

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ВЫЗВАННЫМИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ БАКТЕРИЯМИ

В. М. Фролов, Н. А. Пересадин, Я. А. Соцкая, О. В. Круглова

Луганский государственный медицинский университет, Украина

Изучена эффективность применения реамберина у больных с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенными бактериями. Установлено, что применение реамберина в комплексе лечения больных с указанной патологией способствует ускорению нормализации общего состояния и самочувствия больных, ликвидации синдрома инфекционного токсикоза, диарейного и абдоминального болевого синдромов, а также уменьшению длительности сохранения послеинфекционной астении наряду с нормализацией изученных биохимических и иммунологических показателей. Применение реамберина обеспечивает снижение уровня средних молекул и малонового диальдегида до верхней границы нормы, что отражает купирование синдрома эндогенной, метаболической интоксикации, а также способствует нормализации уровня циркулирующих иммунных комплексов и их фракционного состава, что свидетельствует о патогенетической обоснованности включения этого препарата в комплекс лечения больных с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенными бактериями.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, условно-патогенные бактерии, реамберин, лечение

EFFICACY OF REAMBERIN FOR THE TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS CAUSED BY OPPORTUNISTIC BACTERIA

V.M. Frolov, N.A. Peresadin, Ya.A. Sotskaya, O.V. Kruglova

Lugansk State Medical University, Ukraine

Reamberin was shown to improve the efficacy of the treatment of acute intestinal infections caused by opportunistic bacteria. Its introduction into combined therapy accelerated normalization of the patients' general conditions, improved their well-being, eliminated syndrome of infectious toxicosis, diarrheic and abdominal pain syndromes, decreased duration of postinfectious asthenia, had beneficial effect on biochemical and immune parameters. Reamberin reduced the level of medium-sized molecules and malonic dialdehyde to the upper normal value which suggests elimination of endogenous «metabolic» intoxication syndrome, normalization of the level of circulating immune complexes and their fractional composition. The study showed that introduction of reamberin in combined therapy of acute intestinal infections is pathogenetically justified.

Key words: acute intestinal infections, opportunistic microorganisms, reamberin, therapy

В последние десятилетия произошли существенные изменения этиологической структуры и клинического течения инфекционных болезней, что вызывает необходимость также эволюции их клинической диагностики [1]. Отмечено, что в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) в последнее время преобладают заболевания, которые вызывают условно-патогенные бактерии (УПБ); подчеркивается также, что в последние годы все чаще встречаются микст-инфекции, вызванные ассоциациями различных возбудителей [2, 3]. Авторами накоплен многолетний опыт лечения больных с ОКИ, вызванными УПБ, в том числе клебсиеллами [4], протеем [5], а также энтеробактериями рода *Citrobacter* [6] и *Pseudomonas aeruginosa* [7]. Поскольку при ОКИ, вызванных УПБ, патогенетическая терапия является наиболее существенной [3, 8], целесообразно сосредоточить внимание на оптимизации именно патогенетического лечения больных с этой патологией.

При разработке патогенетически обоснованных подходов к терапии ОКИ, вызванных УПБ, наше внимание привлекла возможность применения современного детоксицирующего препарата реамберина.

Реамберин — инфузионный препарат на основе соли янтарной кислоты производства фирмы «Полисан» (Санкт-Петербург), который в качестве действующего

вещества содержит N-(1—дезоксид-D-глюцитол-1—ил)-N-метиламмония натрия сукцинат в количестве 1,5 г на 100 мл раствора [9]. При изучении механизмов фармакологического действия реамберина установлено, что этот препарат снижает интенсивность свободнорадикального окисления, способствует купированию проявлений гипоксии и токсикоза [10].

Целью работы была оценка эффективности современного детоксицирующего препарата реамберина в комплексной терапии больных с ОКИ, вызванными УПБ.

