

О.Ю. Ковелєнов

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПРОЯВИ ТЯЖКИХ ФОРМ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ В

Військово-медична академія ім. С.М. Кірова, Санкт-Петербург (Росія)

На підставі обстеження 141 хворого на гострий гепатит В (ГГВ) виділено такі клініко-лабораторні особливості перебігу тяжких форм цієї недуги: виражені клінічні ознаки інтоксикації, частий розвиток геморагічного синдрому, високі показники вмісту білірубину (>300 мкмоль/л) і активності АлАТ, низькі - протромбінового індексу (ПТІ) і фібриногену в сироватці крові; гіперімунна відповідь на проникнення вірусу; висока активність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) з розвитком неспроможності антиоксидантної системи (АОС) організму; погіршення реологічних властивостей еритроцитів: зменшення деформабельності і збільшення в'язкості їх біомембран; максимальний рівень ендогенної токсемії.

Найзначніші зміни досліджених лабораторних показників відзначені у випадках ускладнення гепатиту гострою печінковою недостатністю (ГПН).

Незважаючи на значні досягнення у вивченні вірусних гепатитів (ВГ), у цій проблемі залишається ще багато невирішених питань. Серед них одне з найважливіших – питання профілактики і лікування ГПН. Летальність при печінковій комі залишається стабільно високою, складаючи в середньому біля 80 %. Оскільки ефективність етіотропної противірусної терапії гострих ВГ залишається недоведеною, а трансплантація печінки при фульмінантній печінковій недостатності у нас в країні тільки починає освоюватися, основним методом терапії цієї категорії хворих залишається патогенетичний [1, 2]. Провідними напрямками патогенетичної терапії при ГПН є методи неспецифічної дезінтоксикації, заміщення порушених функцій печінки, корекції метаболічних порушень. В останні десятиріччя проблема патогенезу ГПН інтенсивно вивчається. На цій основі запропоновані нові методи терапії цього критичного стану, такі як гіпербарична оксигенація, екстракорпоральна детоксикація та ін. Проте досі проблема прогнозування і лікування ГПН залишається однією з найскладніших у сучасній медицині, далекою від свого вирішення.

Відомо, що найчастішими причинами ГПН є тяжкі форми ВГ, передусім гепатиту В (ГВ).

У дослідженні зроблена спроба на підставі комплексного вивчення різних ланок патологічного процесу з використанням сучасних методів досліджень розширити уявлення про патогенез тяжких форм гострого ГВ та ГПН й окреслити напрями подальшого вдосконалення патогенетичної терапії цих станів.

Матеріали і методи

Обстежено 141 хворого (88 чоловіків, 53 жінки) на гострий ГВ, з них 30 - з легкою, 33 - середньотяжкою і 78 - тяжкою формою недуги. В 23 випадках тяжка форма гепатиту ускладнилася ГПН, з них у 6 хворих розвинулася печінкова кома, що закінчилася летально. Діагноз захворювання встановлювали на підставі анамнезу, клінічних, епідеміологічних даних, результатів лабораторного та інструментального обстеження. При цьому були використані загальноприйняті критерії діагностики. Обстежені хворі були переважно молодого віку: від 16 до 42 років, середній вік склав (22,8±2,6) роки.

Клінічний нагляд за хворими продовжували від моменту госпіталізації до остаточного результату захворювання. Лабораторне обстеження здійснювали на 1-3-й день перебування у стаціонарі (I), що в більшості випадків відповідало розпалу захворювання, і через 11-13 днів після першого обстеження (II).

Дослідження стандартних (рутинних) лабораторних показників проводилося в наступному обсязі: клінічні аналізи крові й сечі, біохімічне дослідження крові на білірубін, аланінамінотрансферазу (АлАТ), ПТІ, фібриноген, загальний білок і його фракції.

