

## ПРИМЕНЕНИЕ РЕАМБЕРИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗЕ

В. Ф. Павелкина, Р. З. Альмяшева, Ю. Г. Ускова

ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск

*Целью исследования явилось изучение некоторых показателей эндогенной интоксикации (ЭИ) при сальмонеллезе на фоне базисной терапии и при дополнительном использовании препарата с дезинтоксикационным действием — реамберина. Обследовано 66 больных сальмонеллезом, вызванным *Salmonella enteritidis*, протекающим в среднетяжелой форме по гастроэнтеритическому варианту. Изучены показатели ЭИ. Выявлено, что сальмонеллез сопровождается развитием выраженных явлений ЭИ, о чем свидетельствует повышение лейкоцитарного индекса интоксикации, уровня молекул средней массы на фоне снижения детоксикационных свойств альбумина. Длительное сохранение ЭИ способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний, и перенесенное заболевание может быть причиной длительного бактерионосительства и формирования хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, что требует разработки новых подходов к лечению сальмонеллеза, в частности использования средств с дезинтоксикационным механизмом действия. Реамберин, применяемый в комплексной терапии сальмонеллеза, уменьшает степень выраженности ЭИ, о чем свидетельствуют нормализация уровня молекул средней массы, повышение детоксикационных свойств альбумина. Включение реамберина в комплексное лечение больных сальмонеллезом следует считать перспективным и рекомендовать к применению в клинике инфекционных болезней.*

*Ключевые слова:* сальмонеллез, интоксикационный синдром, связывающая способность альбуминов сыворотки крови, реамберин

### THE USE OF REAMBERIN FOR THE CORRECTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME ASSOCIATED WITH SALMONELLOSIS

V.F. Pavelkina, R.Z. Al'myasheva, Yu.G. Uskova

N.P. Ogarev Mordovian State University, Saransk

*The aim of the work was to study characteristics of endogenous intoxication (EI) associated with salmonellosis under conditions of basal therapy and its supplementation by detoxicant reamberin. The study included 66 patients with the gastroenteric variant of moderately severe *S. enteritidis* infection. The infection was accompanied by well-apparent manifestations of EI (increased leukocyte index, elevated level of medium weight molecules, and reduced detoxification potency of albumin). Persistent EI promotes development of secondary immunodeficiency; the recovery from the disease does not exclude long-term carriage of the pathogen and the development of chronic gastrointestinal diseases. It requires new approaches to the treatment of salmonellosis, such as the use of detoxicants like reamberin that decrease the severity of EI. It is concluded that introduction of reamberin in the combined treatment of salmonellosis can be recommended as a promising option for the management of infectious diseases.*

*Key words:* salmonellosis, intoxication syndrome, serum albumin binding capacity, reamberin

Успехи в борьбе с инфекционными заболеваниями в нашей стране общепризнаны. Вместе с тем в инфектологии еще остаются проблемы, имеющие серьезное социально-экономическое значение. К их числу относятся острые кишечные инфекции, которые по-прежнему стабильно удерживают второе место в структуре инфекционной заболеваемости и смертности в мире. Широко распространенным на всех континентах мира является сальмонеллез. По данным ВОЗ, удельный вес его составляет более 1,3 млрд случаев в год. Проблема острых кишечных инфекций на протяжении последних лет остается одной из актуальнейших и в Российской Федерации: сохраняются повсеместное распространение и высокий уровень заболеваемости сальмонеллезом без тенденции к ее снижению [1—3].

Сальмонеллез — инфекционное заболевание, характеризующееся значительным полиморфизмом клинического течения, наличием интоксикационного синдрома и признаков поражения желудочно-кишечного тракта. Эта инфекция вызывает длительную нетрудоспособность больных, может приводить к формированию хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и стойкого носительства, которые представляют большую медицинскую и социальную проблему [4—6].

