

7. King D.E., Dickerson L.M., Sack J.L. Acute management of atrial fibrillation: part ii. prevention of thromboembolic complications // *Am Fam Physician*. - 2002. - Vol.66. - P.261-272.
8. Kopecky S.L., Gersh B.J., McGoon M.D. et al. The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades // *N Engl J. Med.* - 1987. - Vol.317. - P.669-674.
9. Stoddard M.F., Dawkins P.R., Prince C.R., Ammash N.M. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study // *JACC*. - 1995. - Vol.25. - P.452-459.
10. Weigner M.J., Culfield T.A., Danias P.G. et al. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours // *Ann Intern Med.* - 1997. - Vol.126. - P.615-620.

© АИТОВ К.А., БОРИСОВ В.А., ПРОКОПЬЕВА П.Л., ХОДУС Ф.И. -

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

К.А. Аитов, В.А. Борисов, П.Л. Прокопьева, Ф.И. Ходус.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - д.б.н., проф. А.А. Майборода; Городская инфекционная клиническая больница, г. Иркутск)

Резюме. В статье исследована клиническая эффективность 1,5% раствора реамберин-инфузионного препарата нового поколения, основным действующим веществом которого является соль янтарной кислоты, обеспечивающая основные фармакологические эффекты. Доказано, что экзогенная янтарная кислота обладает дезинтоксикационными и другими свойствами. При назначении 1,5% раствора реамберина в дозе 400 мл 1 раз в сутки 26 тяжелым больным клещевым боррелиозом, получен хороший терапевтический эффект. Побочных эффектов и осложнений при назначении данного препарата не установлено. Препарат больными переносился хорошо.

Ключевые слова: клещевой боррелиоз, лечение, реамберин.

Одним из распространенных природно-очаговых иксодовых заболеваний Восточной Сибири является клещевой боррелиоз (КБ). В начале 80-ых годов в США (штат Коннектикут, г Лайм) Burgdorfer W. Et al. (1982), была открыта новая инфекция, вызываемая боррелиями. Инфекция передавалась через укус клещей *Ixodes damnum*, и было дано название по месту ее открытия - болезнь Лайма. Это открытие носило сенсационный характер, поскольку ранее полагали, что патогенные боррелии не переносятся иксодовыми клещами. Возбудитель болезни Лайма, относящийся к роду *Borrelia*, получил название *B. burgdorferi sensu stricto*. Изучение ситуации В.Г. Радченко, ВВ. Стельмахом (2003) в отношении клещевого боррелиоза в России показало, что природные очаги этой инфекции существуют повсеместно, от Прибалтики до Дальнего Востока (В. Rosicky et al; J.S. Giraudet et al.), а возбудитель переносится клещами *I. ricinus* и *I. Persulcatus*, т.е. теми же видами, что и вирус клещевого энцефалита (В.И. Злобин, 1999).

Таким образом, рост и выявление новых трансмиссивных природноочаговых инфекций в Сибири и на Дальнем Востоке диктует необходимость дальнейшего изучения вопросов их этиологии, эпидемиологии, клиники, разработки и совершенствования методов и средств диагностики и лечения.

Для клещевого боррелиоза (КБ) характерен полиморфизм клинических проявлений, связанный с генетическим разнообразием состава боррелий (Л.И. Чапоргина, 1999). Нередко заболева-

ние принимает затяжное и хроническое течение. Последние два десятилетия, в связи с повсеместным изучением КБ и введением в клиническую практику новых методов лабораторной диагностики (В.А. Хабудаев, 1999, 2001; Н.Г. Косых, 2001; О.В. Тихомирова, 2003), ежегодно отмечается рост заболеваемости данной инфекции (Л.И. Чапоргина, 1999; Г.Н. Холмогорова и соавт., 1999; К.А. Аитов и соавт., 2003).

В связи с этим, наряду с усовершенствованием методов диагностики КБ, интенсивно изучаются и эффективные методы интенсивного лечения болезни с использованием не только антибактериальных препаратов, но и различных дезинтоксикационных препаратов, так как в начальном периоде заболевания чрезвычайно важно устранить синдром интоксикации

Целью данного исследования явилось оценка терапевтического эффекта 1,5% раствора реамберина у больных с тяжелым течением КБ. Препарат назначался по 400 мл в/в капельно 1 раз в сутки. На курс 4-5 вливаний (рекомендованная доза и курс).