Усіх хворих на легку і середньотяжку форми і 33 хворих на тяжку форму гепатиту (18 - без ознак ГПН і 15 - з розвитком ГПН, з них 3 - з летальним вислідом) було піддано спеціальному лабораторному обстеженню, яке проводилося за чотирма позиціями:

1) імунологічний моніторинг: абсолютна і відносна кількість лімфоцитів і їх основних субпопуляцій (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16) методом прямої імуофлюоресценції з ви-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

користанням моноклональних антитіл фірми *Becton Dickinson* (США); функціональна активність лімфоцитів за реакцією гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) з фітогемаглютином (ФГА) і конканаваліном А (Кона); сироваткові концентрації цитокінів - інтерлейкіну-1b (ІЛ-1b), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), фактору некрозу пухлин (ФНП-а) в ІФА із застосуванням російських тест-систем (НВО «Протеїновий контур», Санкт-Петербург); вміст неспецифічних імунглобулінів класів М, G, А, С3-компонента комплементу в сироватці крові методом простої радіальної імунодифузії [3]; вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [4].

2) дослідження деяких параметрів стану ПОЛ і АОС: концентрація малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові в модифікації Л.І. Андреевої і співавт. [5]; активність мієлопероксидази (МП) в нейтрофільних гранулоцитах крові гістохімічним методом [6]; каталази (К) в еритроцитах [7]; глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (ГФДГ) в еритроцитах [8]; глутатіонредуктази (ГР) в еритроцитах за методом Ф.Е. Путиліної [9]; глутатіонпероксидази (ГП) в еритроцитах [8]; концентрація відновленого глутатіону (GSH) в еритроцитах [10]; перекисний гемоліз за методом Н.В. Сиромятникової і співавт. [11].

3) властивості реологій еритроцитів: деформабельність і в'язкість за методикою З.Д. Федорової і співавт. [12].

4) рівень ендогенної токсемії - за концентрацією в плазмі, на еритроцитах венозної крові і в сечі середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом М.Я. Малахової [13].

Крім того, була обстежена група здорових чоловіків молодого віку (31 особа) для визначення значень норми спеціальних лабораторних показників.

Результати досліджень та їх обговорення

Клініко-біохімічні показники обстежених хворих відповідали загальноприйнятим критеріям діагностики ступеня тяжкості захворювання при ВГ. Тяжкі форми ГГВ відрізнялися від менш тяжких більш тривалими і глибокими проявами основних синдромів захворювання: інтоксикації, жовтяниці, цитолізу. Розвиток ГПН характеризувався значно більшою частотою геморагічного синдрому (69,6 %) і найтяжчими його проявами - шлунково-кишковими кровотечами. Крім того, у хворих з ГПН відзначені якісно нові симптоми печінкової інтоксикації – ознаки енцефалопатії: відчуття «провалів», епізоди психомоторного збудження, порушення свідомості. В 39,1 % випадку зареєстроване зменшення розмірів печінки на фоні прогресування захворювання.

Наростання ступеня тяжкості ГГВ виявлялося збільшенням вмісту білірубину, активності АлАТ в сироватці крові. Разом з тим спостерігалось зниження показників протромбінового індексу,

фібриногену. Показники загального білка, альбумінів і г-глобулінів у хворих на легку і середньотяжку форми ГВ залишалися в нормальних межах. У хворих на тяжку форму захворювання відзначена тенденція до зниження концентрації загального білка, альбумінів і підвищенню відносної кількості г-глобулінів.

Середні показники гемограми у всіх групах обстежених хворих істотно не відрізнялися від нормальних величин, за винятком хворих на тяжку форму з ГПН, в яких відзначено достовірне зниження рівня гемоглобіну, кількості тромбоцитів, підвищення ШОЕ в динаміці захворювання.