Ведущее значение в клинике сальмонеллеза имеет развивающийся интоксикационный синдром, составной частью которого является эндотоксикоз. Этой

проблеме в последнее десятилетие в отечественной и зарубежной научной медицине уделяется большое внимание. Это обусловлено универсальностью рассматриваемого патологического синдрома в патогенезе различных заболеваний, особенно если одним из его главных компонентов выступает воспалительно-деструктивный процесс, а также ведущей ролью этого синдрома в прогностическом аспекте многих нозологических форм. Наиболее актуальным является изучение объективных критериев эндогенной интоксикации (ЭИ), так как ее выраженность определяет тяжесть течения, осложнения и исход. В связи с этим актуальны выявление и детализация отдельных звеньев патогенеза ЭИ, а также разработка новых и уже существующих методов коррекции патофизиологических составляющих рассматриваемой патологии.

В настоящее время при различных инфекционных заболеваниях (грипп, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и др.) для оценки ЭИ используют отдельные показатели — содержание молекул средней массы (МСМ), продуктов перекисного окисления липидов и др. [2, 5, 7], однако определение количества МСМ отражает в основном уровень токсемии, а не сам процесс ЭИ. Исследовать ЭИ на основе изучения накопления и связывания токсинов помогают альбуминовые тесты. Снижение содержания этого белка в сыворотке крови является важным показателем интоксикации организма

[8, 9]. В литературе имеются единичные работы, где для выявления степени ЭИ у инфекционных больных проводили определение содержания МСМ, продуктов перекисного окисления липидов и альбуминовые тесты [7].

Исследований ЭИ на основе изучения накопления и связывания токсинов альбумином — таких показателей, как общая концентрация альбумина (ОКА), эффективная концентрация альбумина (ЭКА), связывающая способность альбумина (ССА), индекс токсичности (ИТ) по альбумину, при сальмонеллезе в доступной литературе не найдено. Требуется дальнейшего изучения и комплексная оценка интоксикационного синдрома при этом заболевании. Все это могло бы прояснить некоторые стороны патогенеза заболевания, способствовать более объективной оценке степени тяжести, полноты выздоровления и уточнить назначение дезинтоксикационных средств.

**Цель исследования** — изучить некоторые показатели ЭИ при сальмонеллезе в зависимости от периода заболевания на фоне базисной терапии и при дополнительном использовании препарата с дезинтоксикационным действием — реамберина.

### Материал и методы

В основу работы положены исследования, проведенные на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева и ГБУЗ Республиканская инфекционная клиническая больница Саранска. В простое открытое рандомизированное клиническое исследование было включено 66 больных сальмонеллезом, вызванным *Salmonella enteritidis*, в возрасте от 18 до 50 лет. Диагноз подтвержден бактериологическим (у 59 больных) и серологическим (нарастанием в динамике заболевания специфических антител в реакции непрямой гемагглютинации — у 7 больных) методами. У всех больных заболевание протекало в среднетяжелой форме по гастроэнтеритическому варианту.

Критериями включения в исследование служили лабораторно подтвержденный (бактериологическим или серологическим методом) диагноз сальмонеллеза, среднетяжелое течение заболевания, поступление больного в стационар в 1—3-й день болезни, добровольное согласие пациентов на участие и использование результатов их обследования. Из исследования исключались бактерионосители сальмонелл, больные с тяжелым течением сальмонеллеза, больные, у которых от начала заболевания прошло более 3 сут, а также пациенты с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, нарушение функции печени, почек, онкологические процессы) и хроническими воспалительными заболеваниями в фазе обострения.

Пациенты рандомизированы на 2 группы. Основная группа (30 больных) дополнительно к базисному лечению получала препарат реамберин (НТФФ «Полисан», Россия), оказывающий антигипоксическое, антиоксидантное, дезинтоксикационное действие [10]. Раствор реамберина (1,5%) назначали внутривенно капельно по 500 мл в течение 5 дней. Группу сравнения (36 человек) составили пациенты, получающие базисную терапию, включающую этиотропные, патогенетические и симптоматические препараты. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Для контроля лабораторных показателей обследовали группу практически здоровых лиц (30 человек). Пациенты получали информацию о проводимой терапии, давали письменное информированное согласие на включение их в исследование и имели право отказаться от участия в нем на любом этапе. Выбывших из исследования пациентов на всем протяжении наблюдения не было.