Реамберин - инфузионный препарат нового поколения, основным действующим веществом является соль янтарной кислоты, обеспечивающая основные фармакологические эффекты. Доказано, что экзогенная янтарная кислота обладает дезинтоксикационными свойствами, корректирует метаболический ацидоз, улучшает перфузию кислорода в ишемизированные ткани (С.В. Оболенский, 2002; М.С. Тищенко, с соавт., 2002). Антиоксидантное действие янтарной кислоты обеспечива-

ется снижением уровня свободнорадикальных процессов в крови и мембраностабилизирующим действием.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 26 больных КБ, пролечившихся в городской инфекционной клинической больнице г. Иркутск в 2003-м эпидсезоне. Диагноз КБ устанавливался на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, руководствуясь с классификацией, предложенной Ю.В. Лобзиным (2000). У всех больных диагностирована эритематозная форма инфекции, т.к. мигрирующая кольцевидная эритема (МКЭ) на месте присасывания клеща является патогномоничным признаком КБ, не оставляющее сомнения в диагнозе в комплексе с другими методами. Состояние больных опытной группы оценивали как тяжелой или ближе к тяжелой. Из них 5 больных терапевтические мероприятия получали в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных мужчин было 18 (69,3%) и женщин - 8 (30,7 %). Большинство больных были в возрасте от 30 до 55 лет (78,9%). Пик заболеваемости приходился на июнь месяц (43,2%). Первые случаи укуса и заболевания зарегистрированы в середине апреля, а последние больные КБ поступали в клинику в последней декаде сентября. При поступлении в 88,3% случаев отмечено среднетяжелое и в 11,7% - тяжелое течение болезни. Острое начало болезни установлено в 82,7% случаев, подострое - в 17,3 %.

Инкубационный период болезни составил от 1 до 49 дней (в среднем $11,1 \pm 0,7$ дней). Клиническая картина болезни характеризовалась: общей слабостью (80,7%), головной болью (69,2%), ознобом (64,4%). Больные жаловались на мышечные боли (42,3%), головокружение (27,8%), артралгию (17,3%), чувство жара (16,3%). Катаральные явления верхних дыхательных путей выявлены в 12,5% случаев. У части больных болезнь протекала с явлениями конъюнктивита и склерита (8,6%), тошнотой (7,7%), рвотой (5,7%), гиперемией (2,8%) и бледностью (16,3%) кожных покровов. Болезнь также характеризовалась гиперемией только лица (9,6%), увеличением лимфоузлов в области кольцевидной эритемы (9,6%), генерализованной лимфоаденопатией (1,9%). У части больных, как опытной, так и контрольной группы находили умеренное увеличение размеров печени (38,4 и 18,5% соответственно). Сокращение длительности гепатомегалии на фоне лечения реамберином происходило достоверно раньше, чем у больных контрольной группы ($4,1 \pm 0,8$ и $7,2 \pm 1,3$ дня соответственно; $p < 0,05$). На фоне умеренной гепатомегалии отмечено незначительное повышение уровня билирубина крови, которое было расценено как реакция печени на интоксикации. Нарушения со стороны аминотрансфераз печени (АЛТ и АСТ) отклонений от общепринятой нормы не наблюдались, что свидетельствует об отсутствии

органического поражения печени при КБ. Уровень билирубина крови к моменту выписки из стационара приходило к норме, как и размеры печени.

Лихорадка имела места в 98,1% случаев. Лихорадочный период длился в среднем $6,3 \pm 0,6$ дня. При этом минимальная длительность лихорадки составила 2 дня и максимальная - 25 дней.

Мигрирующая кольцевидная эритема (МКЭ) как маркер ЛБ встречалась у 26 (100%) больных и появлялась с 1 по 20-й день заболевания. МКЭ преимущественно локализовалась на месте укуса клеща. Причем в 2,9% случаях наблюдались множественные эритемы (метастатическая эритема) на различных участках тела. Чаще всего МКЭ наблюдали в области туловища (73,3%), реже - в области головы (2,5%), на верхних (12,6%) и нижних (10,1%) конечностях. У 6 (7,3%) человек зафиксировано появление вторичных эритем в различные сроки болезни. Размеры МКЭ варьировали от 5 до 50 и более см в диаметре. В области МКЭ больные отмечали зуд (7,9%), чувство жжения (15,8%), болезненность (7,9%). МКЭ сохранялась от 3 до 35 дней, что в среднем составило $12,8 \pm 0,6$ дня. Эритема исчезала постепенно бледнея. На месте исчезнувшей эритемы наблюдалась пигментация (49,3%), шелушение (10,4%).