Тяжкі форми ГГВ відрізнялися від нетяжких найбільш виразним зниженням відносних показників кількості Т-лімфоцитів і їх основних субпопуляцій (CD3, CD4, CD8) у периферичній крові. Проте з урахуванням відзначеного в перші дні хвороби лімфоцитозу абсолютні показники субпопуляцій лімфоцитів при першому обстеженні в цій групі перевищували (але не достовірно) такі при середньотяжкій формі. При цьому індекс диференціювання - CD4/CD8 збільшувався до 1,51, переважно за рахунок значнішого зниження кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8). Необхідно відзначити, що найістотніше падіння кількості імункомпетентних клітин у крові спостерігалось у хворих з явищами ГПН.

Абсолютна кількість В-лімфоцитів (CD20) і природних кілерів (CD16) у випадках легкого і середньотяжкого перебігу гепатиту не відрізнялась від нормальної. При тяжкій формі кількість В-лімфоцитів достовірно підвищувалася, а натуральних кілерів, навпаки, була знижена з перших днів захворювання.

Функціональна активність лімфоцитів в РГМЛ з ФГА і Кона у хворих на легку і середньотяжку форми гепатиту зберігалася в межах нормальних значень. При тяжкому ступеню недуги відзначений її підйом, що виходить за рамки нормальних величин.

Вивчення динаміки сироваткових концентрацій клітинних цитокінів у хворих на різні форми тяжкості ГГВ виявило, що тяжкість гепатиту була прямо пропорційна концентрації в сироватці крові прозапальних цитокінів - ІЛ-1b, ІЛ-8, ФНП-а. Якщо при легкій і середньотяжкій формах спостерігалось лише помірне збільшення вмісту в крові ІЛ-1b і ІЛ-8 у розпал захворювання, то при тяжкому ступеню хвороби концентрації всіх цитокінів значно перевищували нормальні. При повторному дос-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лідженні вміст цих цитокінів у крові знижувався у всіх хворих, за винятком тяжких, в яких концентрації цитокінів зберігалися на високому рівні. Динаміка вмісту в крові ІЛ-6 мала такі особливості. На початку хвороби концентрація цього цитокіну у хворих з легким і середнім ступенем тяжкості підвищувалася незначно, в процесі захворювання зростала. При тяжкій формі спостерігалася зворотна динаміка: максимальні рівні цитокіну при першому дослідженні змінювалися на нижчі - при повторному. Як відомо, основними продуцентами вище зазначених цитокінів є моноцити і макрофаги [14]. Тому їх високі концентрації в крові указують на збільшення функціональної активності макрофагів, прямо пропорційній тяжкості ГГВ. Найвищі значення концентрацій ФНП-а і ІЛ-6 у сироватці крові хворих з тяжким перебігом захворювання можуть свідчити про найвищу напруженість імунної відповіді при тяжкій формі ГВ, оскільки ці цитокіни є індукторами клітинної і гуморальної ланок імунітету.

Результати дослідження факторів гуморальної ланки імунітету у хворих з різними формами тяжкості ГГВ показало, що в динаміці недуги відбувалося збільшення сироваткових концентрацій імуноглобулінів М, G і А. Вже з перших днів жовтяничного періоду можна було відзначити достовірне підвищення вмісту IgM і IgA у хворих з середньотяжкою і тяжкою формами захворювання. Причому у хворих на тяжку форму їх концентрації були достовірно вищі, ніж при менш тяжких.

Сироваткова концентрація С3-компонента комплекменту при легких і середньотяжких формах гепатиту перебувала в межах фізіологічної норми, тоді як при тяжкій – достовірно знижувалася.

Зворотна динаміка встановлена відносно концентрації в крові ЦІК. Зі збільшенням ступеня тяжкості ГГВ реєструвалися вищі їх рівні. Вміст ЦІК у крові хворих на тяжку форму гепатиту був достовірно вищий, ніж при інших формах тяжкості захворювання.

