

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В.Ф. Павелкина¹, А.А. Еровиченков², С.Г. Пак²

¹ Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Perfection of pathogenetic therapy at diseases bacterial etiology

V.F. Pavelkina¹, A.A. Erovichenkov², S.G. Pak²

¹ Mordovia State University named by N.P. Ogarev, Saransk

² First Moscow State Medical University named by I.M. Sechenov, Moscow

Резюме. Изучены показатели эндогенной интоксикации при заболеваниях бактериальной этиологии (сальмонеллез, повторные стрептококковые тонзиллиты). Выявлены некоторые общие патогенетические закономерности формирования синдрома эндогенной интоксикации и иммунологические нарушения. Синдром эндотоксикоза проявляется в самых разнообразных звеньях (накопление гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов, усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), истощение антиоксидантной защиты (АОЗ), нарушение в цитокиновом статусе) и намечены пути его коррекции с помощью препарата с антиоксидантным типом действия — 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол). Препарат в составе комбинированной терапии эффективно купировал симптомы эндогенной интоксикации, дисбаланс в системе ПОЛ — АОЗ. Выявлено положительное его влияние на функциональные свойства альбумина, цитокиновый баланс, что свидетельствует о целесообразности включения этого препарата в патогенетическое лечение бактериальных инфекций.

Ключевые слова: сальмонеллез, тонзиллит, β -гемолитический стрептококк группы А, эндотоксикоз, перекисное окисление липидов, мексидол.

Abstract. Indexes of the endogenous intoxication are studied at diseases of the bacterial etiology (salmonellosis, repeated streptococcal tonsillitis). Some general pathogenetic laws of formation of the syndrome of the endogenous intoxication and immunologic disturbances are taped. The syndrome of the endotoxycosis is developed in the diversified parts (the attrition of antioxidatic protection, disturbance in the cytokine status) and paths of its correction by means of drug MEXIDOL are planned. The drug in structure of the combined therapy effectively stopped signs of an endogenous intoxication, a disbalance in system of peroxide oxidation of lipids and antioxidatic protection. Its positive influence on functional properties of an albumin, cytokine balance that testifies to expediency of including of this drug in pathogenetic treatment of bacterial infection is taped.

Key words: salmonellosis, tonsillitis, group A streptococcus, endotoxycosis, Peroxide oxidation of lipids, mexidol.

Введение

В борьбе с инфекционными заболеваниями достигнуты несомненные успехи, однако значимость инфекционного фактора в патологии человека не только не снижается, но и неуклонно повышается [1, 2].

Проблема острых кишечных инфекций остается одной из актуальных в РФ: сохраняется повсеместное распространение и высокий уровень заболеваемости сальмонеллезом [3]. В развитии заболевания ведущими являются интоксикационный и гастроинтестинальный синдромы. Патогенез сальмонеллезной интоксикации связывают прежде всего с эндотоксином липополисахаридной природы, который вызывает различные нарушения гомеостаза [4–6].

Значимой проблемой в инфектологии является высокая частота и утяжеление клинического течения острых тонзиллитов, вызванных β -гемолитическим стрептококком группы А [7, 8]. Актуальность проблемы определяется и возникновением рецидивов, тонзиллогенных осложнений, развитию которых больше подвержены реконвалесценты, перенесшие повторный тонзиллит (ПТ), в патогенезе которого ведущее значение имеет интоксикационный синдром, возникающий в результате действия на организм токсинов эндо- и экзогенного происхождения [2, 9, 10].

Ведущее значение в патогенезе и клинике этих заболеваний имеет интоксикационный синдром, составной частью которого является эндогенная интоксикация (ЭИ). На современном этапе раз-

вития представлений о патогенезе инфекционных заболеваний приоритетным направлением научных исследований является расшифровка патогенетических аспектов интоксикационного синдрома как универсального синдрома комплекса, выраженность которого выступает критерием тяжести процесса и определяет его исход. Эндогенная интоксикация как звено общего синдрома интоксикации является одновременно и составным компонентом синдрома системного воспалительного ответа. Она обусловлена накоплением среднемолекулярных пептидов (СМП) в высоких концентрациях, продуктов естественного обмена, агрессивных компонентов комплемента, активированных ферментов, медиаторов воспаления, а также продуктов перекисного окисления липидов [11].

