

функциональными изменениями в слизистой оболочке органа, что и определяло выраженность патологического процесса.

В этой связи становится очевидной профилактическая терапия, включающая биоантиоксиданты, которые обладают способностью уменьшать мембранодестабилизирующие явления.

Во второй группе животных нами изучены эффекты влияния мексидола на процесс ulcerогенеза и на течение острого панкреатита. На фоне применения препарата патологические процессы в поджелудочной железе по сравнению с контрольной группой были выражены меньше. Отмечено снижение и деструктивных изменений слизистой оболочки тонкой кишки, что подтверждалось достоверными различиями их количества в контрольной и опытной группах (табл. 1). Необходимо отметить, что на фоне применения мексидола среднее число кровоизлияний слизистой оболочки органа на последующих этапах наблюдения не нарастало, а количество эрозий и язв – уменьшалось, тогда как в контрольной группе их число достоверно увеличивалось.

Под влиянием мексидола в ткани тонкой кишки интенсивность ПОЛ достоверно снижалась в 1,2-1,5 раза, а активность фосфолипазы A_2 – в 1,2-1,8 раза (табл. 2).

Таблица 2

Влияние мексидола на показатели ПОЛ и активность фосфолипазы A_2 в ткани тонкой кишки при остром панкреатите ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа	Этапы динамического наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
МДА (нМоль/г белка)	3,34±0,07	I	6,45±0,18*	5,68±0,21*	4,07±0,18*
		II	5,23±0,19*	4,16±0,17*	3,44±0,11
Fe-МДА (нМоль/г белка)	4,99±0,09	I	12,52±0,29*	10,91±0,33*	7,38±0,25*
		II	8,86±0,33*	6,82±0,35*	5,39±0,24
Активность ФЛА ₂ (мкмоль/с/г белка)	0,88±0,03	I	1,95±0,09*	2,31±0,06*	1,41±0,04*
		II	1,57±0,07*	1,32±0,03*	1,01±0,03*

Примечание. Здесь и далее: * – данные, изменение которых достоверно по отношению к норме при $p < 0,05$

Использование мексидола позволило к 5-м суткам нормализовать изменения в качественном и количественном составе липидов ткани тонкой кишки. Подтверждением этому служит отсутствие на этом этапе достоверных различий большинства изучаемых показателей с нормальными значениями (табл. 3).

Таблица 3

Влияние мексидола на состав фосфолипидов (%) ткани тонкой кишки при остром панкреатите

Липиды	Норма	Группа	Этапы динамического наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Сфингомиелин	19,45±0,47	I	17,17±0,81*	18,99±0,89	19,95±1,04
		II	18,45±0,72	19,23±0,66	20,13±0,74
Лизофосфолипиды	4,61±0,08	I	6,72±0,21*	9,15±0,41*	8,52±0,46*
		II	5,94±0,17*	5,12±0,33*	4,98±0,29
Фосфатидилхолин	48,16±1,31	I	35,78±0,92*	36,46±1,70*	41,12±1,06*
		II	42,61±0,69*	44,94±0,46*	46,75±1,13
Фосфатидилсерин	6,03±0,21	I	4,63±0,22*	5,28±0,19*	5,99±0,10
		II	5,54±0,19	7,69±0,16*	6,54±0,17
Фосфатидилинозит	9,05±0,31	I	14,92±0,53*	9,29±0,35	10,41±0,21*
		II	11,52±0,41*	9,48±0,29	9,34±0,30
Фосфатидилэтаноламин	12,65±0,22	I	20,37±0,59*	20,43±0,64*	13,72±0,25*
		II	16,68±0,55*	15,29±0,44*	12,63±0,19

Наиболее существенные различия выявлялись на 3-и сутки наблюдения. Именно на этом этапе отмечено достоверное повышение в ткани тонкой кишки содержание суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина и снижение уровня свободных жирных кислот, лизофосфолипидов, фосфатидилэтаноламина.

Включение мексидола в комплекс терапии острого панкреатита способствует снижению интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2 , что в свою очередь приводит к восстановлению липидных компонентов тканевых структур тонкой кишки и позволяет существенно уменьшать явления ulcerогенеза в слизистой оболочки органа.

Литература

1. Буянов В.М. и др. // Клин. хир. – 1989. – № 11. – С. 24.
2. Власов А.П. и др. Липидомодифицирующий компонент в патогенетической терапии. – М.: Наука, 2008. – 374 с.

3. Глушко В.А., Гостищев В.К. // Мат-лы Третьего конгр. асс. хир. им. Н.И. Пирогова. – М., 2001. – С. 35–36.

4. Савельев В.С., Кубышкин В.А. // Хир. – 1993. – Т.6. – С. 22.

5. Филли В.И. Острые заболевания и повреждения поджелудочной железы: рук-во для вр. – Л.: Медицина, 1982. – 248 с.

6. Яццкий Н.А. и др. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. – М., 2002. – 376 с.

УДК 616.921.5

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА ПРИ ГРИППЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

В.Ф. ПАВЕЛКИНА*

Мексидол приводил к нормализации молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов, сорбционной способности эритроцитов, уменьшению маломолекулярного диальдегида, повышению катализ плазмы и эритроцитов, детоксикационных свойств альбумина. Этот препарат следует рекомендовать к применению в инфектологии для лечения больных гриппом.