Таблица 1.
Изменения клинической симптоматики у больных клещевым боррелиозом при лечении их реамберином

Симптомы	Средние величины в Ф'/ппах	
	Основная (n=26)	Сравнительная (n=10)
Лихорадочный период (в днях)	$8,3 \pm 1,4$	$11,5 \pm 1,3^*$
Озноб (длительность в днях)	$3,7 \pm 0,6$	$4,7 \pm 0,2^*$
Общая слабость (в днях)	$12,7 \pm 1,2$	$13,7 \pm 1,4$
Головная боль (в днях)	$5,2 \pm 1,6$	$6,8 \pm 1,6$
Миалгии (в днях)	$6,6 \pm 1,5$	$9,0 \pm 1,0^*$
Артралгии (в днях)	$7,2 \pm 1,2$	$10,1 \pm 1,3^*$
Анорексия (в днях)	$3,1 \pm 1,5$	$4,7 \pm 1,8$
МКЭ (длительность в днях)	$15,3 \pm 2,1$	$21,3 \pm 1,6^*$
Средний койко-день	$18,4 \pm 1,8$	$24,7 \pm 1,6^*$
Увеличение размеров печени (в %)	38,4%	18,5%
Длительность гепатомегалии (в днях)	$4,1 \pm 0,8$	$7,2 \pm 1,3^*$

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$).

Сравнительную группу составили 10 больных КБ с аналогичной симптоматикой и, получившие традиционную комплексную терапию с использованием антибактериальной терапии, но без применения испытуемого (реамберин) препарата. В лечение больных основной группы включали 1,5% раствор реамберина и вводили его в/в капельно в дозе 400 мл ежедневно в течение 4-5 дней.

Оценку эффективности лечения реамберина оценивали по следующим показателям:

- самочувствие больного до начала и после окончания курса лечения;
- динамика клинико-лабораторных показателей в процессе лечения;
- сроки пребывания больных на койке и наличие остаточных явлений.

Применение комплексной терапии с использованием реамберина показало, что устранение интоксикационного, астеновегетативного, а также артралгического синдромов наступило достоверно раньше, чем в сравнительной группе (табл. 1).

При сравнительной клинической оценке продолжительности интоксикационного синдрома и регресса отдельных симптомов болезни в исследуемых группах установлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение длительности лихорадочного периода, сроков исчезновения озноба, миалгии, артралгии. Однако достоверно быстрее исчезала мигрирующая кольцевидная эритема, токсический синдром в основной по сравнению с сравнительной группой ($15,3 \pm 2,1$ и $21,3 \pm 1,6$ дня соответственно; $p < 0,05$). Заметно сократился средний койко-день в опытной группе по сравнению с сравнительной ($18,4 \pm 1,8$ и $24,7 \pm 1,6$ дня соответственно; $p < 0,05$).

В качестве иллюстрации к нашему исследованию приводим пример двух историй болезни:

Б-ой 3. 51 год, ист. б-ни. №1415. Поступил 5.07.03. Диагноз: Клещевой боррелиоз. Эритематозная форма Полиневритический синдром.

Жалобы при поступлении, на общую слабость, головную боль в лобно-височной области, лихорадку, познабливание, мышечные боли, жжение и боль в области эритемы.

Из анамнеза болезни установлено, что болен с 1.07.03 г. когда появилась эритема в правой подвздошной области (боль, жжение), которая увеличивалась в размерах, приобретая вид розового кольца. На 4-й день болезни больной отмечал общую слабость, головную боль, ломоту во всем теле, повышение температуры тела до $39,4^{\circ}\text{C}$.

Из эпиданамнеза выяснено, что укус клеща произошел 25.06.03 в лесу в правую подвздошную область. Удалил клещ самостоятельно. Противоклещевой иммуноглобулин не был введен.

Объективно: состояние средней тяжести, вял. адинамичен. Кожа и слизистые без особенностей. Органы дыхания без особенностей. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается легкая тахикардия. ЧСС 88 уд. в 1 мин. АД 145/100 мм. рт. ст.

