

3. Пациенты, имеющие неосложненный прогрессирующий характер течения болезни, находились на излечении в целом меньше ($p < 0,05$) ($6,11 \pm 2,53$ дня), чем пациенты со стационарной осложненной миопией ($7,9 \pm 3,22$ дня), что было связано с преимущественно хирургическим (склеропластика) лечением в 1-й группе (82,4%) и осложненным характером миопии, потребовавшим длительного лечения во 2-й группе.

4. После проведенного курса стационарного лечения, при котором средний койко-день составлял $6,43 \pm 2,75$ дня, не получено статистически значимых отличий в функциональных значениях, поэтому поиск и применение комплексных консервативных методик в сочетании с традиционными, направленными на повышение функциональных значений, остается актуальным. К таким методам относятся: рефлексотерапия, фармакопунктура биоматериалом аллоплант и миотерапия.

Необходимо внедрить лечение в отделении дневного пребывания после операции или долечивание по месту жительства для сокращения сроков пребывания в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С. Близорукость. – М.: Медицина, 2002. – 288 с.
2. Крыжановская Т.В. Состояние и возможности совершенствования реабилитации детей дошкольного возраста с тяжелой

патологией глаз в УССР // Всесоюз. конф. по актуальным вопросам детской офтальмологии, 3-я: Тез. докл. – М., 1989. – С. 36-37.

3. Нефедоровская Л.В. Медико-социальные проблемы нарушения зрения у детей России. – М.: Центр развития межсекторальных программ, 2008. – 240с.

4. Патент РФ № 2329029. Способ лечения близорукости / Мулдашев Э.Р., Галимова В.У., Кирилличев А.И., Апрельев А.Е. приоритет от 03.04.07.

5. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики. – М.: Финансы и статистика, 1982. – 344с

РЕЗЮМЕ

В работе проанализирован статистический материал лечения приобретенной близорукости стандартными методами в условиях глазных отделений областной больницы г. Оренбурга за 1999-2003 гг. Всего проанализированы данные 249 пациентов в возрасте до 20 лет. Нами установлено, что после проведенного курса стационарного лечения, при котором средний койко-день составлял $6,43 \pm 2,75$ дня, не получено статистически значимых отличий в функциональных значениях. Следовательно, поиск и применение комплексных методик восстановительного лечения, включающих методы традиционной и инновационной медицины, и направленных на повышение функциональных значений остается актуальным.

ABSTRACT

In the work the statistical material of treatment of acquired myopia by standard methods in the ophthalmology departments of the regional hospital of Orenburg from 1999 till 2003 is analyzed. In total the data of 249 patients aged before 20 are analyzed. We ascertained that after the course of inpatient treatment, when the average bed day had been 6.43 ± 2.75 days, the statistically significant differences of functional values were not received. Hence the search and application of complex techniques of the regenerative treatment, including the methods of both traditional and innovative medicine and aimed at the increase of the functional values, remain actual ones.

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ИНТОКСИКАЦИОННЫМ СИНДРОМОМ ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ НА ЭТАПЕ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

ПАВЕЛКИНА В.Ф., к.м.н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии
ЛАСЕЕВА М.Г., аспирант

ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»
Медицинский институт, Республика Мордовия, г. Саранск.
Pavelkina@rambler.ru

АННОТАЦИЯ

Изучены показатели эндогенной интоксикации (ЭИ) у 68 больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС). Выявлено, что инфекционный процесс сопровождается развитием выраженного интоксикационного синдрома, который носит многофакторный характер и обусловлен активацией процессов перекисного окисления липидов, снижением антиоксидантной защиты (АОЗ) организма и мембранной недостаточностью. Длительность сохранения объективных показателей ЭИ и сроки восстановления структурно-функциональных характеристик биомембран необходимо учитывать в процессе реабилитации лиц, перенесших ГЛПС, при определении сроков расширения режима и восстановления трудоспособности. Сохранение ЭИ к периоду клинического выздоровления требует оптимизации терапии. Применение эмоксипина способствует уменьшению степени выраженности ЭИ, оказывая дезинтоксикационный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффект. Необходимо его применение не только в период разгара, но и в

ранний и поздний реконвалесцентный периоды, что позволит уменьшить проявления резидуального синдрома, улучшить прогноз и качество жизни больных.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, интоксикационный синдром, свободнорадикальное окисление, связывающая способность альбуминов сыворотки крови, эмоксипин.