Грипп занимает ведущее место в структуре инфекционной патологии и, почти ежегодно, принимает характер эпидемий. Это заболевание остается трудно контролируемым из-за высокой изменчивости антигенной структуры и патогенности циркулирующих вирусов, а также отсутствия достаточного эффекта от вакцинации. Наиболее часто гриппом болеют лица трудоспособного возраста (19–39 лет) [5, 12, 15]. Грипп имеет широкое распространение, протекает с выраженной интоксикацией. Опасность гриппа состоит в том, что он характеризуется большой частотой и разнообразием осложнений. Превалирующие осложнения – пневмонии (до 65%). На втором месте по частоте возникновения стоят острые бронхиты (4,6–8%). У 1,5–7,6% больных встречаются осложнения со стороны ЛОР-органов (гаймориты, отиты), реже – поражения нервной системы, сердца и почек. Гриппозная инфекция способствует формированию хронической бронхолегочной патологии, предрасполагает к появлению хронических гайморитов, формирует аллергическую патологию, приводит к возникновению вторичной иммунодепрессии [3–5].

Тяжелые формы (с энцефалопатией или отеком легких) могут представлять угрозу для жизни. Кроме того, существует и отложенная смерть при гриппе, или смерть, обусловленная гриппом. Это означает, что смертью от гриппа считают все летальные исходы, обусловленные обострением уже имевшихся у пациента хронических заболеваний (сердечно-сосудистых, респираторных, болезней обмена и др.) [12]. Особое место среди осложнений занимает т.н. синдром послевирусной астении, который может развиваться у 65% больных в течение месяца от начала инфекции. Он отличается пестрой клинической картиной, ведущими симптомами которой являются усталость, эмоциональные нарушения и различные психические расстройства [3].

Ведущим синдромом при гриппе является инфекционно-токсический. Медикаментозная терапия интоксикационного синдрома представляет значительные трудности, а современные лекарственные средства, применяемые для его лечения, не полностью удовлетворяют требованиям практических врачей и не нормализуют нарушенных функций организма, что вызывает необходимость поиска и применения препаратов, в частности лекарственных средств с антиоксидантным типом действия [6, 8, 13–14].

Остается малоизученным эндотоксикоз при гриппе, а также состояние антиоксидантной защиты (АОЗ), что является актуальным. Несмотря на многочисленность лечебных рекомендаций, проблема коррекции интоксикационного синдрома при гриппе не разрешена. Не изучено и влияние антиоксидантов на эндотоксикоз и целесообразность их использования при данной патологии.

Цель работы – изучить некоторые показатели эндогенной интоксикации в зависимости от периода заболевания при гриппе на фоне базисной терапии и при дополнительном использовании препарата с антиоксидантной активностью – мексидола.

* Мединститут при ГОУ ВПО «Мордовский ГУ им. Н.П. Огарева» 430000, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68

Материал и методы. В основу работы положены исследования, проведенные в период с 2005 по 2007 гг. на кафедре инфекционных болезней ГОУВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» и базе МУЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Саранска. Нами было обследовано 70 пациентов двух групп 19 – 49 лет с диагнозом грипп средней степени тяжести. Диагноз подтвержден серологическим методом (нарастанием в динамике заболевания специфических антител в реакции непрямой гемагглютинации – РНГА).

Пациенты основной группы (35 больных) дополнительно к базисному лечению получали мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), который обладает антиоксидантным, мембранопротекторным, антигипоксическим и др. действиями. (Препарат утвержден фармакологическим комитетом Минздрава РФ 30 января 2003 г., регистрационный номер: 002161/01-2003). Его назначали внутривенно капельно 5 % – 4,0 в 200 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, в течение 5 дней. При выборе препарата для коррекции эндотоксикоза исходили из того, что в патогенезе гриппа имеются изменения гомеостаза, из которых общим неспецифическим и индуцирующим каскад нарушений метаболизма является активация процессов свободнорадикального окисления. В качестве группы сравнения (35 чел.) были пациенты, получающие базисную терапию, включающую патогенетические и симптоматические препараты. Для контроля лабораторных показателей исследовали группу практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту (30 чел.).

На каждого пациента составлена анкета, где регистрировались пол, возраст, диагноз, количество проведенных койко-дней, день болезни на момент поступления в стационар. Оценивались клинические симптомы: общее состояние больного на день госпитализации, головная боль, снижение аппетита, общая слабость, кашель, ринорея, боли в суставах, мышцах и др. Пациенты получали полную информацию о проводимой терапии и давали письменное информированное согласие на исследование.

Из лабораторных показателей изучали общий анализ крови по общепринятой методике, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), молекулы средней массы (МСМ), определяемые спектрофотометрическим способом, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – методом преципитации раствором полиэтиленгликоля, сорбционную способность эритроцитов (ССЭ). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по накоплению малонового диальдегида (МДА) в плазме крови в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Общую и эффективную концентрацию альбумина исследовали флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 с помощью набора «Зонд-альбумин» в соответствии с инструкцией к набору.