Проведен анализ основных клинических синдромов — интоксикационного и гастроинтестинального — у пациентов с сальмонеллезом. По общему анализу крови рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). Лабораторные показатели интоксикационного синдрома изучали по гидрофильному и гидрофобному компонентам ЭИ. О гидрофильном компоненте токсичности судили по накоплению в крови МСМ при длине волны 254 и 280 нм ( $МСМ_{254}$ ,  $МСМ_{280}$ ), определяемых спектрофотометрическим методом [11]. Гидрофобный компонент ЭИ оценивали, определяя ОКА и ЭКА флюоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 (Научно-исследовательский методический внедренческий центр ГМЦ «Зонд», Россия) с помощью набора «Зонд-альбумин». ИТ рассчитывали по формуле:  $ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1$ , связывающую способность альбумина — по формуле:  $ССА = ЭКА/ОКА \times 100$  [9]. На основе отношения показателей МСМ и ЭКА рассчитывали критерии интоксикации (КИ):  $КИ_1 = (МСМ_{254}/ЭКА) \times 1000$ ,  $КИ_2 = (МСМ_{280}/ЭКА) \times 1000$ ,  $КИ_3 = (МСМ_{254}/ОКА) \times 1000$  [12].

Обследование проводили в разгар болезни и в период ранней реконвалесценции (1—3-й и 7—10-й дни болезни). Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики путем вычисления средней арифметической ( $M$ ), ошибки средней арифметической ( $m$ ), критерия Стьюдента ( $t$ ). Достоверность различий определяли при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

У всех 66 больных сальмонеллезом заболевание протекало в гастроинтестинальной форме по гастроэнтеритическому варианту средней степени тяжести. Основу клинической картины при сальмонеллезе составляли интоксикационный и гастроинтестинальный синдромы. Заболевание во всех случаях начиналось остро с симптомов интоксикации: повышение температуры тела наблюдалось у 66 (100%) больных, общая слабость — у 64 (97%), головная боль — у 60 (91%), снижение аппетита — у 66 (100%). Температура держалась  $3,7 \pm 0,8$  сут, общая слабость продолжалась  $5,3 \pm 0,8$  сут, головная боль беспокоила  $2,2 \pm 0,7$  сут, плохой аппетит сохранялся на протяжении  $3,1 \pm 0,6$  сут.

К концу первых суток от начала болезни появлялся гастроинтестинальный синдром: в разгар заболевания во всех случаях отмечались тошнота, повторная рвота и расстройство стула. Продолжительность тошноты и рвоты сохранялась  $2 \pm 0,6$  сут. У всех наблюдаемых больных отмечался обильный водянистый стул, который у 43 (65,15%) больных сальмонеллезом имел зеленоватую окраску. Частота стула у 33 (50%) пациентов не превышала 10 раз в сутки, у остальных 33 (50%) больных жидкий стул отмечался чаще 10 раз в сутки. Нормализация стула у 55 (83,33%) больных наступила на 4—7-й день болезни, у 11 (16,66%) пациентов расстройство стула сохранялось до 10-го дня болезни. Длительность диареи сохранялась  $5,8 \pm 0,7$  сут. Боль в животе отмечена у всех наблюдаемых пациентов, причем у 30 (45,45%) больных она имела интенсивный характер и длилась более 4 сут. Длительность абдоминальной боли составила  $4,2 \pm 0,6$  сут. В результате диспепсических расстройств у всех больных в разгар заболевания развивалась дегидратация I—II степени, выявляемая клинически и лабораторно (повышение гематокрита, гипонатриемия, гипонатриемия). Продолжительность таких симптомов дегидратации, как сухость во рту и жажда, составила  $3,2 \pm 0,7$  сут.