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – широко распространенная в Российской Федерации природно-очаговая инфекционная болезнь. Наиболее активные природные очаги расположены в Приволжском федеральном округе, на долю которого приходится 80-90% заболеваемости ГЛПС [1, 2, 3, 4]. В Республике Мордовия она регистрируется с 1964 г., за последние годы заболеваемость имеет тенденцию к увеличению, выраженный ее подъем отмечается с 1996 г. по настоящее время и колеблется от 10 до 12 случаев на 100 тысяч населения [5].

ГЛПС – острое вирусное заболевание зоонозной природы, характеризующееся тяжелым течением,

системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности – ОПН) [6, 7]. Ведущее место в патогенезе заболевания занимает интоксикационный синдром (ИС). Развитие его связано как с феноменом вирусемии, так и с накоплением эндогенных токсинов в организме [8, 9, 10].

Одним из патогенетических звеньев формирования ИС является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). В остром периоде ГЛПС на клеточном и субклеточном уровнях происходит потенцирование патогенных эффектов активацией процессов свободнорадикального окисления (СРО), сопровождающихся накоплением активных форм кислорода (АФК) и истощением системы интирадикальной защиты, усиливающих структурную дестабилизацию биомембран [11, 12, 13].

У значительной части реконвалесцентов, перенесших среднетяжелую и особенно тяжелую форму заболевания, наблюдаются остаточные проявления (резидуальный синдром: постинфекционная астения, поражения нервной системы, эндокринные расстройства, почечные проявления) [6, 14]. Доказано, что одним из патогенетических звеньев, формирующих резидуальный синдром у переболевших лиц, являются сдвиги процессов СРО и структурных фосфолипидов мембран, выявленные в периоде реконвалесценции ГЛПС, что регламентирует продолжительность назначения антиоксидантных и мембраностабилизирующих лекарственных средств в проведении комплексной терапии патологии последствий перенесенной болезни [15].

Требуется дальнейшего изучения комплексная оценка ИС при ГЛПС, где бы учитывались метаболизм азотистых шлаков, продуктов белкового и липидного метаболизма, а также мембранный компонент токсичности. Все это могло бы прояснить некоторые стороны патогенеза заболевания, способствовать более объективной оценке сроков выздоровления и восстановления трудоспособности лиц, перенесших болезнь, уточнить назначение дезинтоксикационных, в частности, антиоксидантных и мембраностабилизирующих лекарственных средств и провести рациональную коррекцию.

Несмотря на многочисленность лечебных рекомендаций, проблема коррекции ИС при ГЛПС полностью не разрешена. Применение противовирусных препаратов ограничено, что связано с коротким периодом вирусемии, который протекает на догоспитальном этапе и, как правило, заболевание в этот период не диагностируется. Поэтому основой лечения является патогенетическая коррекция нарушенных процессов в организме. Поиск новых патогенетических средств в терапии ИС при ГЛПС является актуальным. Не изучены влияние антиоксидантов на ИС и целесообразность их использования при данной патологии.

Целью работы явилось изучение комплексной оценки интоксикационного синдрома при ГЛПС в периоде разгара заболевания и ранней реконвалесценции на фоне базисной терапии и при коррекции эмоксипином.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены исследования, проведенные с 2005 по 2008 гг. на кафедре инфекционных болезней и базе МУЗ «Городская инфекционная клиническая больница» г. Саранска. Обследовано 68 больных ГЛПС средней степени тяжести, 20-50 лет. Диагноз основывался на характерной клинической картине с учетом данных эпидемиологического анамнеза, лабораторных исследований, включающих специфический метод определения флуоресцирующих антител (нарастание их титра в 4 и более раз) в реакции непрямой иммунофлуоресценции.

На каждого больного была составлена анкета, где регистрировали пол, возраст, количество койко-дней, результаты клинико-лабораторных методов исследования для оценки динамики ЭИ. Пациенты получали полную информацию о проводимой терапии и давали письменное информированное согласие на включение их в исследование. Основная группа (33 пациента) получала базисную терапию и препарат с антиоксидантным типом действия – 3-окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид (эмоксипин). Его назначали внутривенно капельно 1% – 15,0 в 200 мл 0,9 %-ного раствора хлорида натрия, 1 раз в сутки в течение 5 дней. При выборе препарата для коррекции ИС учитывали, что в патогенезе ГЛПС имеются различные изменения гомеостаза, из которых общим неспецифическим и индуцирующим каскад нарушений метаболизма является активация процессов СРО. Группе сравнения проводилась базисная терапия, включающая патогенетические и симптоматические препараты (35 человек). Для контроля проводимых лабораторных показателей исследовали группу практически здоровых лиц (30 человек).