Индекс токсичности (ИТ) рассчитывали по формуле: $ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1$, где ОКА – общая концентрация альбумина, ЭКА – эффективная концентрация альбумина. Отношение ЭКА и ОКА характеризует связывающую способность альбумина (ССА), выражающуюся в процентах [2]. Состояние АОЗ оценивали по активности каталазы плазмы и эритроцитов, исследованной спектрофотометрическим методом. Обследование проводили на фоне базисной и антиоксидантной терапии в разгар заболевания и в период ранней реконвалесценции (1–2 и 7–8 дни болезни). Полученные результаты обрабатывали с помощью вариационной статистики – определение критерия Стьюдента t . Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты. Пациентов с гриппом наблюдали в период эпидемических вспышек заболевания. Всем больным диагноз выставляли на основании клинико-эпидемиологических данных, который был подтвержден реакцией непрямой гемагглютинации нарастанием титра антител в парных сыворотках. Больные были госпитализированы в стационар на 1–2 день болезни. Выявлено, что заболеваемость гриппом практически одинакова как у мужчин (53%), так и у женщин (47%). Состояние всех пациентов при поступлении в стационар оценивали как средней степени тяжести. Ведущими симптомами были лихорадка, головная боль, слабость и снижение аппетита (в 100%), у 98% отмечалась боль за грудиной, у 93% – ринорея, у 76% больных – боли в мышцах и суставах. Динамику инфекционного процесса и эффективность терапии оценивали ежедневно по клиническим признакам, используя методику балльной оценки, разработанную нами. Сумма всех баллов представлена в виде общего клинического счёта (ОКС). За ноль баллов принималось отсутствие данного симптома. Максимальная оценка по выраженности признака равнялась 4

баллам. Анализ данных проводился в период разгара (2–3 день болезни) и спада основных клинических проявлений заболевания (5–6 день болезни). Динамическое наблюдение за клиническими признаками инфекции по ОКС показало, что на 2–3 день болезни состояние пациентов оценивалось в $31,1 \pm 0,4$ балл, а к 5–6 дню заболевания ОКС составил $13,7 \pm 0,31$ баллов. Применение мексидола в комплексной терапии гриппа привело к снижению ОКС до $7,25 \pm 0,62$ баллов. При гриппе общая слабость на фоне базисной терапии к 5–6 дню болезни оценивалась в 1,5 балла, дополнительное применение мексидола снизило показатель до 0,45 балла. Головная боль к 5–6 дню болезни соответствовала 1,75 балла при традиционной терапии, а при дополнительном лечении мексидолом снизилась до 0,5 балла. Высота лихорадки на фоне базисной терапии к 5–6 дню болезни составила 1,06 балла, введение антиоксиданта привело к спаду показателя до 0,65 балла.

Мексидол, включенный в терапию гриппа оказывал дезинтоксикационный эффект, характеризующийся уменьшением выраженности таких клинических симптомов, как общая слабость, лихорадка и головная боль. Включение в комплексную терапию гриппа антиоксиданта влияло на некоторые показатели гемограммы. К периоду ранней реконвалесценции содержание сегментоядерных нейтрофилов понижено ($41,60 \pm 2,50\%$), применение мексидола при гриппозной инфекции приводило к росту этого показателя до $57,80 \pm 2,21\%$ ($p < 0,001$). Лимфоцитоз, отмеченный в начале инфекционного процесса, после проведения базисной терапии нарастал до $48,60 \pm 2,60\%$. Мексидол, включенный в терапию гриппа, способствовал нормализации состояния (соответственно $30,71 \pm 2,61$ и $24,3 \pm 2,12\%$; $p > 0,05$). ЛИИ при лечении антиоксидантным препаратом составил $0,52 \pm 0,32$, и не отличался от уровня показателей на фоне базисной терапии ($0,44 \pm 0,10$; $p > 0,05$) и здоровых лиц ($0,63 \pm 0,09$; $p > 0,05$).

Универсальным критерием эндогенной интоксикации (ЭИ) являются МСМ, в связи с чем у больных гриппом определяли их содержание. Пул МСМ содержится в крови здоровых людей. Содержание пептидов в норме незначительно и строго контролируется организмом. Накопление МСМ происходит при усилении белкового катаболизма, а также при нарушении функции органов и систем, участвующих в их выведении. В физиологических условиях основная масса среднемолекулярных пептидов (СМП) выводится путем гломерулярной фильтрации. Изучено содержание в плазме крови среднемолекулярных пептидов при длине волны 254 нм и 280 нм. Как в начале заболевания, так и к периоду ранней реконвалесценции, 7–8 день болезни, СМП (λ 254 нм) были повышенными в 1,4 и 1,24 раза и составляли $0,305 \pm 0,017$ и $0,270 \pm 0,011$ у.е. соответственно; $p < 0,001$. МСМ при λ 280 нм в начале инфекционного процесса были увеличены в 1,22 раза по сравнению с контролем и составили $0,311 \pm 0,013$ у.е. ($p < 0,001$). К периоду выздоровления, на 7–8 день болезни, содержание среднемолекулярных пептидов в крови при λ 280 нм оставалось повышенным в 1,16 раза ($0,295 \pm 0,010$ у.е.; $p < 0,001$). Такая динамика уровня МСМ в сыворотке крови при гриппе говорит об активации катаболических процессов и указывает на сохранение эндотоксемии в стадию ранней реконвалесценции. Применение мексидола при гриппозной инфекции приводило к нормализации уровня СМП при λ 254 нм и при λ 280 нм ($0,226 \pm 0,001$ и $0,259 \pm 0,015$ у.е. соответственно; $p < 0,001$, $p < 0,05$) (табл. 1).