Характерным для сальмонеллеза является поражение сердечно-сосудистой системы с выходящими на первый план сосудистыми расстройствами, что и было выявлено у всех больных: нарушение микроциркуляции в сосудах кожи — бледность кожных покровов и/или акро-

Таблица 1. Динамика показателей ЭИ на фоне базисной терапии (M ± m)

Показатель	Здоровые лица (n = 30)	Период разгара болезни (n = 36)	Период реконвалесценции (n = 36)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
MСM <sub>254</sub>	0,218 ± 0,005	0,300 ± 0,015	0,270 ± 0,010	< 0,001	< 0,001
MСM <sub>280</sub>	0,255 ± 0,004	0,300 ± 0,014	0,290 ± 0,010	< 0,01	< 0,01
ОКА, г/л	45,80 ± 1,02	43,10 ± 1,10	43,33 ± 0,71	> 0,05	< 0,05
ЭКА, г/л	45,15 ± 0,96	39,53 ± 0,70	40,11 ± 0,35	< 0,001	< 0,001
ССА, %	98,58 ± 0,23	92,60 ± 1,54	93,15 ± 1,25	< 0,001	< 0,001
ИТ	0,01 ± 0,002	0,09 ± 0,020	0,08 ± 0,014	< 0,001	< 0,001
КИ <sub>1</sub>	4,90 ± 0,15	7,80 ± 0,42	6,79 ± 0,16	< 0,001	< 0,001
КИ <sub>2</sub>	5,72 ± 0,15	7,52 ± 0,33	7,18 ± 0,21	< 0,001	< 0,001
КИ <sub>3</sub>	4,83 ± 0,15	7,22 ± 0,39	6,34 ± 0,18	< 0,001	< 0,001

Примечание. p<sub>1</sub> — достоверность различий показателей в период разгара и у здоровых лиц; p<sub>2</sub> — показателей в период ранней реконвалесценции и у здоровых лиц.

цианоз, тахикардия, артериальная гипотония, глухость сердечных тонов. У 30 (45,45%) больных отмечался акроцианоз, у 52 (78,78%) частота сердечных сокращений превышала 90 в минуту, у 13 (19,69%) больных отмечалось снижение артериального давления ниже 90 мм рт. ст. Продолжительность тахикардии составила 3,2 ± 0,6 сут, артериальной гипотонии — 2,3 ± 0,9 сут. Поражение миокарда подтверждалось изменениями ЭКГ (снижение зубца Т, депрессия сегмента ST, уширение зубца Р), которые выявлены у 42 (63,63%) пациентов в разгар болезни, имели преходящий характер и исчезали в период реконвалесценции.

Следствием сокращения почечного кровотока и нарушения микроциркуляции в сосудах почек в периоде разгара болезни явились наблюдаемая у 15 (22,72%) больных олигурия с мочевым синдромом (альбуминурия, цилиндрурия, микрогематурия).

Несмотря на совершенствование методов лечения сальмонеллеза поиск новых способов терапии остается актуальным. Этиотропная терапия при гастроинтестинальной форме ограничена, поэтому основой лечения является патогенетическая коррекция нарушенных процессов в организме. Ведущее место в патогенезе заболевания занимает интоксикационный синдром, развитие которого связано с холероподобным энтеротоксином и эндотоксином липолисахаридной природы, а также с накоплением эндогенных токсинов в организме [2]. Не-

смотря на многочисленность лечебных рекомендаций, проблема коррекции ЭИ полностью не разрешена. Нами для купирования интоксикационного синдрома у 30 больных сальмонеллезом был использован препарат реамберин. Анализ динамики клинических признаков заболевания в основной группе показал, что длительность ведущих симптомов сальмонеллеза уменьшалась. Так, продолжительность общей слабости уменьшалась с 5,3 ± 0,8 до 3,5 ± 0,4 сут, плохого аппетита — с 3,1 ± 0,6 до 1,75 ± 0,3 сут, диарейного синдрома — с 5,8 ± 0,7 до 4,2 ± 0,4 сут, тахикардии — с 3,2 ± 0,6 до 1,85 ± 0,3 сут (p < 0,05). Продолжительность общей слабости уменьшалась в группе сравнения в 52,8% случаев (у 19 больных из 36), в основной группе — в 83,3% (у 25 больных из 30). Уменьшение продолжительности плохого аппетита в группе сравнения наблюдалось в 55,6% случаев (у 20 больных из 36), в основной группе — в 90% (у 27 больных из 30). Длительность диарейного синдрома на фоне базисной терапии уменьшилась в 50% случаев (у 18 больных из 36), при дополнительном применении реамберина в — 83,3% (у 25 больных из 30). Продолжительность тахикардии уменьшалась в группе сравнения в 38,9% случаев (у 14 больных из 36), в основной группе — в 66,7% (у 20 больных из 30). При этом дополнительное применение реамберина не оказало влияния на длительность лихорадочной реакции, головной и абдоминальной боли, тошноты и рвоты, сухости во рту, жажды и артериальной гипотонии (p > 0,05).