Таким чином, у хворих на тяжку форму ГГВ виявлені такі особливості імунної відповіді:

1) істотне зниження відносно й абсолютної кількості Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій у периферичній крові, особливо цитотоксичних клітин (CD8) в динаміці захворювання. Кількість натуральних кілерів (CD16) достовірно знижувалася вже з перших днів хвороби;

2) підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів (за даними РГМЛ) і макрофагів (за

збільшенням сироваткових концентрацій цитокінів макрофагальної природи: ІЛ-1b, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-а);

3) наявність в імунній відповіді гуморальної складової (підвищена кількість В-лімфоцитів, високі концентрації ІЛ-6, імуноглобулінів, ЦІК, достовірне зниження вмісту С3-компонента комплекменту в крові у розпал захворювання) й автоімунного компонента (зниження кількості натуральних кілерів CD16, високі значення ЦІК).

Виявлені особливості динаміки імунологічних показників при тяжких формах ГГВ зумовлені, на нашу думку, гіперімунною відповіддю на проникнення вірусу змішаного клітинно-гуморального типу, що супроводжується гіперактивацією макрофагів печінки.

Включення в імунну відповідь клітинної ланки демонструвало істотне зниження відносно й абсолютної кількості Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій (особливо Т-кілерів), а також натуральних кілерів у периферичній крові. Це зниження зумовлено, на нашу думку, концентрацією Т-лімфоцитів і природних кілерів у печінці, куди вони мобілізуються організмом для знищення інфікованих гепатоцитів. Рекрутування клітин відбувається, мабуть, настільки бурхливими темпами, що організм не встигає заповнювати їх кількість в крові за рахунок гемопоєзу. Так, за даними літератури, в лімфоїдних інфільтратах перипортальних ділянок печінки у хворих з тяжким ступенем ГВ вміст антигенспецифічних Т-кілерів може досягати 60-70 %, а у випадках фульмінантного перебігу хвороби - 90 % [15].

Чому ми позначаємо імунну відповідь при тяжких формах ГГВ як гіперімунну? На нашу думку, для неї властивий виражений неспецифічний компонент. Адекватна імунна відповідь специфічна, тобто спрямована тільки на антигени збудника. А при гіперімунній – значну роль відіграють більш давні методи імунітету, наприклад, фагоцитарні, N-кілерні. Тобто, імунна відповідь при тяжких формах ГГВ менш специфічна, але в той же час інтенсивна. Це, мабуть, зумовлено генетично. У результаті в цих хворих розвиваються автоімунні ураження гепатоцитів і в цілому значно більші й глибші пошкодження печінкової паренхіми, ніж при менш тяжких формах хвороби, що відображається в клініко-біохімічних проявах недуги. Найзначніші зміни як імунологічних, так і клініко-біохімічних показників мають місце при розвитку у хворих ГПН.

У наших дослідженнях на користь гіперімунної відповіді свідчив факт швидшого позбавлення хво-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рих на тяжку форму ГГВ від збудника. Так, у хворих на легку і середньотяжку форми гепатиту HBsAg перестав визначатися у крові до виписування зі стаціонару в 40,0 і 36,4 % випадків відповідно. У групі хворих з тяжким перебігом без ГПН цей показник склав 56,3 %, а при розвитку ГПН - 82,6 %, причому в 5 з 6 летальних випадків (83,3 %) і в 5 з 17 (29,4 %) - з неомогенним перебігом ГПН спостерігалось швидке зникнення з крові HBsAg у перші 5-7 днів спостереження за хворими.

З напруженістю імунної відповіді організму тісно пов'язані процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Найбільш вірогідно, що реакції фагоцитарної та імунологічно опосередкованої цитотоксичності реалізуються через активацію ПОЛ. Відомо, що перекисне окислення поліненасичених жирних кислот є універсальним механізмом пошкодження біологічних мембран, у тому числі клітин печінки [16, 17].

Найкраще вивчені процеси активації ПОЛ, пов'язані з функціями макрофагів. Феномен примірювання включає посилення активності прооксидантних ферментних систем макрофагів (НАДФН-оксидази, мієлопероксидази, NO-синтази), а фагоцитуючий макрофаг стає генератором активних біологічних радикалів. У результаті посилюється фагоцитарна цитотоксичність, спрямована на знищення чужорідних мікроорганізмів й інфікованих клітин.