Одним из патогенетических звеньев формирования интоксикационного синдрома при бактериальных инфекциях является активация процессов перекисного окисления липидов. В остром периоде заболеваний происходит потенцирование патогенных эффектов активацией процессов свободнорадикального окисления (СРО), сопровождающихся накоплением активных форм кислорода и истощением системы антирадикальной защиты. Продукты ПОЛ вызывают деструкцию мембран клеток, а также иммуносупрессию, нарушают цитокиновый (ЦК) баланс, поэтому медикаментозная коррекция ЭИ и иммунных реакций может происходить через управление процессами перекисного окисления липидов [12].

Большую роль в развитии синдрома интоксикации при инфекционных заболеваниях играет не только активация процессов СРО и накопление эндогенных биологически активных веществ, но и состояние иммунной системы, в частности, цитокинового баланса [13–15]. Все это свидетельствует о несомненной значимости дальнейшего изучения патогенеза бактериальных инфекций, а также о необходимости разработки новых принципов патогенетической коррекции синдрома эндогенной интоксикации и терапии, направленной на ингибирование локальных и системных цитокин-опосредованных реакций, формирующихся на высоте развития инфекционного процесса.

Многими авторами проводятся исследования по поиску препаратов, позволяющих уменьшить выраженность синдрома интоксикации и провести рациональную иммунокоррекцию [16–17]. Несмотря на многочисленность лечебных рекомендаций при инфекционных заболеваниях, проблема коррекции интоксикационного синдрома, иммунологических нарушений и профилактики возможных осложнений полностью не разрешена.

В настоящее время показана перспективность применения при интоксикационном синдроме

различного генеза препаратов с антиоксидантным эффектом, к которым относится 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол) [18–19]. В доступной литературе сведений об его применении при сальмонеллезе и повторных тонзиллитах не найдено.

Цель исследования — изучение патогенетических особенностей проявления синдрома эндогенной интоксикации при заболеваниях бактериальной этиологии (сальмонеллез, повторные стрептококковые тонзиллиты) в зависимости от тяжести инфекционного процесса, а также рациональной коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы

В основу работы положены исследования, проведенные на клинической базе кафедры инфекционных болезней — Республиканской инфекционной клинической больницы г. Саранска. Обследованы пациенты средней степени тяжести и тяжелого течения: сальмонеллезом и повторными стрептококковыми тонзиллитами (табл. 1). Повторный тонзиллит — заболевание, возникающее ежегодно или не позже, чем через два года после ранее перенесенного. Это обусловлено тем, что продолжительность сохранения иммунной памяти на стрептококковые антигены наблюдается до двух лет [9]. Критериями включения в исследование служили частота рецидивов (не менее двух за год) при отсутствии клинических данных, указывающих на хронический тонзиллит.

Таблица 1

Распределение больных по нозологической форме в зависимости от тяжести течения болезни и проводимого лечения

Нозологическая форма	Проводимая терапия	Течение болезни	
		Средняя степень тяжести	Тяжелое течение
Сальмонеллез, гастроинтестинальная форма	Базисная	36	14
	Базисная + мексидол	35	11
Всего		96	
Повторный лакунарный тонзиллит	Базисная	37	15
	Базисная + мексидол	38	12
Всего		102	

В каждой нозологии пациенты разделены на две группы: основную и сравнения. Основная группа получала базисную терапию и препарат с антиоксидантным типом действия — мексидол. Его назначали 200 мг/сут внутривенно капельно в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия, 1 раз в сутки,

в течение 5 суток. Препарат утвержден фармакологическим комитетом Минздрава РФ 30 января 2003 г., регистрационный номер: 002161/01-2003. Группа сравнения получала стандартную базисную терапию. Пациенты получали полную информацию о проводимой терапии и давали письменное информированное согласие на включение их в исследование. Для контроля проводимых лабораторных показателей исследовали группу практически здоровых лиц (30 человек), сопоставимых по полу и возрасту с обследуемыми пациентами.

Из лабораторных показателей изучали общий анализ крови, содержание молекул средней массы (МСМ) спектрофотометрическим способом, сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) [20]. Интенсивность процессов ПОЛ определяли по накоплению малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах (МДАпл, МДАэр) в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Состояние антиоксидантной защиты оценивали по активности каталазы плазмы и эритроцитов (Кпл, Кэр), которые исследовали спектрофотометрическим методом, и супероксиддисмутазы (СОД) [21]. Общую концентрацию альбумина (ОКА) и эффективную концентрацию альбумина (ЭКА) исследовали флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 с помощью набора реактивов «Зонд-альбумин» в соответствии с инструкцией. По ОКА и ЭКА рассчитывали индекс токсичности (ИТ) и связывающую способность альбумина (ССА) [22]. На основе отношения показателей МСМ и ЭКА рассчитывали критерии интоксикации (КИ): $КИ_1 = (МСМ_{254} / ЭКА) \times 1000$, $КИ_2 = (МСМ_{280} / ЭКА) \times 1000$, $КИ_3 = (МСМ_{254} / ОКА) \times 1000$ [23]. Цитокины (IL-1 β , TNF α , IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-10) определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реагентов ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) на аппарате «STAT FAX 2100», согласно инструкциям, приложенным к наборам.