Результаты наших исследований согласуются с аналогичными показателями других авторов [11], где отмечено значительное повышение СМП в плазме крови при неосложненном гриппе в период разгара заболевания. В фазу угасания клинических симптомов наблюдается снижение уровня СМП, которое происходит параллельно положительной динамике болезни.

Среднемолекулярные пептиды в плазме крови проанализированы у больных гриппом и гриппозной пневмонией в других работах. Авторами выявлено, что изменения количества СМП плазмы крови в динамике заболевания при этих заболеваниях зависят от стадии, степени тяжести, характера осложнений и сопутствующих заболеваний, полноты выздоровления [10].

Таким образом, уровень МСМ в сыворотке крови является объективным критерием развития ЭИ и сохранения эндотоксемии даже в период клинического выздоровления при гриппе. Избыточное содержание МСМ может вести к нарушению целостности мембран клеток и поддерживать эндотоксикоз, который не купируется базисной терапией. Мексидол, примененный в терапии гриппа, оказывал дезинтоксикационные свойства. Важную роль в возникновении и развитии ЭИ играет ПОЛ, протекающее пре-

имущественно в биологических мембранах и являющееся примером свободно-радикальных процессов в организме.

Таблица 1

Динамика среднемолекулярных пептидов при гриппе на фоне различных методов лечения ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (n=30)	Базисная терапия (n=35)		Базисная терапия + мексидол (n=35)	P ₁	P ₂
		1–2 дни болезни	7–8 дни болезни			
MCM, у.е. λ 254 нм	0,218±0,005	0,305±0,017	0,270±0,011	0,226±0,001	<0,001	<0,001
MCM, у.е. λ 280 нм	0,255±0,004	0,311±0,013	0,295±0,010	0,259±0,015	<0,001	<0,05

Примечание: P₁ – критерий достоверности отличий между показателями после базисной терапии и здоровыми; P₂ – критерий достоверности отличий между показателями после базисной терапии и сочетанной с мексидолом

Чрезмерная перекисидация мембранных структур обусловлена усилением процессов свободно-радикального окисления (СРО) под влиянием, прежде всего вирусемии, активированных нейтрофильных гранулоцитов, ЦИК и других факторов. Уровень ПОЛ определяет структурные и функциональные характеристики биомембран органов и тканей. Однако в литературе мало сведений о состоянии ПОЛ, а также антиоксидантной системы (АОС) в динамике заболевания гриппом и влиянии на этот процесс антиоксидантов, в частности, мексидола. Активность течения ПОЛ в клинике можно оценить по содержанию в плазме крови МДА, который является одним из промежуточных продуктов липоперексидации и обладает выраженной цитотоксичностью. Динамика показателей про- и антиоксидантной систем при гриппозной инфекции представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика некоторых показателей ЭИ и АОЗ при гриппе на фоне различных методов лечения ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (n=30)	Базисная терапия (n=35)		Базисная терапия + мексидол (n=35)	P ₁	P ₂
		1–2 дни болезни	7–8 дни болезни			
МДА мкмоль/л	2,18±0,0	4,6±0,59	8,4±0,93	4,7±0,66	<0,001	<0,01
Каталаза плазмы мккат/л	5,1±0,10	2,14±0,6	1,9±0,59	3,7±0,7	<0,001	<0,05
Каталаза эритроцитов мккат/л	4,2±0,16	2,9±0,47	2,9±0,49	4,15±0,4	<0,05	<0,05

Примечание: P₁ – критерий достоверности отличий между показателями после базисной терапии и здоровыми; P₂ – критерий достоверности отличий между показателями после базисной терапии и с мексидолом

При гриппе шла активация процессов ПОЛ, выражающаяся в избыточном накоплении МДА. В начале инфекционного процесса его уровень был повышен и составил 4,64±0,59 мкмоль/л (p<0,001), к периоду выздоровления вырос до 8,36±0,93 мкмоль/л (p<0,001) (контроль – 2,18±0,02 мкмоль/л), что говорит об интенсивности процессов липоперексидации. Применение препарата с антиоксидантным типом действия (мексидола) приводило к уменьшению уровня МДА до 4,72±0,66 мкмоль/л (p<0,01) по сравнению с базисной терапией, но не до нормы.

Следовательно, активация перекисидации липидов сохранялась к моменту выписки больных из стационара, что обосновывает необходимость коррекции окислительных процессов. Препарат с антиоксидантным типом действия – мексидол способствовал снижению интенсивности процессов СРО. Процессам перекисной модификации липидов, белков и нуклеиновых кислот в организме противостоит АОС. В физиологических условиях адекватное функционирование АОС уравновешивает течение свободно-радикальных процессов. В ферментативное звено антиперекисной защиты входит каталаза, ведущая химические реакции, в результате которых перекиси превращаются в безвредные соединения. Нами изучена активность каталазы плазмы и эритроцитов. На фоне гриппозной интоксикации наблюдалось снижение АОЗ организма, о чем говорил низкий уровень каталазы плазмы при применении базисной терапии как в начале заболевания, 1–2 день болезни, так и в период клинического выздоровления (соответст-

венно 2,14±0,63 и 1,88±0,59 мккат/л; p<0,001) по сравнению с группой здоровых лиц (5,10±0,10 мккат/л).

