

Особенности течения острых кишечных инфекций с оценкой эффективности патогенетической терапии

В. А. ЗАПЛУТАНОВ, М. Г. РОМАНЦОВ, Е. О. ТИХОНОВА, Р. З. АЛЬМЯШЕВА,
Е. П. ЛЯПИНА, В. Ф. ПАВЕЛКИНА, А. А. ШУЛЬДЯКОВ

ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
ГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского», Минздрава России, Саратов
ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

Characteristics of Acute Intestinal Infection Process and Evaluation of Pathogenetic Therapy Efficacy

V. A. ZAPLUTANOV, M. G. ROMANTSOV, E. O. TIKHONOVA, R. Z. ALMYASHEVA,
E. P. LYAPINA, V. F. PAVELKINA, A. A. SHULDYAKOV

I. I. Mechnikov North-Western Medical University, St. Petersburg
N. P. Ogarev Mordovian State University, Saransk
V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov
POLYSAN Co., St. Petersburg

В статье представлены особенности клинического течения острых кишечных инфекций, среди которых доминировал сальмонеллёз. Описан синдром интоксикации, показана его динамика, оцениваемая по лейкоцитарным индексам интоксикации, а тяжесть и выраженность синдрома интоксикации охарактеризована интегральным показателем — уровнем молекул средней массы. Обоснована целесообразность применения инфузионных растворов как средств патогенетической терапии, реализующих дезинтоксикационный эффект и нормализующих показатели гомеостаза. Показана зависимость наступления благоприятного исхода заболевания в зависимости от динамики основных клинических симптомов и лейкоцитарного индекса интоксикации.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, инфекционный процесс, синдром интоксикации, лейкоцитарный индекс интоксикации, реамберин, риски исхода заболевания.

Characteristics of the clinical process of acute intestinal infection were studied. The main infection was salmonellosis. The intoxication syndrome was defined and its dynamics was estimated by the intoxication leukocytic index. The severity and intoxication syndrome level were characterized by the integral value or the level of the mean mass molecules. The infusion validity as pathogenetic treatment providing detoxication and normal hemostasis was shown. The favourable outcomes were observed to depend on the dynamics of the main clinical symptoms and the intoxication leukocytic index.

Key words: acute intestinal infection, infection process, intoxication syndrome, intoxication leukocytic index, reamberin, disease outcome risks.

В борьбе с инфекционными заболеваниями остаются проблемы, имеющие серьёзное социально-экономическое значение. Широко распространённым на всех континентах мира является сальмонеллёз. По данным ВОЗ, удельный вес его составляет более 1,3 млрд случаев в год. Проблема острых кишечных инфекций (ОКИ) сохраняет актуальность и в Российской Федерации за счёт повсеместного распространения и высокого уровня, занимая второе место после острых респираторных вирусных инфекций. Ежегодно регистрируется около 700 тыс. случаев ОКИ, сум-

марный экономический ущерб от которых составляет 780,2 млн рублей в год [1—4].

Сальмонеллёз представляет собой острую кишечную инфекцию с развитием синдрома интоксикации, водно-электролитных нарушений и признаков поражения желудочно-кишечного тракта, что сопровождается длительной нетрудоспособностью больных с формированием стойкого носительства, представляя медицинскую и социальную проблему [5, 6].

Распространённость отдельных клинических форм сальмонеллёза не одинакова, но явно преобладающей формой является гастроинтестинальная [7—10]. Симптоматика сальмонеллёза затрудняет систематизацию клинических форм. Существует классификация основных клиничес-

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект д. 47. СЗМУ им. И. И. Мечникова

ких форм сальмонеллёза, предложенная В. А. Постовитом [7]. Классификация учитывает основные клинические проявления сальмонеллёза и различные варианты течения гастроинтестинальной формы заболевания. Автор выделяет и стертые формы заболевания, протекающие с маловыраженной клинической симптоматикой, а в ряде случаев с редуцированной симптоматикой [7].

Поражение желудочно-кишечного тракта занимает основное место в клинике гастроинтестинальной формы сальмонеллёза. Клинический синдром проявляется тошнотой, рвотой, болями в животе, частота симптомов колеблется в широких пределах (18,2—51%). К основным симптомам заболевания следует отнести лихорадку, являющуюся частным признаком интоксикационного синдрома, который встречается у большинства больных и не имеет характерных особенностей. В период разгара заболевания наблюдается снижение аппетита, вплоть до анорексии (71,9%), урчание в животе, метеоризм, отмечено и вовлечение в патологический процесс толстой кишки (частота синдрома от 17 до 64% случаев), пальпируется спазмированная сигмовидная кишка, наблюдается синдром колита, стул по типу «болотной тины». Сведения о синдроме гепатомегалии при сальмонеллёзе разноречивы (от 16 до 52% больных), проявляется гепатомегалия с первых дней болезни и обусловлена токсемией [4, 7, 8].