Обследование пациентов проводили в разгар заболевания и в периоде ранней реконвалесценции. Полученные результаты обрабатывали с помощью вариационной статистики — определением t-критерия Стьюдента и расчетом χ^2 . Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сальмонеллез

В развитии заболевания ведущими являются интоксикационный и гастроинтестинальный синдромы [24]. Анализ динамики клинических признаков при сальмонеллезе в основной группе показал, что длительность ведущих симптомов болезни сокращалась по сравнению с группой, получавшей базисную терапию. Так, продолжительность об-

щей слабости при среднетяжелой форме заболевания снижалась с $5,30 \pm 0,80$ до $3,40 \pm 0,40$ суток, у тяжелых больных — с $9,40 \pm 1,00$ до $7,00 \pm 0,60$ суток, аппетит снижался с $3,10 \pm 0,60$ до $1,70 \pm 0,30$ суток и с $6,80 \pm 0,80$ до $5,10 \pm 0,30$ суток соответственно тяжести, диарейный синдром — с $5,80 \pm 0,70$ до $4,10 \pm 0,40$ суток при среднетяжелом течении и с $8,10 \pm 0,80$ до $6,00 \pm 0,60$ суток при тяжелой форме. Однако дополнительное применение мексидола не оказало влияния на длительность лихорадочной реакции, головной и абдоминальной боли, сухости во рту, жажды, рвоты и гипотонии.

Включение в комплексную терапию сальмонеллеза антиоксиданта влияло на некоторые показатели гемограммы. Применение мексидола при среднетяжелом и тяжелом течении сальмонеллеза приводило к снижению палочкоядерных нейтрофилов, при тяжелой форме — к снижению сегментоядерных нейтрофилов ($50,27 \pm 4,17\%$; $p < 0,001$), повышению лимфоцитов ($44,18 \pm 4,69$; $p < 0,01$) и нормализации лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) ($0,59 \pm 0,15$).

Продукты эндогенной интоксикации вызывают нарушение проницаемости мембран вплоть до их разрыва. В результате появляются вещества пептидной природы. Из них наибольший интерес представляют молекулы средней массы, которые оказывают многообразное повреждающее действие на организм. Содержание пептидов в норме незначительно и строго контролируется организмом. Общеизвестно значение МСМ как интегрального показателя синдрома ЭИ. Содержание МСМ к периоду ранней реконвалесценции сальмонеллеза после базисной терапии оставалось значительно повышенным. Применение мексидола при среднетяжелом течении болезни приводило к нормализации как $МСМ_{254}$, так $МСМ_{280}$ ($p > 0,05$). В группе тяжелых больных дополнительное его применение способствовало снижению $МСМ_{254}$ до $0,272 \pm 0,011$ у. е., но они оставались выше контрольных значений, $МСМ_{280}$ до $0,281 \pm 0,013$ у. е., приводя их к нормализации.

Показатели эндогенной интоксикации при бактериальных инфекциях на фоне различных методов терапии представлены в таблице 2.