Активность каталазы эритроцитов снижена (2,88±0,47 и 2,91±0,49 мккат/л соответственно; p<0,01, p<0,05) по сравнению с показателем в группе здоровых – 4,23±0,16 мккат/л. Такая динамика каталазы плазмы и эритроцитов предполагает усиление процессов ПОЛ и назначение препаратов с антиоксидантной активностью.

Активация процесса ПОЛ со снижением АОЗ отмечается при других инфекционных заболеваниях [1, 7], а также при гриппе. Грипп сопровождается активацией ПОЛ и развитием синдрома ЭИ, степень выраженности которых не зависит от типа вируса и приводит к поражению клеток дыхательной системы, нервной системы, сердца, почек и других органов [4]. Чрезмерная активация СРО может вести к истощению АОЗ, что определяет тяжесть течения инфекционного процесса [5]. В связи с этим актуальна проблема фармакологической коррекции свободно-радикальных процессов с помощью экзогенных препаратов, оказывающих антиоксидантное действие.

Одним из препаратов, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами, является мексидол. При гриппе нами впервые изучено влияние мексидола на активность каталазы плазмы и эритроцитов, как одного из ферментов АОЗ. В результате применения мексидола шло выраженное повышение каталазной активности сыворотки крови (3,72±0,67 мккат/л; p<0,05), которая не достигала показателей здоровых лиц (p<0,05). Более выраженное антиоксидантное действие мексидол оказал на активность каталазы эритроцитов, которая при лечении нормализовалась (4,15±0,4 мккат/л; p<0,05).

Гриппозная инфекция сопровождается снижением АОЗ при одновременном увеличении интенсивности процессов ПОЛ. Проведенные исследования свидетельствуют о важной роли активации процессов ПОЛ в патогенезе гриппа. Отсутствие стойкой положительной динамики метаболических сдвигов на фоне базисной терапии может быть причиной осложненного его течения, формирования хронической бронхолегочной патологии, возникновения вторичной иммунодепрессии, что требует разработки новых подходов к лечению гриппа. Исследования ПОЛ и АОЗ способствуют раннему выявлению метаболических нарушений в этой системе и обосновывают использование средств, обладающих антиоксидантной активностью. Применение мексидола, способствует повышению каталазной активности сыворотки крови, снижению уровня МДА, что говорит об уменьшении процессов избыточного СРО и нормализации антиоксидантного потенциала клеток к периоду ранней реконвалесценции гриппа.

Патогенетическая терапия гриппа направлена на борьбу с интоксикацией, сосудистыми и циркуляторными нарушениями, лежащими в основе патогенеза гриппа. Для нормализации метаболических нарушений в комплексной терапии тяжелого и осложненного гриппа необходимо включение средств с антипиретической и антиоксидантной активностью [6, 14].

Активации процессов ПОЛ способствуют и ЦИК. ЦИК в последние годы рассматриваются как самостоятельный компонент ЭИ, способный вызывать мембрано-деструктивные процессы. В случаях, когда элиминирующие факторы оказываются несостоятельными, ЦИК вызывают множественные патологические процессы, одним из которых является некомпенсируемое увеличение СРО – ПОЛ, ведущее к повреждению мембран и гибели клеток. Судьба ЦИК в крови определяется размерами комплексов. Крупные ЦИК, в отличие от низкомолекулярных ЦИК, являются активаторами комплемента, быстро присоединяют его компоненты и подвергаются фагоцитозу. ЦИК малых и средних размеров, не фиксирующие комплемент, оказывают наиболее патогенное действие. Результаты изучения ЦИК и мембранного компонента токсичности (сорбционной способности эритроцитов) отражены в табл. 3.

Изучая данный показатель при гриппозной инфекции выявлено, что содержание крупно- и среднемолекулярных ЦИК не изменялось на протяжении инфекционного процесса, оставаясь на уровне контрольных значений. Низкомолекулярные ЦИК, оказывающие наиболее патогенное действие, повышались в начале заболевания в 1,23 раза (89,94±3,12 у.е.; p<0,001) по сравнению со здоровыми (73,10±3,60 у.е.) и оставались высокими на протяжении всего периода наблюдения – 87,85±3,21 у.е. (p<0,01), не уменьшаясь на фоне базисной терапии. Сохраняющийся высо-

Таблица 4

Динамика альбуминового теста при разных методах терапии (M±m)

Показатели	Здоровые (n=30)	Базисная терапия (n=35)		Базисная терапия + мексидол (n=35)	P ₁	P ₂
		1–2 дни болезни	7–8 дни болезни			
ОКА, г/л	45,80±1,02	43,77±1,16	43,57±1,54	44,00±1,01	>0,05	>0,05
ЭКА, г/л	45,15±0,96	38,95±1,31	39,96±1,20	42,47±0,32	<0,001	<0,05
ССА, %	98,58±0,23	88,98±1,45	91,71±1,15	96,52±1,01	<0,001	<0,01
ИТ	0,01±0,002	0,12±0,036	0,09±0,011	0,04±0,015	<0,001	<0,01

Примечание: p₁ – критерий достоверности отличий между показателями после базисной терапии и здоровыми; p₂ – критерий достоверности отличий между показателями после базисной терапии и с мексидолом

кий уровень ЦИК к моменту клинического выздоровления является неблагоприятным признаком и свидетельствует о сохранении эндотоксемии. Мексидол оказывал положительное действие на динамику низкомолекулярных ЦИК, способствуя их снижению (75,15±3,40 у.е.; p<0,01) до значений у здоровых лиц, что нивелирует их патогенное действие на организм. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности данного препарата, его иммуномодулирующем и дезинтоксикационном эффекте. Повышение содержания ЦИК в 1,5–3 раза отмечено при гриппе и ОРВИ и других инфекционных заболеваниях [1]. Другим важным показателем ЭИ является сорбционная способность эритроцитов, которая характеризует проницаемость мембран. Мембраны эритроцитов могут быть в качестве естественной модели для исследования проницаемости всех биомембран. Исследование ССЭ помогает определить степень повреждения главной мишени воздействия интоксикации на организм – клетки.

