Значение среднемолекулярных пептидов в оценке синдрома интоксикации при инфекционных заболеваниях.//Актуальные вопросы военно-морской и клинической медицины. Сб. матер. научно-практ. конф. - СПб., 1995. - С.27-28 (в соавт.с Т.В. Антоновой, А.И.Большаковой, А.З.Кутмановой, А.В.Хасан-Ахунтовой).