Нами ретроспективно проанализированы истории болезней 215 больных острой кишечной инфекцией. На первом этапе исследования проведено клиническое наблюдение за 79 больными с ОКИ. Средний возраст пациентов составил $42,7 \pm 1,4$ лет, среди них — 46 мужчин, 33 женщины. Среди них преобладали лица в возрасте 18—40 лет — 37 человек, от 41 до 60 лет — 23, старше 60 лет — 17 больных (табл. 1).

Среди наблюдаемых пациентов преобладал сальмонеллёз — 53 человека (67,1%). *Salmonella enteritidis* выявлена у 43 (54,2%) пациентов, *S. typhimurium* — у 3 (3,8%), *S. heidelberg* — у 1 (1,3%), *S. anatum*, *S. derby* — у 2 больных (по 2,6%), *S. london* и *S. infantis* определены у 1 (по 1,3%) больного. Дизентерия Flexner 2a выявлена в 5 случаях, составив 6,3% общего числа больных. Коли-инфекция выявлена у 2 больных (*E. coli* O1K1 и *E. coli* O6K15, составив по 1,3%). У 19 (24,1%) больных возбудитель не определен.

По клиническому течению преобладал гастроинтестинальный вариант заболевания ($70,9 \pm 3,1\%$). В первый день болезни за медицинской помощью обратились 16 ($20,3 \pm 1,9\%$), во 2-й день — 46 ($58,2 \pm 1,8\%$), а 17 человек ($21,5 \pm 2,1\%$) обратились на 3-й день заболевания. У 12 человек ($15,2 \pm 1,4\%$) выявлены сопутствующие заболевания: хронический гепатит С — 3 человека, «носительство ротавирусного антигена» — у 8 человек.

Наличие температурной реакции выявлено у 60,7% больных, которая не превышала $37,0$ — $37,7^\circ\text{C}$ в первые 3 дня заболевания по средним значениям, но температура у 19,6% больных была выше 38°C , у 31,8% больных отмечалась субфебрильная температура (до $37,5^\circ\text{C}$), у остальных пациентов (49,0%) отмечали афебрильное течение заболевания.

Наиболее ранними были симптомы желудочно-кишечных расстройств. Так, отсутствие калового характера стула в первые 3 дня заболевания отмечалось у 62,7% пациентов, частота стула составила $5,3 \pm 2,1$ раза в сутки, слизь наблюдалась у 43,1% больных, зелень («болотная тина») выявлена у 35,3% больных. Испражнения были обильные, водянистые, пенные со зловонным запахом.

Дистальный отдел кишечника был вовлечен в патологический процесс у 7,7% больных, проявляясь симптомом гемоколита (спазмированная сигмовидная кишка, примесь крови в стуле), при этом в 6,3% случаев с выявлением *Shigella flexneri* 2a. Гастритическая форма заболевания выявлена у 17,6% больных, независимо от типа возбудителя: в течение 2 дней наблюдали уменьшение числа пациентов с указанным симптомом с 17,6%, до 7,8%, при этом в первый день частота рвоты составила в среднем $4,1 \pm 2,8$ раза, а во второй день — $2,5 \pm 0,9$ раза. Запах ацетона изо рта отмечался у 9,8% больных, по мере снижения частоты рвоты наблюдали его минимизацию ($-5,9\%$).

Боли в животе отмечены в первые 3 дня заболевания у 43,3% больных, их локализация была разнообразной: боли в эпигастральной области отмечены у 17% больных, в области пупка — у 31%, по ходу толстой кишки — у 9,7%, боли диффузного характера наблюдали в 37—39% случаев.

Сведения относительно увеличения печени при бактериальных кишечных инфекциях противоречивы. В наших наблюдениях симптом гепатомегалии отмечался у 17,6% наблюдаемых, тогда

Таблица 1. Возрастно-половой состав наблюдаемых больных с ОКИ

Показатели	Абсолютное количество	Процентное соотношение
Число наблюдаемых больных	79	100,0
До 18 лет	2	$2,6 \pm 0,9$
19—40 лет	37	$46,8 \pm 1,4$
41—60 лет	23	$29,1 \pm 2,1$
Старше 60 лет	17	$21,7 \pm 1,9$
Число мужчин	46	$58,3 \pm 2,3$
Число женщин	33	$41,7 \pm 2,1$

как другие исследователи указывают на 16—52% [7, 9]. Печень была умеренно увеличена (2—4 см ниже края реберной дуги), чувствительна при пальпации, край гладкий, средний уровень АЛАТ не превышал норму и составлял $29,2 \pm 1,7$ ед., только в 13,7% случаев уровень АЛАТ превышал норму в 1,5—2,0 раза, колебаясь от 54,5 до 82,7 ед ($64 \pm 9,0$).

У наблюдаемых больных на фоне субфебрильной температуры отмечена транзиторная тахикардия в первые 2 дня заболевания — у 23 (29,1%) больного, частота пульса составила 110,2 уд/мин, к 3-му дню наблюдения тахикардия отмечалась не более чем у 6% наблюдаемых пациентов, составив не более 93 уд/мин.