Изучение показателей периферической крови выявило, что в разгар болезни отмечались лейкоцитоз — 9,69 ± 0,82 · 10<sup>9</sup>/л (p < 0,001), увеличение ЛИИ до 2,72 ± 0,6 (p < 0,001), повышение СОЭ до 24,11 ± 2,2 мм/ч. К периоду ранней реконвалесценции ЛИИ нормализовался, сохранялось повышение СОЭ до 16,75 ± 1,36 мм/ч (p < 0,01).

Основным показателем, позволяющим оценить степень тяжести сальмонеллеза, является выраженность синдрома интоксикации, которая в свою очередь оценивается по совокупности клинических и лабораторных данных. Интегральным показателем синдрома ЭИ признано содержание MСM. Этот показатель в норме незначителен и строго контролируется организмом. При патологических состояниях происходит накопление MСM [13]. Изучено содержание MСM в плазме крови при длине волны 254 и 280 нм. В разгар заболевания при среднетяжелой форме уровень MСM<sub>254</sub> и MСM<sub>280</sub> повышался до 0,3 ± 0,015 и 0,3 ± 0,014 усл. ед. соответственно (табл. 1). После проведенной базисной терапии уровень MСM<sub>254</sub> снижался в 58,3% случаев (у 21 больных из 36) и MСM<sub>280</sub> — в 50% (у 18 больных из 36), но продолжал превышать показатели у здоровых лиц и составил 0,27 ± 0,01 и 0,29 ± 0,01 усл. ед. соответственно (p < 0,01). Повышенный уровень MСM свидетельствует о сохранении эндотоксемии к моменту клинического выздоровления больных.

Таким образом, исследование содержания MСM дает дополнительную информацию о развитии ЭИ при сальмонеллезе, которая зависит от периода болезни. Уровень MСM был повышен как в разгар заболевания, так и в период ранней реконвалесценции с максимумом в период разгара, что свидетельствует о выраженности и длительности ЭИ и согласуется с данными других авторов [14, 15]. Такая динамика содержания MСM в плазме крови свидетельствует об активации катаболических

Таблица 2. Динамика показателей ЭИ на фоне разных методов терапии (M ± m)

Показатель	Здоровые лица (n = 30)	Группа сравнения (n = 36)	Основная группа (n = 30)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
MСM <sub>254</sub>	0,218 ± 0,005	0,270 ± 0,010	0,220 ± 0,010	< 0,001	> 0,05
MСM <sub>280</sub>	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	42,02 ± 0,36	< 0,001	< 0,01
ССА, %	98,58 ± 0,23	93,15 ± 1,25	96,62 ± 1,21	< 0,05	> 0,05
ИТ	0,01 ± 0,002	0,08 ± 0,014	0,04 ± 0,010	< 0,05	< 0,01
КИ <sub>1</sub>	4,90 ± 0,15	6,79 ± 0,16	5,35 ± 0,17	< 0,001	< 0,05
КИ <sub>2</sub>	5,72 ± 0,15	7,18 ± 0,21	6,13 ± 0,27	< 0,01	> 0,05
КИ <sub>3</sub>	4,83 ± 0,15	6,34 ± 0,18	5,20 ± 0,20	< 0,001	> 0,05

Примечание. p<sub>1</sub> — достоверность различий показателей в основной группе и группе сравнения; p<sub>2</sub> — показателей в основной группе и у здоровых лиц.

процессов и указывает на сохранение эндотоксемии к периоду клинического выздоровления.