Материал и методы

Обследованы две группы больных в возрасте от 19 до 45 лет (из них 36 мужчин и 30 женщин) с установленным диагнозом ОКИ, вызванных УПБ: основная (34 пациента) и сопоставления (32 больных), рандомизированные по возрасту, полу и ведущим клиническим синдромам болезни. Диагноз ОКИ был установлен на основании характерной клинической картины заболевания с обязательным подтверждением диагноза бактериологическими методами, исходя из современной классификации возбудителей [11], при этом были выделены следующие УПБ: *Citrobacter* — у 22 (33,3%) больных, *Enterobacter* (преимущественно *E. cloacae*) — у 19 (28,8%), *Klebsiella* — у 10 (15,2%), *Proteus* (преимуще-

ственно *P. vulgaris*) — у 6 (9,1%), *Hafnia* — у 2 (3%). У 5 (7,6%) больных при бактериологическом исследовании фекалий была выделена чистая культура *Staphylococcus aureus* и у 2 (3%) — *Enterococcus faecalis*. Больные с ОКИ обеих групп получали общепринятое лечение [8]. В основной группе дополнительно к общепринятой терапии назначали реамберин по 400 мл один раз в день внутривенно капельно с медленным введением раствора. Инфузии реамберина проводили до существенного улучшения клинического состояния больного: от 4—5 до 6—7 инфузий в зависимости от достигнутого эффекта.

Для реализации цели работы, кроме общепринятого клинического и лабораторного обследования, в сыворотке крови больных изучали концентрацию молекул средней массы (МСМ) по методу [12] и уровень конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малонового диальдегида (МДА) [13], а также концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 D [14]. Молекулярный состав ЦИК анализировали методом селективной преципитации в 2%, 3,5% и 6% растворах полиэтиленгликоля [15] с определением при этом фракций крупно-, средне- и маломолекулярных иммунных комплексов (ИК) [16].

Клиническое испытание проводили в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Статистическую обработку полученных цифровых данных осуществляли на персональном компьютере Intel Core 2 Duo с использованием одно- и многофакторного дисперсионного анализа (применялись пакеты лицензионных программ Microsoft Windows XP professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof и Statistica). При этом обязательно учитывались основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях лечебных препаратов [17].

Результаты и обсуждение

До начала лечения характер основных жалоб на состояние здоровья у пациентов обеих исследованных групп соответствовал типичной клинической картине ОКИ [8]. Больные предъявляли жалобы на схваткообразную боль ноющего характера в животе, больше в левой подвздошной области, тошноту, рвоту до 5—8 раз в сутки, урчание в животе, снижение или отсутствие аппетита, общую слабость, недомогание, ломоту во всем теле, повышение температуры тела до 37,6—38,2°C, головную боль, головокружение. У всех обследованных больных отмечался жидкий стул с частотой дефекации от 8—10 до 15—20 раз в сутки, как правило, обильный, желтоватого цвета, у части пациентов — пенный, нередко с неприятным запахом.

При объективном обследовании отмечали бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, умеренное снижение тургора кожи, иногда снижение артериального давления, тахикардию (частый лабильный пульс сниженного, в редких случаях слабого, наполнения и напряжения), сухость губ, обложенность языка грязно-белым, бело-серым или желтоватым налетом, умеренное вздутие живота, болезненность по ходу кишечника при пальпации, в ряде случаев спазм сигмовидной кишки.

Из 66 обследованных среднетяжелое течение заболевания диагностировано у 58 (87,9%), тяжелое — у 8 (12,1%). Диагноз синдрома острого инфекционного гастроэнтерита установлен у 52 (78,8%) обследованных, острого гастроэнтероколита — у 14 (21,2%). Тяжесть течения заболевания характеризовалась более выраженным диарейным синдромом, что усиливало признаки гипогидратации (сухость слизистых оболочек, снижение тургора кожи, тахикардия, артериальная гипотензия, бледность кожи, похолодание конечностей, акроцианоз и пр.). Частота выявления клинических симптомов ОКИ

в основной группе и в группе сопоставления до начала проведения лечения была одинаковой, что свидетельствовало об однотипности этих двух групп в клиническом плане.