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

Таблица 2

**Показатели эндотоксикоза при бактериальных инфекциях
на фоне различных методов терапии (M±m)**

Показатели	Сальмонеллез			Повторные тонзиллиты	
		Группа сравнения (nI = 36, nII = 14)	Основная группа (nI = 35, nII = 11)	Группа сравнения (nI = 37, nII = 15)	Основная группа (nI = 38, nII = 11)
МСМ254, у. е.	I	0,270±0,010	0,220±0,010*	0,256±0,011	0,222±0,009*
	II	0,348±0,019	0,272±0,011*	0,334±0,025	0,262±0,018*
МСМ280, у. е.	I	0,290±0,010	0,264±0,011*	0,272±0,015	0,261±0,013
	II	0,351±0,015	0,281±0,013*	0,358±0,023	0,284±0,022*
ОКА, г/л	I	43,33±0,71	43,60±0,71	43,68±2,13	43,79±1,04
	II	38,57±1,01	42,27±0,60*	38,40±0,43	42,27±1,39*
ЭКА, г/л	I	40,11±0,35	42,17±0,33*	39,35±1,07	42,45±1,00*
	II	32,36±0,82	38,82±0,61*	32,73±0,71	39,55±1,16*
ССА, %	I	93,15±1,25	97,28±1,16*	90,09±1,12	96,97±0,29*
	II	84,03±1,30	91,82±0,63*	85,28±1,70	93,69±1,09*
ИТ	I	0,08±0,014	0,03±0,010*	0,11±0,03	0,03±0,003*
	II	0,19±0,019	0,09±0,01*	0,18±0,022	0,07±0,012*
КИ ₁	I	6,79±0,16	5,22±0,17*	6,77±0,39*	5,35±0,25*
	II	10,94±0,74	7,00±0,24*	10,26±0,79*	6,65±0,43*
КИ ₂	I	7,18±0,21	6,26±0,26*	7,25±0,54*	6,19±0,29
	II	10,94±0,54	7,24±1,34*	10,91±0,65*	7,19±0,54* #
КИ ₃	I	6,34±0,18*	5,08±0,17*	6,07±0,34*	5,19±0,24*
	II	9,19±0,63*	6,43±0,22*	8,74±0,69*	6,24±0,42*
ССЭ, %	I	40,20±1,32	33,54±1,60*	37,16±1,14	32,53±1,38*
	II	51,43±1,80	43,45±1,95*	50,27±1,83	42,91±2,11*

I — группа больных среднетяжелого течения; II — тяжелого течения; * — достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

здоровых лиц связывает некоторое количество продуктов ПОЛ. Таким образом, его можно рассматривать как один из антиоксидантных факторов, лимитирующих перекисные процессы [22]. Альбуминовые тесты помогают исследовать ЭИ на основе изучения накопления и связывания токсинов. Снижение содержания этого белка в сыворотке крови является важным показателем интоксикации организма [22].

При сальмонеллезе наблюдалось нарушение детоксикационных свойств альбумина, которое сохранялось к периоду клинического выздоровления. Уровень общей концентрации альбумина при обеих степенях тяжести болезни был снижен. При дополнительном применении антиоксиданта в группе среднетяжелых больных ОКА не отличалась от уровня здоровых лиц, при тяжелом течении препарат способствовал ее повышению до 42,27±0,60 г/л, но она оставалась ниже показателей контроля (p<0,01).

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 эффективной концентрации альбумина, которая отражает концентрацию оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров. ЭКА

после базисной терапии была сниженной в обеих группах больных, причем при тяжелом течении сальмонеллеза уровень ЭКА был достоверно ниже, чем в группе среднетяжелого течения. Включение в комплексную терапию мексидола приводило к повышению ЭКА у пациентов со среднетяжелой формой сальмонеллеза до 42,17±0,33 г/л (p<0,001), с тяжелой — до 38,82±0,61 (p<0,01), однако оба показателя оставались ниже контрольных значений. Процентное отношение доли свободных центров характеризует связывающая способность альбумина. Уменьшение ССА обусловлено блокированием центров связывания альбумина метаболитами. ССА была снижена на протяжении всего периода наблюдения при обеих степенях тяжести сальмонеллеза. Дополнительное применение препарата с антиоксидантным типом действия привело к нормализации связывающей способности альбумина при среднетяжелом течении заболевания (p<0,05) и к ее повышению при тяжелой форме (p<0,001), оставаясь ниже показателей в контроле. Сниженные показатели ССА свидетельствуют о сохранении токсического синдрома. Индекс токсичности отражает степень заполнения активных центров различными токсическими веществами. На протяжении всего периода наблюдения при проведении базисной терапии в обеих группах ИТ

был высоким и статистически более значимо был выше в группе тяжелых больных. Высокие показатели ИТ к периоду клинического выздоровления свидетельствуют о сохранении интоксикационного синдрома и проведении необходимой его коррекции. Сочетанная терапия с антиоксидантом приводила к снижению индекса токсичности как при среднетяжелой форме, так и при тяжелой, составляя $0,03 \pm 0,010$ и $0,09 \pm 0,01$ соответственно ($p < 0,01$), однако оба показателя оставались выше значений в контроле.