К числу ранних симптомов кишечной инфекции относится синдром интоксикации (слабость, головная боль, расстройства сна, проявления нейротоксикоза, появление менингеальных симптомов). У 61% наблюдаемых больных в первый день отмечалась головная боль, слабость, бледность кожных покровов, адинамия — эти изменения сохранялись до 7 дня у 17,6% больных и расценивались как синдром интоксикации, формирующийся под воздействием эндотоксина грамотрицательных бактерий, и отражающий связанную с этим активацию или угнетение функционального состояния различных органов и систем организма. Многообразие эффектов, обусловленных запуском метаболизма арахидиновой кислоты, что проявлялось в увеличении проницаемости сосудов, снижении сердечного выброса, нарушении реологических свойств крови с последующим развитием микроциркуляторных расстройств, нарушением трофики тканей, накоплением продуктов метаболизма и развитием ацидоза, а так же в развитии дегидратации, диктует необходимость поиска препаратов, оказывающих комплексное действие при коррекции токсикоза [11].

Для объективной характеристики токсикоза нами были использованы лабораторные показатели общего клинического исследования крови. Изменения общего количества лейкоцитов и их соотношение являются показателем реакции организма на действие патогена. Интегральные гематологические показатели интоксикации —

лимфоцитарный индекс, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), ядерный показатель (ЯИИ) и другие являются информативными для оценки степени эндогенной интоксикации при ОКИ (табл. 2).

В первый день поступления отмечен синдром интоксикации у более чем 68% наблюдаемых пациентов, при оценке ЛИИ Каль-Калифа у 39 из 52 больных (75%) индекс превышал 1,5 единицы, указывая на выраженную интоксикацию. Повышение ЛИИ по Островскому >2 единиц выявлено у 32 из 52 пациентов, что составило 61,5%, а вот по оценке ядерного индекса интоксикации (более 0,3 ед) среднетяжёлое состояние определено у 19 из 52 (36,5%) пациентов, причём из этого числа у 8 человек он составил 1,22 ед, указывая на тяжёлое их состояние.

По окончании наблюдения за больными отмечена положительная динамика всех индексов, характеризующих как синдром интоксикации, так и тяжесть состояния больного: ЛИИ Каль-Калифа снизился в 4,6 раз, достиг $0,79 \pm 0,05$ ед, сохраняясь повышенным лишь у 7 человек; ЛИИ по Островскому нормализовался у 82,6% больных, составив 1,46 ед против 3,59 ед, снизившись в 2,5 раза. Ядерный индекс интоксикации составил $0,031 \pm 0,001$ ед.

По показателям гемограммы отмечено преобладание нейтрофильной фазы, что характеризовалось наличием сдвига лейкоцитов за счёт увеличения абсолютного числа моноцитов до $0,49 \pm 0,04 \times 10^9$ /л и нейтрофилов до $5,87 \pm 0,04 \times 10^9$ /л на фоне нижней нормы уровня лимфоцитов ($1,49 \pm 0,07 \times 10^9$ /л). Соотношение абсолютных показателей гранулоцитов к мононуклеарам составило 2,98. Нейтрофильная фаза постепенно перешла в лимфоцитарную, за счёт снижения в 1,9 раза (составив 1,6) соотношения абсолютных показателей гранулоцитов к мононуклеарам. Изменения в лейкограмме происходило за счёт снижения числа лейкоцитов (до $3,74 \pm 0,3 \times 10^9$ /л), нормализации уровня нейтрофилов ($245 \pm 0,5 \times 10^9$ /л), моноцитов ($0,27 \pm 0,05 \times 10^9$ /л) и увеличения числа лимфоцитов на 14,1%. Такие изменения в показателях крови характерны для инфекционного процесса, угнетающего нейтрофильный росток крови. Указанные типы гемограмм являются классическими и харак-

Таблица 2. Динамика синдрома интоксикации у наблюдаемых пациентов при оценке индексов интоксикации ($n=52$)

Индексы (значения нормы)	Показатели индексов, частота их изменений			
	при поступлении		при выписке	
	значение индекса	частота увеличения, n (%)	Значение индекса, частота увеличения	частота увеличения, n (%)
ЛИИ Каль-Калифа (0,3—1,5) увеличение >1,5	$3,6 \pm 0,2$	39 (75±2,2)	$0,79 \pm 0,05^*$	7 (13,5±1,1)*
ЯИИ (0,05—0,08) увеличение >0,3	$0,38 \pm 0,04$	19 (36,5±1,4)	$0,03 \pm 0,004^*$	н/в
ЛИИ по Островскому ($1,6 \pm 0,5$) увеличение >2,0	$3,59 \pm 1,1$	32 (61,5±1,7)	$1,46 \pm 0,9^*$	9 (17,4±2,1)*

Примечание. $p < 0,01$ в сравниваемых показателях в динамике наблюдения; н/в — повышенных значений не выявлено.