Процеси Т-лімфоцитарної цитотоксичності вивчені ще недостатньо. Можливим механізмом пошкодження клітин у цьому випадку є стимуляція прооксидантних систем власне клітин-мішеней (ксантинооксидази, мітохондріальної цитохром С-оксидази, мікросомальних монооксигеназ та ін.), що відбувається в результаті імунного контакту цих клітин з Т-лімфоцитами, з подальшою гіперпродукцією активних радикалів і автолізом [18].

Природно, що при розвитку гепатиту основні патофізіологічні зсуви мають місце в печінці. Для їх прямої реєстрації необхідне отримання біопсійного матеріалу. При гострих вірусних гепатитах проведення пункційної біопсії печінки не показане через її малу інформативність, а в тяжких випадках - підвищену небезпеку кровотеч. Тому судити про стан тих або інших процесів у печінці в цих випадках можна тільки непрямыми способами. Зокрема, є дані про досить чітку кореляцію стану активності прооксидантних систем нейтрофільних гранулоцитів і клітин Купфера, а також стану антиоксидантних чинників в еритроцитах і гепатоцитах [8].

Тому в наших дослідженнях ми застосовували непрямі методи оцінки стану процесів ПОЛ у печінці при ГГВ за активністю прооксидантного ферменту МП у нейтрофілах і показникам деяких факторів АОС в еритроцитах. Крім того, досліджували результуючий показник стану прооксидантно-оксидантної рівноваги в організмі за накопиченням у сироватці крові МДА і стійкості еритроцитів до перекисного гемолізу.

У розпал гепатиту відзначено достовірне підвищення МП у хворих із середньотяжкими і тяжкими формами захворювання, найзначніше у тяжких хворих. У динаміці хвороби активність МП у середньотяжких хворих поверталася до норми, при тяжкому ступеню зберігалася підвищеною.

Дослідження факторів АОС в еритроцитах виявило наступні закономірності. Активність каталази при первинному обстеженні мала тенденцію до підвищення, а в тяжких хворих була достовірно підвищена. Решта показників: ГФДГ, ГР, ГП, GSH мали протилежну спрямованість змін. При середньотяжкій формі гепатиту достовірно знижувалися показники ГФДГ і ГП, а при тяжкій - усі перераховані. Найзначнішим було падіння вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону. В особливо тяжких хворих він іноді взагалі не визначався.

Під час повторного обстеження спостерігали повернення до норми змінених показників в групі середньотяжких хворих. Тоді як при тяжкій формі виявлено значне (майже в 2 рази) падіння активності каталази і деяке підвищення показників активності ГФДГ, ГР, ГП, вміст GSH, який при цьому не досягав нормальних величин.

Таким чином, тяжкі форми ГГВ відрізнялися такими особливостями:

- 1) максимальною активністю МП нейтрофільних гранулоцитів протягом всього періоду лабораторного обстеження хворих;
- 2) падінням активності еритроцитарної каталази в динаміці захворювання нижче норми при високій активності МП, що зберігається;
- 3) істотним і тривалим зниженням активності ГФДГ, ферментів глутатіонового циклу (ГП, менше ГР) і вмісту відновленого глутатіону в еритроцитах.

На підставі проведених досліджень констатували неспроможність системи антиоксидантного захисту у хворих на тяжкі форми ГГВ, що виражалось у наростанні прооксидантних сил і падінні, ймовірно внаслідок виснаження, антиоксидантних. У результаті цього у хворих на тяжкі захо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рювання спостерігалось максимальне накопичення в крові МДА, різке зниження стійкості еритроцитів до перекисного гемолізу.