Таблица 3

Динамика ЦИК и ССЭ при гриппе на фоне разных методов лечения

Показатели	Здоровые (n=30)	Базисная терапия (n=35)		Базисная терапия + мексидол (n=35)	P ₁	P ₂
		1–2 дни	7–8 дни			
ЦИК, у.е.	73,1±3,6	89,94±3,1	87,85±3,2	75,15±3,4	<0,01	<0,01
ССЭ, %	30,1±1,4	45,02±2,3	39,30±2,1	31,47±2,4	<0,001	<0,05

Примечание: p₁ – критерий достоверности отличий между показателями после базисной терапии и здоровыми; p₂ – критерий достоверности отличий между показателями после базисной терапии и сочетанной с мексидолом

Токсины гриппа обладают выраженным мембранодеструктивным действием. Кроме того, мембраны эритроцитов являются наиболее чувствительными к действию свободных радикалов, продуктов ПОЛ, ЦИК, МСМ и других токсических факторов, о чем говорят высокие показатели сорбционной способности эритроцитов при гриппозной инфекции как в разгаре заболевания, так и в период ранней реконвалесценции (соответственно 45,02±2,30 и 39,30±2,11%; p<0,001). Мексидол, обладая мембранопротективными свойствами, уменьшал ССЭ при гриппе (31,47±2,42%; p<0,05), приводя к нормализации (30,12±1,43%).

Исследовать ЭИ на основе изучения накопления и связывания токсинов помогает альбуминовый тест. Альбумин – белок, обладающий детоксикационными свойствами, выполняющий пластические и транспортные функции. До настоящего времени остаются малоизученными вопросы, касающиеся метаболизма продуктов ПОЛ, их транспорта в русле крови и непосредственного участия альбумина в этих процессах. Альбумин сыворотки крови практически здоровых лиц связывает некоторое количество продуктов ПОЛ, его можно рассматривать как один из антиоксидантных факторов, лимитирующих перекисные процессы [2]. Нами впервые было установлено, что при гриппозной инфекции наблюдается нарушение детоксикационных функций альбумина.

Уровень ОКА у больных гриппом на протяжении всего периода наблюдения не отличался от показателей здоровых (43,77±1,16 и 43,57±1,54 г/л). Дополнительное применение мексидола также не изменило данный показатель (44,00±1,01 г/л). Однако 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. Показатель ЭКА отражает концентрацию оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров. При изучении ЭКА в первые 1–2 дня болезни выявлено, что она была сниженной – 38,95±1,31 г/л. К периоду ранней реконвалесценции на фоне базисной терапии этот показатель сохранялся на низком уровне – 39,96±1,20 г/л (p<0,001). ССА как в начале, так и в конце наблюдения имела аналогичную динамику и составила 88,98±1,45 и 91,71±1,15% соответственно (p<0,001), что свидетельствует о дефиците детоксикационных возможностей. Использование мексидола приводило к повышению ЭКА (42,47±0,32 г/л; p<0,05) и ССА до 96,52±1,01% (p<0,01), но не достигало значений здоровых лиц (p<0,05). Индекс токсичности в первые 1–2 дня заболевания был в 12 раз выше, чем в группе здоровых – 0,12±0,036 (p<0,01). После проведения базисной терапии его значения оставались высокими – 0,09±0,011 (p<0,001). Мексидол приводил к снижению индекса токсичности до 0,04±0,015 (p<0,01), однако этот показатель оставался выше нормы (табл. 4).

Аналогичные показатели альбуминовых тестов изучены при различных инфекционных заболеваниях у детей [1]. Автором выявлено, что тяжелые формы инфекционных заболеваний (ОРВИ, пневмонии, дифтерия, менингит) на фоне сниженной резистентности организма у детей сопровождаются уменьшением ОКА и ЭКА. О важности изучения альбуминовых тестов при других воздушно-капельных инфекциях (лакунарные ангины, дифтерия) показано в работе [9]. Авторами получены иные результаты некоторых показателей в начале инфекционного процесса при лакунарных ангинах (снижение ОКА и повышение резерва связывания альбумина). Результаты исследований ЭКА в период разгара и реконвалесцентный период согласуются с нашими данными. Отмечено отсутствие нормализации показателя в реконвалесцентный период. Данный факт, по мнению авторов, требует дальнейшего изучения, поскольку свидетельствует о существенных и длительных изменениях антибактериальной защиты, сохраняющихся в организме больных стрептококковой инфекцией при клиническом выздоровлении. В период разгара распространенной и субтоксической дифтерии ротоглотки выявлено снижение ОКА и ЭКА. В динамике течения токсических форм дифтерии обнаружено снижение ОКА и ЭКА, в большей степени выраженное при неблагоприятных исходах заболевания.