Таблица 3. Динамика интегральных показателей синдрома эндогенной интоксикации ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые ($n=30$)	Период разгара болезни 1—3 дни ($n=66$)	Период реконвалесценции после 5—7-го дня ($n=66$)	p_1	p_2
МСМ ₂₅₄	0,218±0,005	0,302±0,015	0,252±0,010	< 0,001	< 0,001
МСМ ₂₈₀	0,255±0,004	0,314±0,014	0,287±0,010	< 0,01	< 0,01
ОКА, г/л	45,80±1,02	37,50±1,10	41,38±0,71	> 0,05	< 0,05
ЭКА, г/л	45,15±0,96	37,65±0,70	41,12±0,35	< 0,001	< 0,001
ССА, %	98,58±0,23	91,15±1,54	93,23±1,25	< 0,001	< 0,001
ИТ	0,01±0,002	0,09±0,020	0,07±0,014	< 0,001	< 0,001

Примечание. p_1 — достоверность различий между показателями периода разгара и здоровыми; p_2 — периода ранней реконвалесценции и здоровыми.

Таблица 4. Динамика интегральных лабораторных показателей эндогенной интоксикации на фоне проведения дезинтоксикационной терапии ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые ($n=30$)	Больные группы сравнения, получавшие мафусол ($n=33$)	Больные основной группы, получавшие реамберин ($n=33$)	p_1	p_2
МСМ ₂₅₄	0,218±0,005	0,270±0,010	0,220±0,010	< 0,001	> 0,05
МСМ ₂₈₀	0,255±0,004	0,290±0,010	0,256±0,010	< 0,05	> 0,05
ОКА, г/л	45,80±1,02	43,33±0,71	43,73±0,72	> 0,05	> 0,05
ЭКА, г/л	45,15±0,96	40,11±0,35	43,73±0,36	< 0,001	< 0,01
ССА, %	98,58±0,23	93,15±1,25	96,62±1,21	< 0,05	> 0,05

Примечание. p_1 — достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения; p_2 — между показателями основной группы и здоровыми.

терны для микробных и вирусных инфекционных процессов [12, 13].

Основным показателем, позволяющим оценить степень тяжести заболевания, является выраженность синдрома интоксикации. Интегральным показателем синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) общепризнано значение молекул средней массы (МСМ). Их содержание в норме незначительно и строго контролируется организмом. При патологических состояниях происходит их накопление [14].

В разгар среднетяжёлой формы заболевания уровень МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ повышался до 0,302±0,015 усл. ед. и 0,314±0,014 усл. ед. соответственно (табл. 3).

Уровень МСМ (см. табл. 3) зависит от периода и тяжести болезни, максимально повышен в разгар заболевания и в периоде ранней реконвалесценции, свидетельствуя о выраженности и длительности синдрома ЭИ.

Оценивая эффективность проведения патогенетической терапии (2-й этап исследования), ретроспективно проанализировано 136 историй болезни пациентов (рандомизация больных проводилась на чётные и нечётные дни поступления) со среднетяжёлой и тяжёлой формой кишечной инфекции, по критериям верификации диагноза ОКИ [15].

65 пациентов получали раствор мафусола и составили группу сравнения. 71 больному вводился 1,5% раствор реамберина из расчёта 10 мг/кг массы тела, составив основную группу наблюдения. Препараты назначались в соответствии с инструкцией по их медицинскому применению.

Длительность составила терапии 5—7 инфузий, в зависимости от выраженности тяжести состояния пациентов.

Критериями эффективности терапии явилась динамика клинических проявлений и лейкоцитарных индексов интоксикации [14, 16].

Оценивая клинические проявления в динамике наблюдения, выяснилось, что если на момент поступления пациенты сформированных групп сопоставимы по частоте встречаемости симптомов ($p > 0,05$), то уже на третий день терапии наблюдались значимые различия между пациентами наблюдаемых групп по частоте встречаемости клинических признаков. Так, нарушения стула и абдоминальные боли выявлялись чаще у пациентов группы сравнения в 1,43 и 1,67 раза соответственно. Рвота к 3-му дню лечения купировалась у всех пациентов, получавших реамберин, и сохранялась у 10,1% больных, получавших мафусол. На пятый день лечения у больных, не получавших реамберин, чаще встреча-

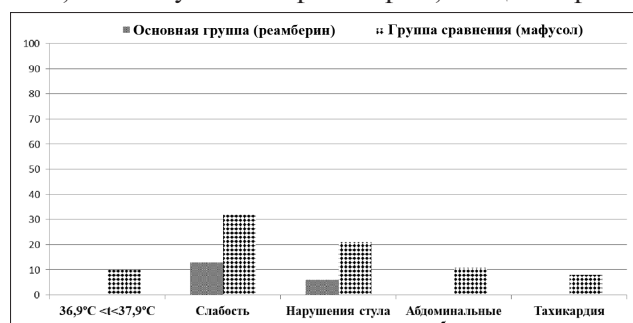
**Клинические симптомы на 5-й день терапии.**