Из лабораторных показателей изучали общий анализ крови и мочи, анализ мочи по Зимницкому, биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, трансаминазы, билирубин), содержание молекул средней массы (МСМ) спектрофотометрическим способом, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) методом преципитации раствором полиэтиленгликоля, сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) [16]. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по накоплению малонового диальдегида (МДА) в плазме крови в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Состояние антиоксидантной системы (АОС) оценивали по активности каталазы плазмы (КП) и каталазы эритроцитов (КЭ), которую исследовали спектрофотометрическим методом [17]. Общую концентрацию альбумина (ОКА) и эффективную концентрацию альбумина (ЭКА) исследовали флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 с помощью набора «Зонд-альбумин» в соответствии с инструкцией к набору. Индекс токсичности (ИТ) рассчитывали по формуле: $ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1$. Отношение ЭКА и ОКА характеризует связывающую способность альбумина (ССА), выражающуюся в процентах [18]. Обследование пациентов проводили в олигурическом и раннем реконвалесцентном периоде (5-8 и 19-21 дни болезни). Базисная терапия включала постельный режим, стол № 4 по Певзнеру, дезинтоксикационную, антибактериальную, десенсибилизирующую, витаминотерапию, ангиопротекторы, дезагреганты, спазмолити-

ки, анальгетики. Полученные результаты обрабатывали с помощью методов вариационной статистики с определением критерия достоверности Стьюдента t . Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основную долю больных – (85%) составили мужчины. По возрасту они распределились следующим образом: 20-30 лет – 33,3%; 30-40 лет – 25,9%; 40-50 лет – 40,8%. Городские жители составили 81,5%, однако у 55,6% пациентов инфицирование произошло в сельской местности. У большинства обследованных отмечено острое начало заболевания с повышения температуры до фебрильных цифр и симптомов общей интоксикации (общая слабость, головная боль, жажда, тенденция к гипотонии, умеренной тахикардии). Продолжительность лихорадочного периода составила $6,13 \pm 0,74$ дня.

На 5-6 день болезни наступал олигурический период, средняя продолжительность которого составила $6,1 \pm 0,52$ дня. Характерным симптомом этого периода являлись боли в поясничной области (85,7%), которые имели различную выраженность. Боли в животе были выявлены у 25,3% пациентов. Характер и локализация их были разнообразными: от незначительных до резчайших, разлитых в околопупочной и эпигастральной областях. У 31,9% больных отмечалось внезапное снижение остроты зрения, которое является важным диагностическим признаком. Характерным симптомом периода олигурии является рвота, она выявлялась в 25,7%. Геморрагический синдром наблюдался у 76% пациентов и проявлялся в основном гематурией (микрогематурия – 96,6%, значительно реже (3,4%) – макрогематурия), реже – геморрагической энантемой на слизистой полости рта, мелкоточечной петехиальной сыпью, субсклеральными кровоизлияниями, носовыми кровотечениями. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 52% больных проявлялись относительной или абсолютной брадикардией (40-60 ударов в минуту). Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечалось умеренное вздутие живота, склонность к задержке стула. В 25% случаев выявлена гепатомегалия. Положительный симптом поколачивания по поясничной области регистрировался в 91,5% случаев. Снижение суточного диуреза имело место у всех больных. Суточный диурез составлял $0,46 \pm 0,07$ л. Олигурический период сменялся развитием полиурии, продолжительностью $6,3 \pm 0,50$ дня с увеличением суточного диуреза до 2,5-5,5 литра в сутки. Полиурия продолжалась до 16-18 дней, редко дольше. В это время происходила регрессия основных клинических симптомов: уменьшалась интоксикация, исчезали боли в поясничной области. Затем наступал период реконвалесценции с постепенным восстановлением функции почек. Применение 3-окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорида не повлияло на продолжительность лихорадочного периода, способствовало укорочению периода олигурии ($4,0 \pm 0,30$ дня) и полиурии ($5,04 \pm 0,40$ дня; $p < 0,05$).

В общем анализе крови к периоду ранней реконвалесценции сохранялось увеличение СОЭ ($25,92 \pm 2,10$ мм/ч; $p < 0,05$) и лимфоцитоз

($42,34 \pm 2,20\%$; $p < 0,01$), оставалось ниже контрольных значений содержание сегментоядерных нейтрофилов ($53,02 \pm 2,29\%$; $p < 0,01$) и моноцитов ($3,61 \pm 0,45\%$; $p < 0,01$). Включение в комплексную терапию антиоксиданта приводило к снижению СОЭ ($19,33 \pm 2,39$ мм/ч; $p < 0,05$), не оказывая влияния на другие показатели гемограммы.