Оценить баланс накопления и элиминации токсинов помогают критерии интоксикации. Установлено, что к периоду ранней реконвалесценции при обеих степенях тяжести сальмонеллеза они оставались значительно повышенными, что свидетельствует о сохранении ЭИ в период клинического выздоровления. Применение мексидола при среднетяжелой форме заболевания приводило к нормализации KI_1 , KI_2 и KI_3 ($5,22 \pm 0,17$; $6,26 \pm 0,26$ и $5,08 \pm 0,17$ соответственно; $p < 0,001$). При тяжелом течении сальмонеллеза наблюдалось снижение критериев интоксикации. Так, KI_1 уменьшился в 1,6, KI_2 — в 1,5 и KI_3 — в 1,4 раза относительно группы сравнения, что свидетельствует о детоксикационном эффекте препарата.

Развитие выраженного интоксикационного синдрома способствует усилению структурной дестабилизации биомембран, доказательством этого является увеличение сорбционной способности эритроцитов, которая характеризует проницаемость их мембран (увеличивается их способность сорбировать краситель). Мембраны эритроцитов могут выступать в качестве естественной модели для исследования проницаемости всех биомембран. При сальмонеллезе отмечалось повышение ССЭ, сохраняющееся к периоду ранней реконвалесценции.

Мексидол способствовал нормализации сорбционной способности эритроцитов при среднетяжелом течении болезни и ее снижению при тяжелой форме сальмонеллеза ($p < 0,01$), что свидетельствует о мембранопротекторном эффекте препарата.

В патогенезе инфекционного процесса при сальмонеллезе немаловажное значение имеет активация процессов перекисного окисления липидов, протекающих преимущественно в биологических мембранах и являющихся примером свободнорадикальных процессов в организме [25, 26]. Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе бактериальных кишечных инфекций очевидна. Эндотоксин грам-отрицательных бактерий активирует арахидоновый каскад, параллельно интенсифицирует свободнорадикальное окисление, продукты которого оказывают прямое цитотоксическое действие, повреждают клеточные мембраны, тем самым вновь активизируют высвобождение субстрата для биосинтеза простагландинов [1]. Динамика продуктов липопероксидации и антиоксидантной защиты при бактериальных инфекциях на фоне различных методов терапии представлена в таблице 3.

При сальмонеллезе после проведения базисной терапии сохранялась значительная активация процессов ПОЛ, что подтверждалось избыточным накоплением промежуточного продукта липопероксидации — МДАпл и МДАэр к периоду ранней реконвалесценции при обеих степенях тяжести течения инфекционного процесса, что согласуется с другими авторами [26]. Применение антиоксиданта при среднетяжелой форме снижало уровень МДАпл в 2 раза ($p < 0,001$), МДАэр — в 1,2 раза ($p < 0,05$), при тяжелом течении — МДАпл в 1,6 раза ($p < 0,01$), МДАэр — в 1,2 раза ($p < 0,01$), однако все

Таблица 3

Динамика продуктов липопероксидации и антиоксидантной защиты при бактериальных инфекциях на фоне различных методов терапии ($M \pm m$)

Показатели	Сальмонеллез			Повторные тонзиллиты	
		Группа сравнения (nI = 36, nII = 14)	Основная группа (nI = 35, nII = 11)	Группа сравнения (nI = 37, nII = 15)	Основная группа (nI = 38, nII = 11)
МДАпл, мкмоль/л	I	$7,86 \pm 0,40$	$3,82 \pm 0,20^*$	$6,08 \pm 0,49$	$4,10 \pm 0,40^*$
	II	$10,52 \pm 0,80$	$6,63 \pm 0,42^*$	$8,64 \pm 0,67$	$6,68 \pm 0,60^*$
МДАэр, мкмоль/л	I	$33,10 \pm 1,80$	$27,00 \pm 1,20^*$	$34,33 \pm 2,04^*$	$26,20 \pm 2,01^*$
	II	$41,10 \pm 1,71$	$33,18 \pm 1,90^*$	$40,64 \pm 2,57^*$	$33,25 \pm 2,02^*$
Кпл, мккат/л	I	$2,94 \pm 0,10$	$4,11 \pm 0,12^*$	$2,78 \pm 0,25$	$4,46 \pm 0,15^*$
	II	$1,90 \pm 0,20$	$3,24 \pm 0,28^*$	$2,62 \pm 0,33$	$3,84 \pm 0,39^*$
Кэр, мккат/л	I	$2,46 \pm 0,11$	$3,63 \pm 0,12^*$	$2,77 \pm 0,24^*$	$3,89 \pm 0,14^*$
	II	$1,56 \pm 0,16$	$2,88 \pm 0,17^*$	$2,14 \pm 0,34^*$	$3,22 \pm 0,37$
СОД, ед. акт.	I	$0,39 \pm 0,05$	$0,53 \pm 0,04^*$	$0,36 \pm 0,05$	$0,51 \pm 0,04^*$
	II	$0,32 \pm 0,05$	$0,48 \pm 0,04^*$	$0,23 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,07$

Обозначения те же, что и в таблице 2.