Таблица 5. Показатели агрегации тромбоцитов у больных на фоне проводимой терапии

Показатели агрегации	Здоровые доноры	Группа сравнения, мафусол <i>n</i> =20		Основная группа, реамберин <i>n</i> =25		<i>p</i> <i>Z</i> *
		до терапии	после курса терапии	до терапии	после курса терапии	
Максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов, усл. ед.	1,9 (1;2,1)	3,14 (2,4;3,7)	2,5 (2,1;2,8)	3,2 (2,4;3,7)	2,18 (1,8;2,7)	<i>p</i> =0,167906 <i>Z</i> =1,37
Максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, усл. ед.	1,85 (1;2,0)	3,65 (1,6;5,1)	2,1 (1,5;3,1)	3,9 (1,6;5,1)	2,19 (1,4;3,2)	<i>p</i> =0,818226 <i>Z</i> =0,22
Максимальная степень агрегации, %	51,8 (43;53,4)	70 (58,4;88,3)	40,5 (35,7;45,5)	68,9 (58,4;88,3)	55,9 (41,7;57,8)	<i>p</i> =0,030240 <i>Z</i> =2,16
Максимальная скорость агрегации, % мин	41 (39,1;42)	50,6 (38,3;59,1)	33,9 (23,8;46,3)	53,1 (38,3;59,1)	43,3 (34,7;72,4)	<i>p</i> =0,065972 <i>Z</i> =1,83

Примечание. в каждом случае приведены средняя величина (медиана — Ме), нижний и верхний квартили (25%;75%). * *Z* — значение Т-критерия теста Манна-Уитни при сравнении основной группы и группы сравнения; *p* — уровень статистической значимости различий при вычислении т-критерия теста Манна-Уитни при сравнении основной группы и группы сравнения.

лись: слабость (в 2,46 раз) и нарушение стула (в 1,43 раза) (рисунок).

Повышение температуры тела до 38°C, абдоминальные боли и тахикардия у пациентов, получавших в составе инфузионной терапии реамберин, не отмечалось, в то время как у пациентов группы сравнения эти симптомы выявлены у 10,1, 12,3 и 9,2% больных соответственно.

О дезинтоксикационном эффекте реамберина свидетельствует и динамика ЛИИ, который к концу терапии достиг нормальных значений в основной группе у 28 (39,4%) человек, а в группе сравнения — у 12 (18,5%) больных (*p*=0,0014).

Изучая влияние реамберина на содержание среднемолекулярных пептидов, было выявлено, что препарат приводил к уменьшению их содержания, как МСМ₂₅₄ (0,220±0,010 усл.ед.), так МСМ₂₈₀ (0,256±0,010 усл.ед.), свидетельствуя о дезинтоксикационном эффекте препарата (табл. 4) и подтверждая выявленные ранее дезинтоксикационные свойства реамберина [17, 18].

Определение МСМ позволяет оценить характер эндогенной интоксикации. Если определение МСМ отражает уровень токсемии, а не сам процесс эндогенной интоксикации, то альбуминовые тесты помогают оценить процесс накопления и связывания токсинов [19, 20].

Однако транспортная функция альбумина зависит не столько от его уровня в плазме крови, сколько от его структурных характеристик (т. е. способности связывать токсины), отражая концентрацию оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров [21, 22]. В период разгара болезни выявлено снижение эффективной концентрации альбумина (ЭКА) до 37,65±0,7 г/л и сохранение в периоде ранней реконвалесценции на низком уровне 41,38±0,35 г/л (*p*<0,001) (см. табл. 3). Включение в комплексную терапию реамберина приводило к повышению ЭКА до

43,73±0,36 г/л (*p*<0,001), однако показатель оставался ниже контрольных значений (см. табл. 4).

Важно значение для оценки степени эндогенной интоксикации (ЭИ) и прогноза течения заболевания связывающей способности альбумина (ССА), характеризующей процентное отношение доли свободных центров альбумина [20—22]. Этот показатель как в начале, так и по окончании наблюдения имел аналогичную динамику с ЭКА, т. е. ССА была сниженной весь период наблюдения (91,15±1,54 и 93,23±1,25%; *p*<0,001), свидетельствуя о дефиците детоксикационных возможностей и сохранении токсического синдрома (см. табл. 3). Введение препарата с дезинтоксикационным эффектом способствовало повышению ССА до уровня 96,62±1,21% (*p*<0,05), приближаясь к уровню здоровых лиц (см. табл. 4).