Язык суховат, обложен белым налетом. Живот мягкий безболезненный. Печень увеличена, и на 1-1,5 см выходит из-под края реберной дуги, чувствительная к пальпации. Селезенка не увеличена. Менингеальных симптомов нет

Status localis: в правой подвздошной области имеется кольцевидная эритема площадью 10х20 см. Пальпируются увеличенные, малоблезненные паховые лимфоузлы.

На 6-й день болезни состояние тяжелое. Усиление головной боли, светобоязнь, ригидность мышц затылка, выраженная слабость, температура 39°C . Произведена люмбальная пункция (кол-во ликвора 4 мл, прозрач-

ный, $2/3$ лимфоциты; белок 0,033 г/л). В комплекс лечения включен 1,5% раствор реамберина 400 мл 1 раз в сутки.

На 8-й день болезни самочувствие больного заметно улучшилось. Температура тела нормализовалась. Головная боль исчезла. Эритема сохраняется, но уже бледнее и в тех же размерах. Реамберин вводили в течение 5 дней.

На 17-й день болезни исчезла эритема.

На 18-й день болезни больной жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное. Сохраняется умеренная слабость.

Выписан домой на 20-й день болезни с рекомендациями наблюдения у невропатолога и кардиолога по месту жительства.

Больной получал лечение: тетрациклин по 0,3х4 раза в день в течение 10 дней; реамберин 1,5% р-р 400 мл в/в капельно; циннаризин по 1 т. х 3 раза в день в течение 10 дней; индометацин по 1 таб. х 3 раза в день; витамины группы В парентерально.

Общий анализ крови от 6.07.03 г.: Л - $4,5 \times 10^9/\text{л}$, э - 4%, п - 3%, с - 37%, л - 51%, м - 5%; СОЭ - 5 мм.рт.ст.

От 19.07.03 г.: Л - $5,5 \times 10^9/\text{л}$, э - 2%, п - 1%, с - 46%, л - 42%, м - 9%; СОЭ - 5 мм.рт.ст. РНИФ от 7.07.03 г. - 1:10; ИФА - КБ IgM (+); ИФА - КБ IgG (+).

Печеночные пробы при поступлении: билирубин общий - $32,0$ г./кмоль/л (прямой 12,2 и непрямой - 19,8 мкмоль/л. При выписке показатели билирубина были в пределах нормы. Уровни АЛТ и АСТ без изменений.

Второй больной К. 42 года, поступил с аналогичными жалобами. 28.06.03 г. по скорой. Заболел 27.06.03 г. Клещ впился в область правой лопатки в процессе сбора черемши. Клещ обнаружила и сняла дома жена. Клеща не обследовал, иммуноглобулин с целью профилактики клещевого энцефалита не вводил, антибиотики, с целью профилактики клещевого боррелиоза, не принимал. Дома ничем не лечился. Ежедневно принимал алкоголь.

При поступлении диагноз: Клещевой боррелиоз, эритематозная форма, тяжелое течение. В последующем диагноз был подтвержден в лабораторно. В области присасывания клеща обнаружено эритематозное кольцо в диаметре около 18 см, ярко красное по краям и бледно-розового цвета в центре.

Больной получал традиционное лечение без добавления 1,5% раствора реамберина. Больному вводили гемодез, полиглюкин в обычной дозе. Болезнь протекала в типичной форме с затяжным реконвалесцентным периодом. В результате больной из стационара выписан на 28-й день болезни.

При сравнительном анализе течения клещевого боррелиоза у двух идентичных больных установлено выраженное преимущество комплекса лечения с использованием 1,5% раствора реамберина внутривенно капельно в дозе 400 мл 1 раз в сутки, который оказывает относительно быстрый дезинтоксикационный эффект и за счет чего сокращается пребывание больного на койке.