Порушення прооксидантно-оксидантної рівноваги в системі клітинних біомембран при тяжких формах ГГВ не може не позначатися на реологічних властивостях еритроцитів крові, передусім в'язкості і деформабельності їх біомембран. Підтвердженням цьому є посилення внутрішньосудинного гемолізу при вірусних гепатитах, ступінь якого позитивно корелює з тяжкістю недуги [19]. У результаті погіршується просування червоних кров'яних клітин по мікросудинах, має місце дефект насичення еритроцитів киснем, порушення дисоціації оксигемоглобіну і передачі кисню гепатоцитам.

У наших дослідженнях зміни показників деформабельності (ІДЕ) і в'язкості (КВЕ) корелювали з тяжкістю гепатиту. Так, при легких формах ці показники не виходили за межі нормальних, у хворих середнього ступеня тяжкості у розпал захворювання відзначено достовірне зменшення індексу деформабельності і збільшення коефіцієнта в'язкості, які поверталися до норми при повторному обстеженні. Тяжкі форми характеризувалися істотними й тривалими змінами цих показників, що було віддзеркаленням значного дисбалансу прооксидантно-оксидантної рівноваги, який розвивається у хворих з тяжким ступенем гепатиту.

Відображається на стані реологічних властивостей еритроцитів й ендогенна токсемія, що розвивається в процесі захворювання, оскільки еритроцитарна мембрана при цьому виступає в ролі сорбенту токсичних речовин.

Дослідження вмісту СМП – неспецифічного маркера ендогенної токсемії – в плазмі крові, на еритроцитах і сечі показало, що розпал тяжких форм гепатиту характеризувався значним підвищенням концентрації СМП у плазмі й сечі, максимальним накопиченням цих речовин на мембранах еритроцитів. Всі показники достовірно перевищували відповідні у хворих на легкі й середнього ступеня тяжкості захворювання.

Повторне обстеження при середньотяжких формах гепатиту показало деяке наростання вмісту СМП у плазмі й сечі хворих і нормалізацію їх присутності на еритроцитах. При тяжких формах ГГВ відзначена інша картина. Значне наростання концентрації СМП у плазмі й сечі змінилося падінням їх вмісту в еритроцитах. Особливо виражене зниження еритроцитарного пулу СМП при максимальних показниках присутності цих речо-

вин у плазмі крові спостерігалось у хворих на стадії ГПН. На підставі класифікації ендогенної токсемії за біохімічними фазами [13] рівень токсемії при тяжких формах ГГВ відповідав четвертій (передостанній) фазі - неспроможності систем гомеостазу організму. Зниження присутності СМП на еритроцитах при тяжких формах ГВ пов'язано, мабуть, з пошкодженням їх мембран. Як пошкоджувальні чинники можуть виступати токсичні речовини різної природи, що нагромаджуються в крові у результаті порушення антитоксичної функції печінки, високої інтенсивності ПОЛ, недостатності АОС, гіпоксії та ін.

Висновки

1. На підставі проведених досліджень можна виділити такі клініко-лабораторні особливості перебігу тяжких форм ГГВ: 1) виражені клінічні ознаки інтоксикації, частий розвиток геморагічного синдрому, високі показники вмісту білірубину (>300 мкмоль/л) і активності АлАТ, низькі - ПТІ і фібриногену в сироватці крові; 2) гіперімунна відповідь на проникнення вірусу; 3) висока активність процесів ПОЛ з розвитком неспроможності АОС організму; 4) погіршення реологічних властивостей еритроцитів: зменшення деформабельності і збільшення в'язкості їх біомембран; 5) максимальний рівень ендогенної токсемії.

2. Найзначніші зміни досліджених лабораторних показників відзначені у випадках ускладнення гепатиту ГПН.

3. Виходячи з патологічного каскаду розвитку тяжких форм ГГВ, вимальовуються необхідні напрями вдосконалення патогенетичної терапії хворих з цією нозологією. Необхідний пошук нових засобів для підвищення ефективності комплексної терапії такої категорії хворих за наступними напрямками: імуномодулювальному (а саме, імуносупресивне з пригніченням надмірної функціональної активності печінкових макрофагів), антиоксидантному, мембраностабілізуючому і дезінтоксикаційному.