Изучение влияния реамберина на содержание среднемолекулярных пептидов показало, что препарат приводил к уменьшению содержания МСМ<sub>54</sub> в 86,7% случаев (у 26 больных из 30), что составило  $0,22 \pm 0,01$  усл. ед., и МСМ<sub>280</sub> в 76,7% (у 23 больных из 30), что составило  $0,256 \pm 0,01$  усл. ед., достигая показателей в контроле ( $p > 0,05$ ). Это свидетельствует о дезинтоксикационном эффекте препарата (табл. 2) и подтверждает выявленные ранее рядом авторов дезинтоксикационные свойства реамберина [16, 17].

Определение содержания МСМ является методом оценки ЭИ, позволяющим судить о гидрофильном компоненте токсичности. О гидрофобном компоненте можно судить по альбуминовым тестам, поскольку жирорастворимые токсины могут переноситься кровью в комплексе, связанном с белками. Основным их переносчиком является альбумин, однако при изменении физико-химических свойств крови конформационная структура молекулы альбумина может изменяться, что отражается на связывающей способности альбумина. В настоящее время оценить ОКА и ЭКА, ССА, токсичность позволяет флуоресцентный метод. Если определение содержания МСМ отражает в основном уровень токсемии, а не сам процесс ЭИ, то альбуминовые тесты помогают исследовать ЭИ на основе изучения накопления и связывания токсинов [12]. Изучения показателей альбуминовых тестов при сальмонеллезе в доступной литературе не найдено. Уровень ОКА в разгар заболевания не отличался от показателей у здоровых людей ( $43,10 \pm 1,11$  г/л, в период ранней реконвалесценции был снижен до  $43,33 \pm 0,71$  г/л (см. табл. 1), повышаясь в 50% случаев (у 18 больных из 36). При дополнительном применении реамберина ОКА повышалась в 80% случаев (у 24 больных из 30) и становилась равной таковой в контроле (см. табл. 2).

Вместе с тем транспортная функция альбумина зависит не столько от его уровня в плазме крови, сколько от его структурных характеристик (т. е. способности связывать токсины), определяемых по ЭКА, которая отражает концентрацию оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров [8, 9]. При изучении ЭКА в период разгара болезни выявлено, что она была сниженной и составила  $39,53 \pm 0,7$  г/л. К периоду ранней реконвалесценции она повышалась в 41,7% случаев (у 15 больных из 36), сохраняясь на низком уровне —  $40,11 \pm 0,35$  г/л ( $p < 0,001$ ; см. табл. 1). Включение в комплексную терапию реамберина приводило к повышению ЭКА в 90% случаев (у 27 больных из 30), что составило  $42,02 \pm 0,36$  г/л ( $p < 0,001$ ), однако показатель оставался ниже контрольных значений (см. табл. 2).

Важное диагностическое значение для оценки степени ЭИ и прогноза течения заболевания имеет связывающая способность альбумина, характеризующая процентное отношение доли свободных центров альбумина. Этот показатель как в начале, так и в конце наблюдения имел аналогичную динамику с ЭКА, т. е. ССА была сниженной весь период наблюдения ( $92,6 \pm 1,54$  и  $93,15 \pm 1,25\%$ ;  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о дефиците детоксикационных возможностей и сохранении токсического синдрома (см. табл. 1). К периоду ранней реконвалесценции ССА повышалась в 41,7% случаев (у 15 больных из 36). Дополнительное применение препарата с дезинтоксикационным эффектом привело к повышению ССА в 73,3% случаев (у 22 больных из 30) и не отличалась от уровня у здоровых лиц ( $96,62 \pm 1,11\%$ ;  $p < 0,05$ ; см. табл. 2).