Особенно важным в клинике заболевания является почечный синдром, который оценивали по патологическим изменениям в мочевом осадке. В начале заболевания выявлено повышение содержания белка в общем анализе мочи до $460,30 \pm 96,50$ мг/л, ($p < 0,001$). В динамике инфекционного процесса, к периоду ранней реконвалесценции его содержание уменьшалось, составляя $9,20 \pm 2,50$ мг/л ($p < 0,001$). Эмоксипин, включенный в комплексную терапию ГЛПС, способствовал исчезновению белка в моче. У всех больных, независимо от вида терапии, наблюдалась гипоизостенурия на протяжении всего периода наблюдения, когда относительная плотность мочи составляла 1003-1011. Количество лейкоцитов в осадке мочи на фоне базисной терапии не отличалось от контрольных значений. Содержание эритроцитов в первые дни болезни было повышено до $4,09 \pm 0,88$ кл. в поле зрения ($p < 0,001$), на фоне проводимой терапии количество эритроцитов снижалось до значений в группе здоровых лиц. Таким образом, в общем анализе мочи в олигурическом периоде выявлены микрогематурия, высокая протеинурия, низкая относительная плотность и отсутствие лейкоцитурии. К периоду ранней реконвалесценции сохранялась протеинурия и гипоизостенурия. Включение в терапию эмоксипина способствовало исчезновению протеинурии. Клинические показатели практически совпадают с аналогичными данными других регионов [3, 14].

Функцию почек оценивали по динамике креатинина и мочевины. Было констатировано наличие гиперазотемии на протяжении всего периода наблюдений ($138,27 \pm 6,60$ мкмоль/л; и $7,92 \pm 0,44$ ммоль/л соответственно; $p < 0,001$), что говорит об отсутствии нормализации азотвыделительной функции почек к периоду ранней реконвалесценции на фоне базисной терапии. Эмоксипин приводил к существенно уменьшению содержания азотистых шлаков в крови (креатинина до $114,67 \pm 4,83$ мкмоль/л и мочевины до $6,08 \pm 0,67$ ммоль/л; $p < 0,05$).

При исследовании функционального состояния печени в 84,7% выявлены изменения в биохимических тестах. Так, уровень общего билирубина на протяжении всего периода наблюдения соответствовал контрольным значениям. Цитолитический синдром наблюдался в течение всего периода наблюдения. Так, активность АлТ превышала данные контрольной группы в 2,1 и 1,87 раза – $0,81 \pm 0,10$ и $0,73 \pm 0,07$ ммоль/(л·ч). АсТ на 5-8 день от начала заболевания не отличалась от уровня здоровых лиц – $0,44 \pm 0,16$ ммоль/(л·ч), однако к периоду ранней реконвалесценции она повышалась в 1,96 раза – $0,51 \pm 0,11$ ммоль/(л·ч). Изменения функциональных проб печени отмечают и другие авторы [13, 19]. Эмоксипин, включенный в комплексную терапию способствовал снижению активности трансаминаз – АлТ до $0,55 \pm 0,05$ и АсТ до $0,038 \pm 0,04$ ммоль/(л·ч) ($p < 0,05$), что свидетельствует о цитопротекторном эффекте препарата.

Важную роль в возникновении и развитии ЭИ играет ПОЛ клеточных мембран, активность течения которого оценивали по содержанию в плазме крови МДА – одного из промежуточных продуктов липопероксидации, обладающего выраженной цитотоксичностью. Динамика показателей ПОЛ и АОЗ представлена в табл. 1. В период олигурии содержание МДА составило $7,38 \pm 0,38$ мкмоль/л. После базисной терапии он оставался выше значений в группе здоровых лиц в 2,7 раза ($p < 0,001$). При применении антиоксиданта в комплексной терапии ГЛПС уровень МДА уменьшался до $3,65 \pm 0,44$ мкмоль/л ($p < 0,001$), но не происходило его нормализации.

Таблица 1.

Динамика показателей ПОЛ и АОЗ на фоне различных методов лечения ($M \pm m$).