Мониторинг общей и эффективной концентрации альбуминов сыворотки крови позволяет выявить и контролировать динамику синдрома эндотоксикоза, а также оценивать эффективность и продолжительность дезинтоксикационной терапии.

Выводы. Инфекционный процесс при гриппе сопровождается развитием выраженного синдрома ЭИ, который носит многофакторный характер и сопровождается увеличением МСМ, МДА, ССЭ, мелких ЦИК, ИТ, снижением АОЗ организма и детоксикационных свойств альбумина. Динамика показателей ЭИ находится в определенной зависимости от периода болезни с максимумом выраженности в разгар заболевания. Объективные критерии ЭИ сохраняются к периоду ранней реконвалесценции. Мексидол, примененный нами впервые при гриппе уменьшает выраженность клинических симптомов интоксикационного синдрома (общая слабость, головная боль, температура тела), нормализует значения гемограммы (сегментоядерные нейтрофилы, лейкоциты). Он способствует уменьшению степени выраженности ЭИ, о чем свидетельствуют нормализация молекул средней массы, каталазы эритроцитов, ЦИК, сорбционная способность эритроцитов, снижение МДА, индекса токсичности по альбумину, повышение каталазы плазмы, эффективной концентрации и связывающей способности альбумина, что подтверждает дезинтоксикационный, антиоксидантный и мембранопротекторный эффект препарата. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования мексидола в комплексной терапии гриппа и возможности его применения в инфектологии.

Литература

1. Альба Д.Л. Патфизиологические аспекты эндогенной интоксикации у детей в острую фазу при инфекционных заболеваниях: Дис... канд. мед. наук. – Саранск, 1998.
2. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. – М.: ГЭОТАР, 1998.
3. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
4. Камышенцев М.В., Стефанов В.Е. Грипп: путь решения проблемы. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002.
5. Киселев О.И. и др. // Леч. врач. – 2004. – №10. – С. 70–74.
6. Колобухина Л.В. // РМЖ. – 2001. – №9. – С. 559–564.

7. Кузнецов В.Н. и др. // Мат-лы Рос. научно-практ. конф. «Узловые вопросы борьбы с инфекцией». – СПб.: ВМедА, 2004. – С. 138.
8. Малый В.П. и др. Грипп: пособие для врачей. – СПб.: Харьков, 2007.
9. Мельник Г.В. и др. // Инфекционные болезни. – 2005. – Т.3, №2. – С. 37–40.
10. Нагоев Б.С., Гаитов А.А. // Инфекционные болезни. – 2006. – Т.4, №4. – С. 23–25.
11. Оразов Н. // Мат-лы Рос.научно-практ. конф. «Узловые вопросы борьбы с инфекцией». – СПб.: ВМедА, 2004. – С. 179.
12. Семенов Б., Покровский В. // Врач. – 2004. – №2. – С. 10.
13. Смирнов В.С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. – СПб.: ФАРМиндекс, 2003.
14. Чешик С.Г. // Детск. инфекц. – 2005. – Т.4, №4. – С. 56.
15. Fedson D.S. // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol.36. – P. 1552.

THE CLINICO-PATHOGENETIC ASPECTS OF INTOXICATION SYNDROM DEVELOPMENT AT A GRIPE AND THE POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION

V.F. PAVELKINA

Summary

70 patients examined affected by influenza of middle degree of heaviness, and studied the influence of mexidol upon the indexes of endogenic intoxication. The mexidol was found to result in the normalisation of middle-mass molecules, circulating immune complexes, erythrocyte sorption ability, in a decrease of malonal dialdehyde, and in the increase in plasma catalase and erythrocyte, in detoxication properties of albumins. The mexidol may be recommended in infectology for treatment of patients affected by influenza.

Key words: mexidol, infectology

УДК 616.833

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 3-4 ЛЕТ, В СРАВНЕНИИ СО ЗДОРОВЫМИ СОВЕРСТНИКАМИ

Е.Н. ДЬЯКОНОВА, Ю.В. БАТУЕВА, Л.В. ЛОБАНОВА, Е.В. ТЕРЕХИНА, А.А. ЯЗЕВА*

Частота перинатальных поражений центральной нервной системы (ППЦНС) среди новорожденных детей составляет от 10 до 60% и продолжает расти.

Считается, что лишь тяжелое и средне-тяжелое перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ведет к нарушениям в развитии центральной нервной системы (ЦНС) [1–3]. Легкое гипоксически-ишемическое поражение вызывает функциональные нарушения ЦНС, которые компенсируются в 1-й год жизни ребенка, и такие дети не нуждаются в медикаментозной коррекции. Частым исходом легкого ППЦНС является формирование минимальной дисфункции мозга, которая проявляется синдромом дефицита внимания или синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [2–7]. Расстройство возникает обычно в течение первых 5 лет жизни. Пик обращений к специалистам приходится на 6-7-летний возраст, когда, не смотря на высокие интеллектуальные возможности ребенка, плохо регулируемая активность становится препятствием в учебной деятельности. Все нарушения в поведении или в познавательной деятельности у 3-4-леток списываются на ранний возраст и реабилитация таких детей не ведется. Уточнение особенностей формирования когнитивных функций у детей 3-4 лет с последствиями гипоксически-ишемического поражения ЦНС имеет значение для диагностики и оптимизации лечебных мероприятий.