У больных сальмонеллезом ИТ в разгар заболевания был повышен в 9 раз ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями у практически здоровых лиц. К периоду ранней реконвалесценции ИТ снижался в 44,4% случаев (у 16

больных из 36), но оставался в 8 раз выше значений в группе контроля ( $p < 0,001$ ; см. табл. 1). Высокие показатели ИТ к периоду клинического выздоровления свидетельствуют о сохранении интоксикационного синдрома и проведении необходимой его коррекции. Сочетанная терапия с реамберином приводила к снижению ИТ в 73,3% случаев (у 22 больных из 30), который составил  $0,04 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ; см. табл. 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что инфекционный процесс при сальмонеллезе сопровождается изменением функциональных свойств альбумина — снижением ОКА, ЭКА и ССА и повышением ИТ, что доказывает наличие выраженной ЭИ, которая зависит от периода болезни с максимумом в период разгара и сохраняется к периоду клинического выздоровления. Использование реамберина в комплексной терапии сальмонеллеза приводило к повышению функциональных свойств альбумина, что свидетельствует об эффективности этого препарата.

С помощью комплексного анализа, основанного на отношении показателей МСМ и ЭКА, ОКА, можно оценить баланс между накоплением и элиминацией токсинов в плазме крови по критериям интоксикации, которые позволяют повысить диагностику ЭИ и помогут оптимизировать патогенетическое лечение [12]. Нами было выявлено повышение  $KI_1$  в разгар заболевания до  $7,8 \pm 0,42$ , в период клинического выздоровления — до  $6,79 \pm 0,16$  ( $p < 0,001$ ).  $KI_2$  был также повышен на протяжении всего периода наблюдения ( $7,52 \pm 0,33$  и  $7,18 \pm 0,21$  соответственно;  $p < 0,001$ ). Отмечалось и повышение  $KI_3$ : в период разгара —  $7,22 \pm 0,39$ , в период ранней реконвалесценции —  $6,34 \pm 0,18$  ( $p < 0,001$ ; см. табл. 1).  $KI$  при сальмонеллезе дополняют наши представления о выраженности ЭИ, которая в свою очередь зависит от периода, степени тяжести заболевания и характеризуется усиленным образованием токсинов на фоне ухудшения их элиминации, что способствует сохранению эндотоксемии к периоду клинического выздоровления. К периоду ранней реконвалесценции снижение  $KI_1$  наблюдалось в 58,3% случаев (у 21 больного из 36),  $KI_2$  — в 47,2% (у 17 больных из 36),  $KI_3$  — в 61,1% (у 22 больных из 36). Применение реамберина приводило к снижению  $KI_1$  в 1,3 раза, а  $KI_1$  и  $KI_3$  — к нормализации ( $6,13 \pm 0,27$  и  $5,2 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ; см. табл. 2). Снижение  $KI_1$  в основной группе наблюдалось в 90% случаев (у 27 больных из 30),  $KI_2$  — в 80% (у 24 больных из 30),  $KI_3$  — в 86,7% (у 26 больных из 30). Такая динамика  $KI$  свидетельствует о детоксикационном эффекте препарата.

Таким образом, сальмонеллез сопровождается развитием ЭИ на фоне снижения детоксикационных свойств альбумина. Длительное сохранение ЭИ способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний, и перенесенное заболевание может быть причиной длительного бактерионосительства и формирования хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, а поэтому коррекцию ЭИ необходимо начинать как можно раньше. Установлено, что остаточные явления воспаления и признаки затянувшейся репарации, сохраняются спустя 90—120 дней после перенесенного сальмонеллеза. Они характеризуются макрофагальной инфильтрацией слизистой оболочки, а также высокими показателями пролиферации эпителия, что можно расценивать как предпосылки к развитию хронического воспаления в слизистой оболочке толстой кишки [6]. Реамберин, применяемый в комплексной терапии сальмонеллеза, сокращает длительность ведущих клинических симптомов болезни и лабораторных критериев ЭИ. Включение этого препарата в комплексное лечение больных следует считать перспективным и рекомендовать к применению в инфектологии.

## Выводы

1. Инфекционный процесс при сальмонеллезе сопровождается развитием эндогенной интоксикации, что подтверждается повышением лейкоцитарного индекса интоксикации, критериев интоксикации, уровня молекул средней массы, индекса токсичности, снижением общей, эффективной концентрации альбумина и его связывающей способности.

2. Динамика изученных показателей эндогенной интоксикации зависит от периода болезни. В период ранней реконвалесценции не происходит нормализации изучаемых показателей гомеостаза, что обосновывает

необходимость применения средств с дезинтоксикационным механизмом действия.