Таким образом, наши исследования по оценке эффективности 1,5% раствора реамберина в сочетании с традиционной терапией больных с тяжелыми формами клещевого боррелиоза, в рекомендованной дозе и курсе, дал лучший результат, нежели без этого препарата. Больные препарат переносили хорошо и каких-либо побочных эффектов и осложнений нами не наблюдалось. В ре-

зультате курса лечения реамберином в указанной дозе у больных основной группы в среднем на 3,5 дня сократилось длительность лихорадочного периода. Почти на двое суток раньше, чем в сравнительной группе, исчезла головная боль, на 1,2 дня - боли в глазных яблоках. Существенно сократилась длительность пребывания больного на койке. При этом на протяжении всего периода ле-

чения не отмечено каких-либо побочных эффектов или осложнений, больные препарат переносили хорошо. Препарат можно рекомендовать для быстрого и эффективного снятия токсического синдрома не только при клещевом боррелиозе, но и при других инфекциях, сопровождающихся выраженным интоксикационным синдромом.

CLINICAL EFFICIENCY OF REAMBERIN IN SEVERE COURSE OF TICK-BORNE BORRELIOSIS

K.A. Aitov, V.A. Borisov, P.L. Prokop'eva, F.I. Hodus

(Irkutsk State Medical University)

There is investigated clinical efficiency of 1,5% reamberin solution - an infusion preparation of new generation, the basic working substance is the salt of an amber acid, which provides the basic pharmacological effects. It is proved, that exogenic amber acid has disintoxicative and other properties. By infusion of 1,5% reamberin solution in a dose of 400 ml per day to 26 severe patients with tick-borne borreliosis, a good therapeutic effect was achieved. By-effects and complications of the preparation were not revealed.

Литература

1. Аитов К.А., Малов И.В., Злобин В.И., Борисов В.А., Хабудаев В.А., Пустогородская Н.Г., Пютникова Ю.Г., Кушеверская М.Ю., Тарбесев А.Г. Клиническая характеристика клещевого боррелиоза // Журнал инфекционной патологии - Иркутск, 2003. - №4, Т.10. - С.10-11.
2. Злобин В.И. Современные особенности природно-очаговых инфекций в Сибири и на дальнем Востоке // Журн. Сибирь - Восток. - Иркутск, 1999. - №7. - С.23-29.
3. Косых Н.Г. Эпидемиологические и клинко-патогенетические аспекты иксодового клещевого боррелиоза в Восточной Сибири: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Иркутск, 2001. - 18 с.
4. Лобзин Ю.В., Усков, Козлов Лайм-боррелиоз (Иксодовые клещевые боррелиозы). - СПб. Фолиант, 2000. - 160 с.
5. Оболенский С.В. Реамберин - новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний // Сб. научных статей: Реамберин: реальность и перспективы. - СПб., 2002. - С.5-16.
6. Применение реамберина в комплексной терапии хронических гепатитов: Методические рекомендации / В.Г. Радченко, В.В. Стельмах. - СПб., 2003. - 28 с.
7. Тихомирова О.В., Бехтерева М.К., Ныrkova О.И. Эффективность использования препаратов реамберин и циклоферон в терапии кишечных инфекций у детей. Методические рекомендации. - СПб., 2003. - 44 с.
8. Тищенко М.С., Серебряков М.Ю., Беязева В.А. и соавт. Применение реамберина в клинике инфекционных болезней // Сб. научных статей: Реамберин: реальность и перспективы. - СПб., 2002. - С.133-135.
9. Хабудаев В.А. Клинко-патогенетические аспекты Лайм-боррелиоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2001. - 23 с.
10. Холмогорова Г.Н., Малов И.В., Аитов К.А., Борисов В.А., и др. Некоторые клинко-эпидемиологические аспекты болезни Лайма // Сб. трудов ИГМУ, посвящ. 75-летию кафедры инф. болезней "Актуальные вопросы инфекционной патологии". - Иркутск, 1999. - Вып.2. - С.64-66.
11. Черногор Л.И. Эпидемиологические особенности клещевого боррелиоза в Предбайкалье: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1999. - 24 с.
12. Burgdorfer W. /Vector/spirochete relationships of arthropodborne borreliosis // First International Conference on Tick-Borne Pathogens at the Host-Vector Interface: an Agenda for Research. Proceedings and Abstracts.; Saint Paul, USA., 1992. - P.111-120.
13. Girandet J.S., Awada H., Amor B., Menkees C.J. Manifestations rhumatologiques de la maladie de Lyme // Ann. Med. Interne. - 1988. - Vol.139, N.7. - P.463.
14. Rosicky B., Minar J. Prirodni ohniskovostlymske borreliozy // Cesk. Epidemiol. Mikrobiol. Immunol. - 1990. - S.39, N.2. - S.88-94.