При проведении лабораторных исследований до начала лечения было установлено, что у больных с ОКИ, вызванными УПБ, наблюдается повышение концентрации МСМ, МДА и ЦИК в сыворотке крови. Так, у пациентов основной группы концентрация МСМ в сыворотке крови до начала лечения в основной группе была повышена относительно нормы ($0,52 \pm 0,02$ г/л в 3,23 раза ($p < 0,001$)) и составляла в среднем ($1,68 \pm 0,04$) г/л, в группе сопоставления — в 3,12 раза ($p < 0,001$) — в среднем $1,62 \pm 0,03$ г/л. Уровень МДА в сыворотке крови у больных основной группы был повышен до $9,65 \pm 0,3$ мкмоль/л, что в среднем в 3 раза ($p < 0,001$) превышало норму ($3,2 \pm 0,15$ мкмоль/л). У больных с ОКИ, вызванными УПБ, в группе сопоставления концентрация МДА до лечения равнялась в среднем $9,42 \pm 0,02$ мкмоль/л, что в 2,9 раза превышало норму ($p < 0,001$). Известно, что концентрация МСМ в сыворотке крови характеризует наличие и интенсивность синдрома эндогенной метаболической интоксикации (СЭМИ) [18, 19]. Повышение уровня конечного продукта липопероксидации — МДА — в крови свидетельствует об интенсивности процессов ПОЛ [20] и наряду с этим отражает степень эндогенной интоксикации, связанной с активацией свободнорадикального окисления и нарушением метаболического гомеостаза. Исходя из изложенного выше, можно считать, что у больных с ОКИ, вызванными УПБ, до начала лечения наблюдалась четко выраженная активация процессов ПОЛ наряду с накоплением в сыворотке крови патологических метаболитов, которые относятся к пулу МСМ. В целом это свидетельствует о существенной активации проявлений эндогенного токсикоза и наличии вследствие этого у обследованных пациентов СЭМИ [18].

У больных с ОКИ, вызванными УПБ, установлено также достоверное повышение концентрации ЦИК в сыворотке крови: в основной группе до $2,94 \pm 0,08$ г/л, т. е. в среднем в 1,56 раза ($p < 0,001$) относительно нормы ($1,88 \pm 0,03$ г/л), в группе сопоставления — до $2,85 \pm 0,09$ г/л, т. е. в 1,52 раза ($p < 0,001$). При анализе молекулярного состава ЦИК было установлено, что повышение общего уровня ИК в сыворотке крови связано прежде всего с увеличением содержания наиболее токсигенных фракций [15] среднемолекулярных (11S—19S) и маломолекулярных (менее 11S) ИК. Действительно, у больных основной группы до начала лечения уровень среднемолекулярных (11S—19S) ИК составлял $41,6 \pm 0,9\%$, что превышало норму ($31,3 \pm 0,6\%$) в среднем в 1,33 раза ($p < 0,01$), т. е. $1,22 \pm 0,03$ г/л, что было больше нормы ($0,59 \pm 0,01$ г/л) в среднем в 2,07 раза ($p < 0,001$); в группе сопоставления — соответственно в 1,29 раза ($p < 0,001$) и 1,95 раза ($p < 0,001$). У больных основной группы концентрация маломолекулярной фракции ИК в этот период обследования была в среднем в 1,2 раза выше нормы ($21,5 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$), что равнялось $25,6 \pm 0,6\%$, в группе сопоставления — в 1,17 раза больше нормы ($p < 0,05$), что составляло $25,2 \pm 0,5\%$. Кратность повышения концентрации маломолекулярных ИК составляла у больных с ОКИ, вызванными УПБ, в основной группе 1,88 раза относительно нормы для этого показателя ($0,40 \pm 0,02$ г/л), при этом показатель равнялся $0,76 \pm 0,09$ г/л. У пациентов группы сопоставления уровень маломолекулярных ИК в абсолютном исчислении превышал соответствующий показатель нормы в 1,8 раза ($p < 0,001$) и равнялся в среднем $0,72 \pm 0,08$ г/л. Уровень крупномолекулярной фракции ИК до начала лечения был снижен в относительном исчислении: у больных основной группы в 1,44 раза ($p < 0,05$) относительно нормы ($47,2 \pm 0,9\%$) и в среднем составлял $32,8 \pm 0,8\%$, в группе сопоставления — в 1,37 раза ($p <$

0,05), что равнялось $34,4 \pm 0,9\%$. Уровень крупномолекулярной фракции ИК в абсолютном исчислении в этот период обследования в обеих группах находился около верхней границы нормы ($0,89 \pm 0,02$ г/л; $p < 0,05$). Таким образом, до начала лечения у обследованных больных с ОКИ наблюдалось существенное повышение концентрации ЦИК в сыворотке крови, что происходило за счет повышения концентрации наиболее патогенных (токсигенных) фракций ИК — средне- и низкомолекулярных.