3. Применение в комплексной терапии сальмонеллеза реамберина способствует уменьшению выраженности эндогенной интоксикации, о чем свидетельствуют нормализация уровня молекул средней массы (МСМ<sub>254</sub>, МСМ<sub>280</sub>), снижение индекса токсичности, критериев интоксикации, повышение общей, эффективной концентрации альбумина и его связывающей способности, что подтверждает его дезинтоксикационный эффект. Включение реамберина в комплексное лечение больных сальмонеллезом следует считать перспективным и рекомендовать к применению в клинике инфекционных болезней.

## Сведения об авторах:

*Медицинский институт ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск*

*Кафедра инфекционных болезней*

Павелкина Вера Федоровна — д-р мед. наук, зав. кафедрой; e-mail: Pavelkina@rambler.ru

Альмяшева Римма Зарифовна — доцент кафедры.

Ускова Юлия Геннадьевна — клин. ординатор кафедры.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Малеев В. В. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути решения. Инфекц. болезни. 2004; 2 (1): 7—11.
2. Пак С. Г. Инфекционные болезни: взгляд через призму времени (Актовая речь). М.: Издание ГОУВПО ММА им. И. М. Сеченова; 2005.
3. Покровский В. И., Малеев В. В. Актуальные вопросы терапии и профилактики в условиях эволюции инфекционных заболеваний. Инфекц. болезни. — 2003; 1 (1): 6—8.
4. Гордец А. В., Юрсова Е. Н., Малашенкова В. Г., Черникова А. А. Актуальные направления в лечении ОКИ на современном этапе. В кн.: Узловые вопросы борьбы с инфекцией: Материалы Рос. науч.-практ. конф. СПб.: ВМедА, 2004. 65—66.
5. Кузнецов В. Н., Ющук Н. Д., Моррисон В. В., Заяц Н. А. Патогенетическое значение процессов свободнорадикального окисления биомембран при некоторых инфекционных заболеваниях. В кн.: Узловые вопросы борьбы с инфекцией: Материалы Рос. науч.-практ. конф. СПб.: ВМедА, 2004. 138.
6. Мокрецова Е. В. Клиника и патоморфологические аспекты патогенеза гастроинтестинальной формы сальмонеллеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
7. Альба Д. Л. Патологические аспекты эндогенной интоксикации у детей в острую фазу при инфекционных заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 1998.
8. Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е. (ред.). Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Книга 2. М.: ГЭОТАР, 1998.
9. Миллер Ю. И., Добрецов Г. Е. Молекулярные основы флуоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови. Клин. лаб. диагн. 1994; 5: 20—22.
10. Яковлев А. Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний: Практические рекомендации. СПб, 2007.
11. Николайчик В. В., Кирковский В. В., Моин В. М. Способы определения средних молекул. Лаб. дело. 1991; 10: 13—18.
12. 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 / Ю. А. Грызунов, Г. Е. Добрецов (ред.). Книга 2. М.: ГЭОТАР, 1998. 132—139.
13. Карякина Е. В., Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). Клин. лаб. диагн. 2004; 3: 3—8.
14. Маржохова М. Ю., Башиева М. А., Желихажева Ж. М. Некоторые показатели синдрома интоксикации при острых кишечных инфекциях. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2008; 6: 39—42.
15. Артюков А. В., Золотов А. Н., Ярков А. Н. Интоксикационный синдром при сальмонеллезе и уровень молекул средней массы как один из критериев оценки его тяжести. В кн.: Вопросы инфекционной патологии человека: Материалы науч. конф., посвященной 10-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии КГМА. Киров, 2001. 40—42.
16. Плоскирева А. А., Горелов А. В., Жучкова С. Н. и др. Современные подходы к интенсивной терапии острых кишечных инфекций у детей. Инфекц. бол. 2012; 10 (1): 50—55.
17. Тихомирова О. В., Ныркова О. И., Говорова Л. В., Алексеева Л. А. Терапия интоксикационного синдрома при бактериальной дизентерии у детей: Методическое пособие для врачей. СПб., 2005.

Поступила 23.05.12