У наблюдаемых больных индекс токсичности (ИТ) в разгар заболевания был повышен в 9 раз (*p*<0,001) по сравнению со здоровыми лицами. К периоду ранней реконвалесценции он оставался в 7 раз выше у пациентов группы сравнения, получавших мафусол (*p*<0,001) (см. табл. 3). Высокие показатели ИТ к периоду клинического выздоровления свидетельствуют о сохранении интоксикационного синдрома и проведении необходимой его коррекции. Терапия с реамберинем приводила к нормализации ИТ, который составил 0,04±0,010 (*p*<0,05) и был в 2 раза ниже такового у больных, получавших мафусол.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что инфекционный процесс сопровождается изменением функциональных свойств альбумина — уменьшением общей концентрации альбумина (ОКА), ЭКА и ССА и повышением ИТ, доказывая наличие синдрома эндогенной интоксикации, который зависит от периода болезни (разгар, клиническое выздоровление). Реамберин способствует повышению

Таблица 6. Сопряжённость влияния реамберина и мафусола на наступление благоприятного исхода по клиническим признакам

Ожидаемое состояние	Наблюдаемые группы пациентов, число больных, препараты		
	группа А (n=71), получавшие реамберин	группа В (n=65), получавшие мафусол	всего
Наступление благоприятного исхода по основным клиническим признакам	44	32	76
Отсутствие благоприятного исхода по основным клиническим признакам	27	33	65
Итого	71	65	136

Таблица 7. Сопряжённость влияния реамберина и мафусола на благоприятный исход по уровню ЛИИ

Ожидаемое состояние	Наблюдаемые группы пациентов, число больных, препараты		
	группа А (n=71), получавшие реамберин	группа В (n=65), получавшие мафусол	всего
Наступление благоприятного исхода по уровню ЛИИ	28	12	40
Отсутствие наступления благоприятного исхода по уровню ЛИИ	43	53	96
Итого	71	65	136

функциональных свойств альбумина и позволяет оценить баланс между накоплением и элиминацией токсинов, характеризующих синдром эндогенной интоксикации, с целью оптимизации патогенетического лечения [16].

Общее количество тромбоцитов у пациентов было в пределах нормы ($210 \times 10^9 \pm 43,2 \times 10^9$), без существенных различий в группах. Развитие заболевания у больных сопровождалось активацией агрегационной способности тромбоцитов, на фоне нормального числа тромбоцитов ($210 \times 10^9 \pm 43,2 \times 10^9$), без существенных различий у больных наблюдаемых групп. При этом значимо увеличился (в 1,7 раза) максимальный размер тромбоцитарных агрегатов и в 2 раза максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов; а максимальная степень агрегации и максимальная скорость агрегации возрастали в 1,4 и 1,3 раза соответственно (табл. 5).

После проведённой терапии отмечается снижение показателей агрегационной активности тромбоцитов у больных сравниваемых групп (см. табл. 5), приближаясь к показателям здоровых людей по максимальному размеру образующихся тромбоцитарных агрегатов и максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов ($p > 0,05$). Максимальная степень агрегации и максимальная скорость агрегации у пациентов, получавших мафусол, была ниже (значимо по первому показателю с $Z=2,04$ и $p=0,045$), чем у пациентов, получавших раствор реамберина, что, по-видимому, связано с развитием у части больных гипокоагуляции как проявления фазового характера изменений в системе гемостаза, запускаемых действием эндотоксина грамотрицательных бактерий, протекающих по типу тромбгеморрагического синдрома. Введение раствора реамберина сопровождалось нормализацией максимальной степени и скорости агрегации к

завершению терапии. По показателю максимальная степень агрегации различия между группами к этому времени были значимыми.

Одним из распространённых способов выражения эффективности терапии является фармакоэкономическая оценка отсутствия риска влияния изучаемых лекарственных средств на возникновение благоприятного и/или неблагоприятного исхода заболевания [23]. К наиболее распространённым показателям относятся относительный риск и/или соотношение рисков (Risk Ratio — RR), определяемое как отношение риска наступления исхода у пациентов исследуемой группы применения медицинской технологии к риску наступления исхода у больных группы сравнения или контрольной группы. Соотношение шансов (Odds Ratio — OR) рассматривается как отношение шанса наступления исхода у пациентов в группе применения медицинской технологии к шансу наступления исхода у больных группы сравнения и/или контрольной группы. Для удобства составляется таблица сопряжённости, в которой отражаются возможные исходы заболевания при применении медицинской технологии. Снижение абсолютного риска (Absolute risk reduction) определяется как разность рисков анализируемых исходов между пациентами сравниваемых групп. Описанные показатели расчёта фармакоэкономического исследования начали использоваться при ряде заболеваний и в России [24, 25].

Мы оцениваем наступление благоприятного исхода заболевания у больных в зависимости от динамики основных клинических синдромов и лейкоцитарного индекса интоксикации, полученных на фоне проведения инфузионной терапии (3-й день) у больных с включением реамберина и мафусола.