Цель исследования – выявление особенностей нейропсихологического развития детей, 3-4 лет, имеющих в анамнезе легкую гипоксически-ишемическую энцефалопатию.

Для этого требуется осуществить клиническую, нейропсихологическую оценку функционального состояния центральной нервной системы у детей 3-4 лет, имеющих в анамнезе легкую гипоксически-ишемическую энцефалопатию и определить необходимость медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

Работа выполнена на базе МДОУ Центра развития ребенка № 22, детского неврологического отделения областной клинической больницы г. Иваново. Всем детям проводилось традиционное клинико-неврологическое обследование со сбором анамнеза, оценкой жалоб, неврологического статуса. Нейропсихологическое исследование проводили с помощью стандартных тестов для детей данного возраста. Каждому ребенку в индивидуальном порядке предлагалось семь заданий – игр, которые выполнялись, при необходимости, с помощью взрослого. Каждое задание оценивалось по нескольким параметрам (6,7): «Пирамида» – ребенку предлагалось собрать пирамиду, состоящую из пяти колец, называя их цвета (красный, зеленый, синий, желтый, черный); «Вкладыши» – сопоставление пластиковых вкладышей прямоугольной формы по размеру, собрать одна в другую называя цвет; составить картинку различной степени сложности (из двух, трех, четырех частей). Пример: кружка, гриб, кошка; «Почтовый ящик» – фигуры различной формы необходимо опускать в коробку с аналогичной формой отверстиями (ромб, квадрат, кружок, овал, крестик); «Доска Сегена» – предлагалось называть предметы, изображенные на доске, и вставлять их в соответствующие гнезда (груша, елка, девочка, часы, собака, юла, матрешка, яблоко); предлагалась иллюстрация с животными и домиками, в которых они живут. Оценка памяти проводилась по количеству правильных комбинаций ответов, которые запомнил ребенок; «Нарисуй» – на листке бумаги изображались ручки и кораблик, от ребенка требовалось в пределах ручейка показать (нарисовать), как плывет кораблик, не врезаясь в берега.

Обследовано 76 детей от 3 до 4 лет. Отбор детей проводили с учетом данных амбулаторных карт.

Основную группу составили 36 детей с легким гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в анамнезе, в группу сравнения вошли 28 детей с тяжелым и средне-тяжелым поражением ЦНС в анамнезе, и в контрольную группу – 15 детей, в обменной карте которых нет указаний на гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. По итогам неврологического обследования у большинства были отмечены черты незрелости ЦНС и рассеянная микросимптоматика без признаков очагового поражения.

Нейропсихологическое исследование проводили в утренние часы, через 30-60 минут после завтрака.

Знание цвета оценивалось в задании «пирамида» и «вкладыши». В основной группе 61,1% детей называли правильно все цвета, в группе сравнения 50%, в группе контроля 80%, достоверные отличия получены только между группой контроля и группой сравнения ($p < 0,05$). Испытывали затруднение и путались в группе сравнения 17,7% детей, в основной 25% и 20% в группе контроля. Не знали цвета в основной группе 5 человек, в группе сравнения – 3 человека, в контроле таких детей нет.

Уровень дифференциации исследовали в заданиях: «пирамида», «вкладыши», «почтовый ящик». Хороший уровень дифференциации показали только дети основной и контрольной групп – 50% и 73,3% соответственно, что достоверно выше, чем в группе сравнения ($P < 0,001$). Средний уровень дифференциации был ниже у детей в группе контроля и 26,6% и в основной группе – 44%, чем в группе сравнения 67% ($p < 0,01$ и $p < 0,02$). Сниженный уровень дифференциации, не соответствующий возрасту, достоверно выше, чем основной (5,56%) и в группе контроля (6,67%), наблюдался в группе сравнения 32,14% ($P < 0,05$).

Способ действия оценивался по заданиям: «пирамида», «вкладыши», «почтовый ящик», «разрезные картинки». Правильно соотносили по размерам и форме, что соответствовало нормальному уровню развития, в основной группе 66,6% детей, в группе сравнения – 35,7%, что оказалось ниже, чем в контрольной группе (73,3%), но достоверные отличия были только с группой сравнения ($P < 0,02$, $P < 0,05$). Метод проб и ошибок использовали в основной группе 10 человек (27,7%) и 4 ребенка (26,67%) в группе контроля, что ниже, чем в группе сравнения, где метод применили 64,29% детей ($P < 0,02$, $P < 0,05$ соответственно).

Промеривание фигур в основной группе использовали двое детей, а в группе сравнения и в контроле не использовал никто.

Ошибки по величине в количестве 1-2, что соответствует нормальному уровню развития, допускали в основной группе 83,3% детей, в контрольной – 93,3%, что лучше, чем в группе сравнения – 32,14% ($P < 0,001$). Много ошибок (>5) в основной группе допускали 16,67% детей, в контрольной 6,67%, что ниже, чем в группе сравнения, где их допускали 67,86% детей ($P < 0,001$). Моторика исследовалась по заданиям: «пирамида»,

* Ивановская ГМА, г. Иваново пр. Ф. Энгельса д.8