Показатели	Здоровые (n = 30)	5-8 дни болезни (n = 68)	Группа сравнения (n = 33)	Основная группа (n = 35)	p ₁	p ₂
МДА, мкмоль/л	$2,18 \pm 0,02$	$7,38 \pm 0,38$	$5,91 \pm 0,24$	$3,65 \pm 0,44$	<0,001	<0,001
КП, мккат/л	$5,10 \pm 0,10$	$2,58 \pm 0,13$	$2,69 \pm 0,13$	$3,68 \pm 0,18$	<0,001	<0,001
КЭ, мккат/л	$4,23 \pm 0,16$	$2,47 \pm 0,14$	$2,66 \pm 0,13$	$3,70 \pm 0,16$	<0,001	<0,001

Примечание: здесь и в табл. 2-3: p₁ – достоверность различий между группой сравнения и здоровыми; p₂ – достоверность различий между основной и группой сравнения.

Процессам перекисной модификации липидов, белков и нуклеиновых кислот в организме человека противостоит АОС, в ферментативное звено которой входит каталаза, катализирующая химические реакции, в результате которых перекиси превращаются в безвредные соединения. При ГЛПС наблюдалось снижение АОЗ организма, о чем свидетельствовал низкий уровень значений КП и КЭ на фоне базисной терапии как в олигурическом периоде ($2,58 \pm 0,13$ и $2,47 \pm 0,14$ мккат/л соответственно), так и в период ранней реконвалесценции ($2,69 \pm 0,13$ и $2,66 \pm 0,13$ мккат/л соответственно; $p < 0,001$) по сравнению с группой здоровых лиц. Применение антиоксиданта приводило к выраженному повышению каталазной активности плазмы крови и эритроцитов ($3,68 \pm 0,18$ и $3,70 \pm 0,16$ мккат/л соответственно; $p < 0,001$), которая, однако, не достигала показателей группы здоровых лиц.

Следовательно, активация пероксидации липидов и дефицит АОЗ сохранялись к моменту выписки больных из стационара. Аналогичные изменения при ГЛПС отмечены в других работах [2, 9, 12, 13]. Препарат с антиоксидантным типом действия способствовал снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления. Результаты наших исследований соответствуют данным других работ [15], где показано, что сохранение активности СРО эритроцитов биологических мембран в период ранней и поздней реконвалесценции является одним из патогенетических звеньев формирования резидуального синдрома, что регламентирует назначение мембраностабилизирующих и антиоксидантных лекарственных средств.

Активация процессов СРО, сопровождающаяся накоплением АФК и истощением системы интирадикальной защиты, способствует усилению структурной дестабилизации биомембран, доказатель-

ством этому является увеличение ССЭ, которая характеризует проницаемость мембран эритроцитов (увеличивается их способность сорбировать красители, например, метиленовый синий). Мембраны эритроцитов могут выступать в качестве естественной модели для исследования проницаемости всех биомембран. Изучение ССЭ помогает определить степень повреждения главной мишени воздействия интоксикации на организм – клетки. Мембраны эритроцитов являются наиболее чувствительными к действию свободных радикалов, продуктов ПОЛ, ЦИК, МСМ и других токсических факторов. Результаты изучения ССЭ, ЦИК и МСМ отражены в табл. 2.

Таблица 2.

Динамика показателей ЭИ на фоне различных методов лечения ($M \pm m$).

Показатели	Здоровые (n = 30)	5-8 дни болезни (n = 68)	Группа сравнения (n = 33)	Основная группа (n = 35)	p ₁	p ₂
ССЭ, %	$30,12 \pm 1,43$	$39,62 \pm 2,31$	$43,89 \pm 1,51$	$36,16 \pm 1,76$	<0,001	<0,001
ЦИК, у.е.	$73,10 \pm 3,60$	$152,38 \pm 9,10$	$138,34 \pm 8,21$	$101,25 \pm 8,44$	<0,001	<0,01
МСМ, у.е. λ 254 нм	$0,218 \pm 0,005$	$0,382 \pm 0,025$	$0,288 \pm 0,006$	$0,233 \pm 0,010$	<0,001	<0,001
МСМ, у.е. λ 280 нм	$0,255 \pm 0,004$	$0,458 \pm 0,017$	$0,348 \pm 0,009$	$0,293 \pm 0,015$	<0,001	<0,01

Установлено увеличение ССЭ как в начале, так и в конце наблюдения – $39,62 \pm 2,31$ и $43,89 \pm 1,51$ % соответственно ($p < 0,001$), что свидетельствует о дестабилизации клеточной мембраны и сохранении ЭИ в периоде ранней реконвалесценции. Включение в комплексную терапию эмоксипина приводило к уменьшению ССЭ до $36,16 \pm 1,76$ % ($p < 0,001$), что свидетельствует о мембранопротекторном эффекте препарата и уменьшении ЭИ. О важности восстановления структуры и функции мембран указано в работе [15], где показано, что характер и сроки восстановления структурно-функциональных характеристик биомембран должны учитываться в процессе реабилитации лиц, перенесших ГЛПС.