При сопоставлении клинических показателей у больных обеих групп в динамике лечения установлено, что у пациентов основной группы, которые дополнительно получали реамберин, отмечалось уменьшение длительности сохранения синдрома инфекционного токсикоза в среднем на $2,9 \pm 0,1$ дня ($p < 0,05$), продолжительности диарейного синдрома, наличия боли или тяжести в животе — на $2,1 \pm 0,1$ дня ($p < 0,05$), длительности сохранения послеинфекционной астении — на $4,8 \pm 0,15$ дня по сравнению с показателями в группе сопоставления (только общепринятое лечение).

Показательно, что при повторном бактериологическом исследовании фекалий у обследованных основной группы ни в одном случае не отмечалось выделения УПБ, которые являлись этиологическим фактором заболевания.

В результате повторного лабораторного обследования установлено, что у пациентов основной группы, которые дополнительно получали реамберин, наблюдалась четкая тенденция к нормализации показателей. Так, кратность снижения относительно исходных значений для МСМ составляла 3,0 раза ($p < 0,001$), для МДА — 2,54 раза ($p < 0,001$), для ЦИК — 1,5 раза ($p < 0,01$), для абсолютных значений среднемолекулярной фракции (11S—19S) — 1,88 раза ($p < 0,01$), для низкомолекулярной фракции ИК (менее 11S) — 1,85 раза ($p < 0,01$). В группе сопоставления также отмечалась позитивная динамика проанализированных лабораторных показателей, однако существенно менее выраженная, поэтому на момент завершения терапии ОКИ в этой группе больных сохранялись достоверные сдвиги проанализированных лабораторных показателей. Действительно, уровень МСМ в сыворотке крови в группе сопоставления на момент завершения лечения был в 1,88 раза выше нормы ($p < 0,001$) и в то же время в 1,75 раза выше показателя в основной группе ($p < 0,001$), уровень МДА — в 1,91 раза выше нормы ($p < 0,01$) и в 1,6 раза выше показателя в основной группе ($p < 0,01$). Концентрация ЦИК в сыворотке крови на момент завершения лечения в группе сопоставления была в 1,26 раза выше нормы ($p < 0,01$) и в 1,2 раза выше показателя в основной группе ($p < 0,01$). Абсолютное содержание среднемолекулярных фракций ИК в этот период обследования было в 1,44 раза выше нормы ($p < 0,01$) и в 1,3 раза выше показателя в основной группе ($p < 0,01$); сумма среднемолекулярных и низкомолекулярных фракций ИК у пациентов основной группы соответствовала верхней границе нормы ($p < 0,05$), в то время как в группе сопоставления была в 1,4 раза выше нормы ($p < 0,01$) и в то же время в 1,32 раза выше показателя в основной группе ($p < 0,01$).

Таким образом, полученные данные позволяют считать, что применение современного детоксицирующего препарата реамберина в комплексном лечении больных с ОКИ, вызванными УПБ, имеет четко выраженные пре-

имущества по сравнению с общепринятой терапией, поскольку положительно влияет на клинические показатели и в целом способствует ускорению выздоровления, а в патогенетическом плане обеспечивает практически полную нормализацию проанализированных лабораторных показателей, которые характеризуют интенсивность СЭМИ, активность ПОЛ, уровень и молекулярный состав ЦИК.

Полученные результаты позволяют считать, что включение реамберина в комплекс лечебных мероприятий при ОКИ, вызванных УПБ, патогенетически обосновано и клинически целесообразно, что позволяет рекомендовать применение этого препарата в комплексной терапии больных с острой патологией желудочно-кишечного тракта.

Выводы

1. Клиническая картина острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями, у находившихся под наблюдением больных была типичной и характеризовалась наличием синдромов общего инфекционного токсикоза, диарейного и болевого (абдоминальная боль) симптомокомплекса.

2. В остром периоде заболевания у больных с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенными бактериями, установлено существенное повышение концентрации «средних молекул», малонового диальдегида и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. При этом повышение общего уровня ЦИК происходило за счет увеличения содержания наиболее токсигенных — среднемолекулярной и низкомолекулярной фракций иммунных комплексов.

3. Применение современного детоксицирующего препарата реамберина оказывает позитивное влияние на клиническое течение острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями, что характеризуется достоверным уменьшением длительности сохранения симптомокомплекса инфекционного токсикоза и диарейного синдрома, а также продолжительности наличия боли или тяжести в животе. При лечении реамберинотом отмечалось уменьшение длительности сохранения синдрома постинфекционной астении в среднем на $4,8 \pm 0,15$ дня.