В табл. 6 и 7 представлена сопряжённость влияния изучаемых препаратов на наступление благоприятного исхода по нормализации основ-

Таблица 8. Расчёт относительного риска (RR) отсутствия благоприятного исхода

Группы больных, ожидаемое состояние	Расчёт рисков R, RR		
Группа А, риск отсутствия благоприятного исхода по основному клиническому признаку у получавших реамберин	R_{1a}	27/71	0,3802
Группа А, риск отсутствия благоприятного исхода по ЛИИ у получавших реамберин	R_{1b}	43/71	0,6056
Группа В, риск отсутствия благоприятного исхода по основному клиническому признаку у получавших мафусол	R_{2a}	33/65	0,5077
Группа В, риск отсутствия благоприятного исхода по ЛИИ у получавших мафусол	R_{2b}	53/65	0,8154
Относительные риски RR	RR_{1a2a}	0,3802/0,5077	0,7488
	RR_{1b2b}	0,6056/0,8154	0,7427

Таблица 9. Расчёт отношения шансов

Группы больных, ожидаемое состояние	Расчёт отношения шансов OR		
Группа А, риск отсутствия благоприятного исхода по основному клиническому признаку у получавших реамберин	OR_{1a}	27/44	0,6136
Группа А, риск отсутствия благоприятного исхода по ЛИИ у получавших реамберин	OR_{1b}	43/28	1,5357
Группа В, риск отсутствия благоприятного исхода по основному клиническому признаку у получавших мафусол	R_{2a}	33/32	1,0313
Группа В, риск отсутствия благоприятного исхода по ЛИИ у получавших мафусол	R_{2b}	53/12	4,4167
Отношение шансов	OR_{1a2a}	0,6136/1,0313	0,5949
	OR_{1b2b}	1,5357/4,4167	0,3477

Таблица 10. Расчёт абсолютного снижения рисков

Абсолютное снижение риска (ARR)	$R_{2a}-R_{1a}$	+0,1275
	$R_{1a}-R_{2a}$	-0,1275
	$R_{2b}-R_{1b}$	+0,2098
	$R_{1b}-R_{1a}$	-0,2098

ных клинических признаков (табл. 6) и ЛИИ (табл. 7). Так у 57,9% больных, получавших реамберин (группа А), по клиническому синдрому отмечен благоприятный исход заболевания, против 32 (42,1%) пациентов, получавших мафусол. Суммарно наступление благоприятного исхода отмечено у 76 (55,9%) из 136 больных. Благоприятный исход по уровню ЛИИ выявлен у 40 (29,4%) из 136 больных, в том числе у 28 (70%), среди пациентов, получавших раствор реамберина против 12 (30%) больных, получавших мафусол.

В рассчитываемых нами показателях учитывался относительный риск (RR) (табл. 8) и отношение шансов (OR) (табл. 9) отсутствия благоприятного исхода у больных, получавших реамберин и мафусол.

Риск отсутствия благоприятного исхода по основным клиническим симптомам (табл. 8) составил 0,3802 у пациентов, получавших реамберин, против 0,5077 — у больных, пролеченных мафусолом. Относительный риск отсутствия нормализации ЛИИ у пациентов, получавших реамберин и мафусол, составил соответственно 0,6056 и 0,8154. Анализируя расчёты по соотношению шансов (см. табл. 9) можем подтвердить данные, полученные при оценке относительного риска (RR).

На основании проведённых расчётов можно считать, что риск отсутствия благоприятного исхода (по клиническому синдрому и по уровню ЛИИ) у пациентов, получавших реамберин, ниже, чем у больных пролеченных мафусолом, поскольку R_{1a} и R_{2a} ниже 1, в 3,3 и 2,2 раза, а R_{1b} и R_{2b} ниже 1 в 1,6 и 1,3 раза соответственно. Это подтверждено и расчётом абсолютного снижения рисков (разница частоты исходов заболевания среди пациентов группы В и А), что составило по реамберину +0,1275 и +0,2098, а по мафусолу — соответственно со знаком «—» (табл. 10), указывая на возможность большей частоты встречаемости неблагоприятных исходов у пациентов, получавших мафусол. Соотношение шансов по отсутствию благоприятного исхода по основным клиническим признакам у пациентов, пролеченных реамберин, составило 0,6136, по уровню ЛИИ 1,5357, против соответственно 1,0313 и 4,4167 у пациентов, получавших мафусол, т.е. с разницей в 1,7 и 2,9 раза. Отношение шансов по реамберину составило 0,5949 и 0,3477 соответственно.