Активации процессов ПОЛ мембран способствуют ЦИК. Ранее они исследовались в качестве звена иммунных реакций, и лишь относительно недавно стали рассматриваться как самостоятельный компонент ЭИ, способный вызывать мембранно-деструктивные процессы. Известно, что ЦИК при ГЛПС играют важную роль в развитии васкулита, формировании геморрагий и ОПН [6]. При изучении содержания ЦИК выявлено повышение в значительном количестве только мелких ЦИК – $152,38 \pm 9,10$ у.е. ($p < 0,001$), что превышает показатели здоровых лиц в 2,1 раза. К моменту выписки они заметно снижались, но оставались повышенными в 1,9 раза $138,34 \pm 8,21$ у.е.; ($p < 0,001$). Сохраняющийся высокий уровень ЦИК к периоду ранней реконвалесценции является неблагоприятным признаком и свидетельствует о сохранении эндотоксемии и возможном формировании резидуального синдрома. Эмоксипин не приводил к нормализации данного показателя, неспособствовал его снижению – $101,25 \pm 8,44$ у.е. ($p < 0,01$, что свидетельствует об эффективности препарата и его иммуномодулирующем и дезинтоксикационном эф-

фекте. Повышение ЦИК при ГЛПС к моменту выписки больных из стационара отмечено другими авторами и рекомендуется проведение дезинтоксикационных мероприятий [13, 19].

Продукты ПОЛ наряду с ЦИК вызывают нарушение проницаемости мембран вплоть до их разрыва. В результате появляются вещества пептидной природы. Из них наибольший интерес представляют МСМ. Содержание пептидов в норме незначительно и строго контролируется организмом. Общеизвестно значение МСМ как интегрального показателя синдрома ЭИ. Накопление МСМ происходит при усилении белкового катаболизма, активации процессов ПОЛ, повышении ЦИК, а также при нарушении функции органов и систем, участвующих в их выведении. Уровень МСМ (λ 254 и 280 нм) в период олигурии на фоне базисной терапии был повышен до $0,382 \pm 0,025$ и $0,458 \pm 0,017$ у. е. соответственно. Эти показатели превышали значение группы контроля в 1,75 и 1,8 раза соответственно. В динамике инфекционного процесса – к периоду ранней реконвалесценции – уровень МСМ (λ 254 и 280 нм) составлял $0,288 \pm 0,006$ и $0,348 \pm 0,009$ у.е. ($p < 0,001$), превышая показатели группы контроля в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Такая динамика МСМ, свидетельствующая о выраженности ЭИ при ГЛПС, установлена и другими исследователями [13, 19]. Дополнительное применение 3-окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорида привело к нормализации уровня МСМ (λ 254 нм) – $0,233 \pm 0,010$ у.е. и значительному снижению МСМ (λ 280 нм) – $0,293 \pm 0,015$ у.е. Следовательно, содержание МСМ в сыворотке крови является объективным критерием развития ЭИ и сохранения эндотоксемии даже в период реконвалесценции. Применение этого препарата приводит к уменьшению ЭИ, что может способствовать более благоприятному течению периода выздоровления.

Определение 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. 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, таким образом, его можно рассматривать как один из антиоксидантных факторов, лимитирующих перекисные процессы [18]. Альбуминовые тесты помогают исследовать ЭИ на основе изучения накопления и связывания токсинов. Альбумин способен обратимо связываться и транспортировать эндогенные и экзогенные низкомолекулярные метаболиты. При этом продукты метаболизма связываются с активными центрами молекулы альбумина. Снижение содержания этого белка в сыворотке крови является важным показателем интоксикации организма [18, 20].

Уровень ОКА в начале наблюдения был снижен по сравнению с показателями здоровых лиц ($p < 0,05$). К периоду ранней реконвалесценции ОКА снижалась до $40,97 \pm 1,31$ г/л ($p < 0,01$), что может быть обусловлено усилением катаболических процессов и мас-