4. При использовании реамберина в лечении больных с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенными бактериями, отмечается нормализация проанализированных лабораторных показателей, а именно уровня «средних молекул», малонового диальдегида и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, а также молекулярного состава иммунных комплексов.

5. При проведении лишь общепринятого лечения больных с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенными бактериями, т. е. в группе сопоставления, также была отмечена некоторая позитивная динамика лабораторных показателей, однако в целом не отмечалось восстановления иммунологического и метаболического гомеостаза.

6. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным применение современного детоксицирующего препарата реамберина в комплексной терапии больных с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенными бактериями.

Сведения об авторах:

ГУ Луганский государственный медицинский университет

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

Фролов Валерий Митрофанович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой; v_m_frolov@mail.ru

Пересадин Николай Александрович — д-р мед. наук, проф. кафедры.

Соцкая Яна Анатольевна — д-р мед. наук, проф. кафедры.

Круглова Оксана Викторовна — канд. мед. наук, ассистент кафедры.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Богомолов Б. П.** Эволюция клинического диагноза инфекционных болезней: материалы I ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 30 марта—1 апреля 2009 г.). Инфекц. бол. 2009; 7: 29.
2. **Богомолов Б. П.** Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика. М.: Ньюмедиамед, 2007: 137—190.
3. **Богомолов Б. П., Матюхин А. В.** Клиника смешанных острых кишечных инфекций: Материалы IV ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 26—28 марта 2012 г.). Инфекц. бол. 2012; 10: 58—59.
4. **Фролов В. М., Юшук Н. Д., Пересадин Н. А.** Клинико-иммунологические характеристики и лечение кишечной инфекции, вызванной *Klebsiella* клебсиеллезной этиологии. Журн. микробиол. 1994; 5: 67—71.
5. **Юшук Н. Д., Фролов В. М., Пересадин Н. А.** Клинико-иммунологические особенности и лечение острых кишечных инфекций протейной этиологии. Клин. мед. 1996; 74 (4): 67.
6. **Юшук Н. Д., Фролов В. М., Пересадин Н. А.** Клинико-иммунологическая характеристика и лечение острой кишечной инфекции, вызванной энтеробактериями рода *Citrobacter*. Тер. арх. 1992; 64 (11): 19—22.
7. **Юшук Н. Д., Фролов В. М., Пересадин Н. А., Пшеничный И. Я.** Клинико-иммунологические характеристики острых кишечных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Клин. мед. 1990; 68 (8): 80—83.
8. **Юшук Н. Д., Бродов Л. Е.** Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. М.: Медицина; 2001.
9. **Лавлинский А. Д.** Реамберин (пострегистрационные клинические испытания 1999—2005 гг.). СПб.: Полисан; 2005.
10. **Афанасьев В. В.** Клиническая фармакология реамберина. СПб.; 2005
11. **Определитель бактерий Берджи / Хоулт Дж., Лед П., Снит П. и др.** М.: Мир; 1997.
12. **Николайчик В. В., Моин В. М., Кирковский В. В.** Способ определения «средних молекул». Лабораторное дело 1991; 10: 13—18.
13. **Андреев Л. И.** Методика определения малонового диальдегида. Лаб. дело 1988; 11: 41—43.
14. **Фролов В. М., Рычнев В. Е., Пересадин Н. А.** Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение. Лаб. дело 1986; 3: 159—161.
15. **Константинова Н. А.** Иммунные комплексы и повреждения тканей. М.: Медицина; 1996.
16. **Фролов В. М., Пересадин Н. А., Бойченко П. К.** Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных. Врач. дело 1990; 6: 113—118.
17. **Юнкеров В. И., Григорьев С. Г.** Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА; 2005.
18. **Громашевская Л. Л.** «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме. Лаб. диагн. 1997; 1: 11—16.
19. **Громашевская Л. Л.** Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов. Лаб. диагн. 2006; 1 (35): 3—13.
20. **Лушак В. И., Багнюкова Т. В.** Показатели оксидативного стресса. Пероксиды липидов. Укр. биохим. журн. 2006; 6: 113—120.

Поступила 09.04.12