Резюмируя выше изложенное, следует отметить, что инфекционный процесс сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации, что подтверждается повышением лейкоцитарного индекса интоксикации, уровня молекул средней массы (MCM_{254} , MCM_{280}), ин-

декса токсичности, снижением общей, эффективной концентрации альбумина и его связывающей способности. Динамика показателей эндогенной интоксикации находится в определённой зависимости от периода болезни с максимумом выраженности в период разгара. В фазу ранней реконвалесценции не происходит нормализации изучаемых показателей гомеостаза, что обосновывает необходимость применения средств с дезинтоксикационным механизмом действия. Раствор реамберина обеспечивает быстрое купирование признаков токсикоза, о чем свидетельствует снижение частоты лихорадки, рвоты, уменьшение слабости, абдоминальных болей и нарушений стула при динамическом наблюдении по сравнению с пациентами, получавшими мафусол, а также нор-

ЛИТЕРАТУРА

1. Малеев В.В. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути решения. *Инфекц бол* 2004; 2: 1: 7—11.
2. Пак С.Г. Инфекционные болезни: взгляд через призму времени (Актовая речь). М.: 2005; 44.
3. Покровский В.И., Малеев В.В. Актуальные вопросы терапии и профилактики в условиях эволюции инфекционных заболеваний. *Инфекц бол* 2003; 1: 1: 6—8.
4. Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Кулагина М.Г., Бродов Л.Е. Дифференциальная диагностика острых кишечных инфекций и инвазий. Острые кишечные инфекции. М.: 2012; 56—118.
5. Гордец А.В., Юрсова Е.Н., Малашенко В.Г., Черникова А.А. Актуальные направления в лечении ОКИ на современном этапе. Узловые вопросы борьбы с инфекцией: Материалы Рос. науч. практ. конф. СПб.: 2004; 65—66.
6. Мокрецова Е.В. Клиника и патоморфологические аспекты патогенеза гастроинтестинальной формы сальмонеллёза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2003; 25.
7. Постовит В.А. Сальмонеллёз. Пищевые токсикоинфекции. М.: 1984; 7—103.
8. Подлевский А.Ф., Петров Н.М., Штанько С.И. Клинические проявления спорадических и групповых заболеваний сальмонеллёзом. Острые кишечные инфекции. Л.: 1981; 117—119.
9. Туряница С.М., Грищенко Р.И., Сакаль Н.Н. Клинико-бактериологические особенности сальмонеллёза. *Клин мед* 1980; 2: 26—29.
10. Ключарев А.А., Поleshко Д.В., Вершеня М.И. Клиника и лечение острых желудочно-кишечных заболеваний, вызванных условно-патогенной флорой. *Здравоохранение Белоруссии*. 1982; 2: 7—9.
11. Альба Д.Л. Патфизиологические аспекты эндогенной интоксикации у детей в острую фазу при инфекционных заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 1998; 20.
12. Земсков А.В., Земсков В.М., Караулов А.В. Принципы анализа гемо- и иммунограмм. *Клин иммунол* 2006; 243—246.
13. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов. М.: 2008; 242—255.
14. Карякина Е.В., С.В. Белова Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). *Клин лаб диагн* 2004; 3: 3—8.
15. Артюков А.В., Золотов А.Н., Ярклов А.Н. Интоксикационный синдром при сальмонеллёзе и уровень молекул средней массы как один из критериев оценки его тяжести. Вопросы инфекционной патологии человека: Материалы науч. конф., посвященной 10-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии КГМА. Киров, 2001; 40—42.
16. Маржохова М.Ю., Башиева М.А., Желихажева Ж.М. Некоторые показатели синдрома интоксикации при острых кишечных инфекциях. *Эпидемиол инфекц бол* 2008; 6: 39—42.
17. Плоскирева А.А., Горелов А.В., Жучкова С.Н., Бондарева А.В., Тхакушинова Н.Х. Современные подходы к интенсивной терапии острых кишечных инфекций у детей. *Инфекц бол* 2012; 10: 1: 50—55.
18. Тихомирова О.В., Ныrkova О.И., Говорова Л.В., Алексеева Л.А. Терапия интоксикационного синдрома при бактериальной дизентерии у детей: Методическое пособие для врачей. СПб.: 2005; 32.
19. Николайчик В.В., Кирковский В.В., Моин В.М. Способы определения средних молекул. *Лаб дело* 1991; 10: 13—18.
20. Гаврилов В.Б., Бибула М.М., Фурманчук Д.А. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатор дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. Книга 2. М.: 1998; 132—139.
21. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. (ред.). Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Книга 2. М.: 1998; 440.
22. Миллер Ю.И., Добрецов Г.Е. Молекулярные основы флуоресцентного метода определения связывающей ёмкости альбумина сыворотки крови. *Клин лаб диагн* 1994; 5: 20—22.
23. Серпик В.Г. Теоретические основы биостатистики при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика* 2009; 2: 9—14.
24. Кремь Н.В. Клиническая и лабораторная характеристика HCV-инфекции: патогенетически и экономически обоснованная фармакотерапия. Автореф. дисс....к.м.н. Санкт-Петербург. 2009; 24.
25. Ботвиньев О.К., Орехова С.Б., Романцов М.Г. Циклоферон в терапии детей, ассоциированных с герпесвирусами. *Антибиотики и химиотерапия* 2009; 5—6: 48—54.