сивной протеинурией. Дополнительное применение эмоксипина приводило к нормализации уровня ОКА – $44,71 \pm 1,09$ г/л ($p > 0,05$). 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, которая отражает концентрацию оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров. ЭКА на протяжении всего периода наблюдения была сниженной в 1,17 и 1,22 раза – $38,54 \pm 1,34$ и $37,00 \pm 1,31$ г/л ($p < 0,001$) по сравнению со значениями группы здоровых лиц. Включение в комплексную терапию эмоксипина способствовало повышению ЭКА до $42,06 \pm 1,03$ г/л ($p < 0,01$). Процентное отношение доли свободных центров характеризует ССА. В первые дни заболевания наблюдалось снижение ССА ($90,36 \pm 1,14$) по сравнению с величиной в контроле. К периоду ранней реконвалесценции на фоне базисной терапии данный показатель не изменялся ($90,31 \pm 0,68$ $p < 0,001$), оставаясь ниже нормальных значений. Снижение ССА обусловлено блокированием центров связывания альбумина метаболитами. Включение в терапию антиоксидантного препарата приводило к повышению уровня ССА до $94,07 \pm 0,47\%$ ($p < 0,001$). ИТ отражает степень заполнения активных центров различными токсическими веществами. Он превышал данные группы здоровых лиц на протяжении всего периода наблюдения в 11 раз, эмоксипин приводил к снижению данной величины до $0,06 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), которая, однако, продолжала оставаться выше нормы (табл. 3).

Таблица 3.

Динамика альбуминовых тестов на фоне различных методов терапии ($M \pm m$).

Показатели	Здоровые (n = 30)	5-8 дни болезни (n = 68)	Группа сравнения (n = 33)	Основная группа (n = 35)	p ₁	p ₂
ОКА, г/л	45,80±1,02	42,65±1,17	40,97±1,31	44,71±1,09	<0,01	<0,05
ЭКА, г/л	45,15±0,96	38,54±1,34	37,00±1,31	42,06±1,03	<0,001	<0,01
ССА, %	98,58±0,23	90,36±1,14	90,31±0,68	94,07±0,47	<0,001	<0,001
ИТ	0,01±0,002	0,11±0,020	0,11±0,010	0,06±0,01	<0,001	<0,001

Сведений об изучении альбуминовых тестов и коррекции их изменений при ГЛПС в доступной литературе не найдено.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии выраженного интоксикационного синдрома у больных ГЛПС, что приводит в конечном итоге к мембранной недостаточности и снижению детоксикационной способности альбумина. Указанные патологические изменения на фоне базисной терапии сохраняются к периоду ранней реконвалесценции, дополнительное применение эмоксипина уменьшает степень выраженности ЭИ.

Выводы

1. Инфекционный процесс при ГЛПС сопровождается развитием выраженного интоксикационного синдрома, который носит многофакторный характер и обусловлен острой почечной недостаточностью, метаболическими нарушениями липидного и белкового обмена, что проявляется повышением уровня азотистых шлаков, МСМ, малонового диальдегида,

снижением АОЗ организма (каталазы плазмы и эритроцитов), детоксикационных свойств альбумина и мембранной недостаточности. Наличие большинства из этих факторов в организме играет большую роль в патогенезе заболевания.

2. Длительность сохранения объективных показателей интоксикационного синдрома и сроки восстановления структурно-функциональных характеристик биологических мембран должны учитываться при выписке больных из стационара, в процессе реабилитации лиц, перенесших ГЛПС, при определении сроков расширения режима и восстановления трудоспособности.

3. Использование эмоксипина способствует уменьшению степени выраженности ЭИ, о чем свидетельствуют нормализация МСМ (λ 254 нм), ОКА, снижение СОЭ, креатинина, мочевины, МСМ (λ 280 нм), МДА, ЦИК, ИТ, ССЭ, повышение активности КП и КЭ, ЭКА, ССА, что подтверждает его дезинтоксикационный, антиоксидантный и мембранно-стабилизирующий эффект. Включение этого препарата в комплексное лечение больных ГЛПС следует считать целесообразным, и он может быть рекомендован к применению в практическом здравоохранении с целью восстановления измененных показателей гомеостаза.