Література

1. Лобзин Ю.В. Современные концепции терапии инфекционных больных // Инфекционные болезни: современные концепции терапии. - СПб, 1997. - С. 16-17.
2. Малеев В.В. Проблемы и перспективы патогенетической терапии инфекционных болезней // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2000. - № 3. - С. 4-8.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // *Immunochemistry*. - 1965. - V. 2, N 3. - P. 235-254.
4. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // *Лабор. дело*. - 1981. - № 8. - С. 493-496.
5. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // *Там же*. - 1988. - № 11. - С. 41-43.
6. Roels F., Wisse E., De Prest B., Van der Meulen J. Cytochemical discrimination between peroxidases and catalases using diaminobenzidine // *Electron microscopy and cytochemistry*. - Amsterdam, 1973. - P. 115-118.
7. Beers R.F., Sizer J.W. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase // *J. Biol. Chem.* - 1952. - V. 195, N 1. - P. 133-140.
8. Бондаренко И.Г. Молекулярные механизмы формирования цитолиза в печеночной паренхиме при острых вирусных гепатитах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Л., 1988. - 20 с.
9. Путилина Ф.Е. Определение активности глутатионредуктазы и восстановленного глутатиона // *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)*. - Л., 1982. - С. 181-186.
10. Grunert R.R., Phillips P.H. A modification of the nitroprusside of analysis for glutation // *Arch. Biochem.* - 1951. - V. 30, N 2. - P. 217-225.
11. Биохимические методы исследования при неспецифических заболеваниях легких: Метод. рекомендации / Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. и др. - Л., 1984.
12. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: Метод. рекомендации / Федорова З.Д., Бессмельцев С.С., Котовщикова М.А. - Л., 1989.
13. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. - СПб, 1995.
14. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. - СПб, 1999. - Т. I-II.
15. Pape G. Potential role of cytotoxic suppressor T lymphocytes in patients with viral hepatitis // *Immunology*. - 1982. - V. 162, N 4/5. - P. 404-410.
16. Антонова Т.В. Патогенетическое значение адаптационных реакций организма при вирусном гепатите В (клинико-биохимическое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. - СПб, 1993.
17. Блюгер А.Ф., Дудник Л.Б., Майоре А.Я., Миесе И.Э. Интенсивность перекисного окисления липидов и его связь с изменениями состава и антиокислительных свойств липидов при остром вирусном гепатите // *Вопр. мед. химии*. - 1985. - Т. 31, № 5. - С. 35-37.
18. Логинов А.С., Матюшин Б.Н. Внутриклеточная активация кислорода и молекулярные механизмы автоокислительного повреждения печени // *Вестн. Рос. АМН*. - 1994. - № 5. - С. 3-7.
19. Блюгер А.Ф., Крупникова Э.З., Сондоре В.Ю. и др. Значение изменения мембран эритроцитов в патогенезе вирусного гепатита // *Изв. АН Латв. ССР*. - 1985. - № 6. - С. 82-85.

CLINICAL AND LABORATORY SIGNS OF SEVERE FORMS OF ACUTE HEPATITIS B

O.Yu. Kovelonov

SUMMARY. Basing on the investigation of 141 patients with acute hepatitis B were marked such clinical and laboratory features of course of the disease severe forms as clinical signs of intoxication, frequent development of hemorrhagic syndrome, high parameters of bilirubin content (>300 $\mu\text{mol/l}$) and ALAT activity, low parameters of prothrombin index and fibrinogen in blood serum; hyperimmune response on virus penetration; high activity of lipid peroxidation processes with development of antioxidant system inability; worsening of rheological features of erythrocytes: decreasing of deformability and increasing of viscosity of their biomembranes; maximum level of endogenous toxemia. The most significant changes of the investigated laboratory parameters were marked in cases of hepatitis complicated by acute liver insufficiency.