4. Поскольку одним из патогенетических звеньев формирования резидуального синдрома у переболевших лиц могут быть сдвиги процессов СРО мембран, выявленные в периоде реконвалесценции ГЛПС, то препараты с антиоксидантным и мембранно-протекторным эффектом должны применяться не только в период разгара, но и в ранний и поздний реконвалесцентный периоды в комплексной терапии последствий перенесенной болезни. Это позволит уменьшить проявления резидуального синдрома, улучшить исходы и качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деконенко А.Е., Ткаченко Е.А. Хантавирусы и хантавирусные инфекции // Вопросы вирусологии. – 2004. – № 3. – С. 40-44.
2. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики // Под ред. акад. АН РБ Р.Ш. Магазова. – Уфа: Гилем, 2006. – 240 с.
3. Самонина С.В., Малеев В.В., Бегунов В.А., Патрашкова К.И. Клинико-лабораторная характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Пензенской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 1. – С. 27-30.
4. Lundkvist A., Apekina N., Myasnikov Y. et al. Dobraava hantavirus outbreak in Russia // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 781-782.
5. Чумаков М.Э. Эпидемиолого-экологическая характеристика природно-очаговых заболеваний, доминирующих на территории Республики Мордовия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Н. Новгород, 2004. – 18 с.
6. Рошупкин В.И., Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. – Самара, 1995. – 49 с.
7. Paakkala A., Lempinen L., Paakkala T. et al. Medical imaging in nephropathia epidemica and their clinical correlations // Eur. J. Intern. Med. – 2004. – Vol. 15, suppl. 5. – С. 284-290.
8. Иванис В.А. Клинико-патогенетическое изучение геморрагической лихорадки с почечным синдромом // VI Российский съезд врачей-инфекционистов: Материалы съезда. – СПб.: ВмедА, 2003. – С. 152.
9. Павелкина В.Ф., Ласеева М.Г., Пак С.Г., Еровиченков А.А. Интоксикационный синдром у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 41-46.

10. Yang Z.Q., Zhang T.M., Zhang M.V. et. al. Interruption study of viremia of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in the febrile phase // Chin. Med. J. – 1991. – Vol. 104, suppl. 2. – P. 149-153.

11. Шепелев А.П., Корниенко И.В., Шестопапов А.В., Антипов А.Ю. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 110-116.

12. Кузнецов В.И., Ющук Н.Д., Моррисон В.В. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления и структурные липиды эритроцитарных мембран у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 4. – С. 30-33.

13. Аршинцева Е.Г. Патологическое обоснование применения дерината в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2006. – 17 с.

14. Утенкова Е.О., Бондаренко А.Л., Зыкова Н.Л. Особенности течения и исходы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в различных возрастных группах // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 47-50.

15. Кузнецов В.И., Ющук Н.Д., Моррисон В.В. Свободнорадикальное окисление эритроцитарных мембран у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 55-58.

16. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.

17. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения каталазной активности // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-17.

18. Грызунов Ю.А. Проведение измерений параметров ЭКА и ОКА на анализаторе АКЛ-01. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине // Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. – М.: ГЭОТАР, 1998. – С. 104-107.

19. Асеинова Р.З. Изменение иммунологических и биохимических реакций при ГЛПС, возможности их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2000. – 20 с.

20. Альба Д.Л. Патологические аспекты эндогенной интоксикации у детей в острую фазу при инфекционных заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 1998. – 19 с.

РЕЗЮМЕ

Обследовано 68 больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом средней степени тяжести. Изучены показатели эндогенной интоксикации. Выявлены повышение молекул средней массы, малонового диальдегида, циркулирующих иммунных комплексов, сорбционной способности эритроцитов, снижение детоксикационных свойств альбумина и антиоксидантной защиты. Указанные изменения сохраняются к периоду клинического выздоровления, что обосновывает назначение антиоксидантных и мембранопротекторных лекарственных средств. Изучено влияние эмоксипина на показатели эндогенной интоксикации. Он приводил к нормализации молекул средней массы, уменьшению циркулирующих иммунных комплексов, сорбционной способности эритроцитов, малонового диальдегида, повышению каталазы плазмы и эритроцитов, детоксикационных свойств альбумина. Этот препарат следует рекомендовать к применению в инфектологии для лечения больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

ABSTRACT

We examined 68 patients affected by hemorrhagic fever with the kidney syndrome of middle degree of heaviness, and studied indexes of endogenous intoxication. Our investigation showed an increase of middle-mass molecules, malonal dialdehyde, circulating immune complexes, erythrocyte sorption ability, and the decrease of detoxication properties of albumins and antioxidant protection of the organism. These changes were preserved by the period of clinical recovery, which necessitated administration of antioxidant drugs and membrane protectors. It was studied the influence of emoxipin upon the indexes of endogenous intoxication. The emoxipin was found to result in the normalisation of middle-mass molecules, in a decrease of circulating immune complexes, erythrocyte sorption ability, malonal dialdehyde, and in the increase in plasma catalase and erythrocyte, in detoxication properties of albumins. The emoxipin may be recommended in infectology for treatment of patients affected by hemorrhagic fever with the kidney syndrome.

Key words: hemorrhagic fever with the kidney syndrome, intoxication syndrome, free radical oxidation, binding ability of serum albumins, emoxipin.