показатели в обеих группах оставались выше значений контроля.

Процессам перекисной модификации липидов, белков и нуклеиновых кислот в организме человека противостоит АОЗ, в ферментативное звено которой входит каталаза, катализирующая химические реакции, в результате которых перекиси превращаются в безвредные соединения. При сальмонеллезе отмечалась и низкая активность антиоксидантных ферментов, что согласуется с данными других авторов [26]. Применение антиоксиданта способствовало эффективной коррекции нарушений в системе АОЗ организма больных сальмонеллезом. Как при среднетяжелом течении заболевания, так и при тяжелом, происходило повышение активности Кпл (в 1,4 и 1,7 раза; $p<0,001$) и Кэр (в 1,5 и 1,9 раза; $p<0,001$) соответственно тяжести. Однако в обеих группах она не достигала уровня показателей в контроле. Следует отметить, что мексидол способствовал повышению активности СОД в обеих группах больных: при среднетяжелом течении она нормализовалась, а при тяжелом — повышалась, но оставалась ниже уровня практически здоровых лиц.

Патогенез сальмонеллезной интоксикации связывают прежде всего с эндотоксином-липидсахаридом, который вызывает различные нарушения гомеостаза, в частности, активирует «каскад цитокинов» [4–6, 27]. Нами установлена зависимость от тяжести болезни провоспалительных цитокинов — IL-1 β ($186,0\pm 80,8$ и $599,19\pm 185,48$ пг/мл соответственно тяжести), TNF- α ($121,26\pm 54,37$ и $548,14\pm 193,69$ пг/мл соответственно тяжести), IFN- γ ($69,02\pm 15,3$ и $386,55\pm 96,5$ пг/мл соответственно тяжести) и противовоспалительного цитокина — IL-4 ($157,29\pm 68,43$ и $532,82\pm 138,32$ пг/мл соответственно тяжести). Указанные изменения подтверждаются ранее проведенными исследованиями, описанными в литературе, где показана динамика уровней ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-10 при сальмонеллезе [13]. Выявленные изменения профиля про- и противовоспалительных ЦК в периоде разгара и выздоровления при сальмонеллезе характеризуют тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса. Значительно повышенные уровни про- и противовоспалительных цитокинов встречаются при тяжелой форме. Высокий титр изучаемых цитокинов в раннюю реконвалесценцию свидетельствует о сохранении воспалительного процесса, и сальмонеллез может приобрести черты более тяжелого и пролонгированного заболевания. Антиоксидантный препарат оказывал положительное влияние на цитокиновый статус: при среднетяжелой форме сальмонеллеза снижал уровень провоспалительного цитокина — IL-6 до $74,54\pm 37,53$ пг/мл, при тяжелом течении — до $244,38\pm 106,42$ пг/мл ($p<0,05$). При среднетяжелой форме препарат по-

вышал уровень IL-4 до $342,06\pm 88,71$ пг/мл ($\chi^2=9,47$; $p<0,01$) и IL-10 до $772,27\pm 175,27$ пг/мл ($\chi^2=8,3$; $p<0,01$), способствуя смещению иммунного ответа в сторону Th2-типа.

Повторные стрептококковые тонзиллиты

Заболевание сопровождается развитием тяжелого синдрома эндогенной интоксикации, приводящего к поражению миокарда, почек, суставов и других органов [9]. Анализ динамики клинических признаков повторных тонзиллитов в группе, получавшей антиоксидантный препарат, показал, что длительность ведущих симптомов значительно сокращалась. Так, продолжительность лихорадки у пациентов со среднетяжелой формой болезни снижалась с $4,20\pm 0,71$ до $2,40\pm 0,26$ суток ($p<0,05$), у тяжелых больных — с $6,40\pm 0,70$ до $4,40\pm 0,51$ суток ($p<0,05$), общей слабости — с $4,10\pm 0,72$ до $2,3\pm 0,20$ суток и с $6,50\pm 0,83$ до $4,40\pm 0,35$ суток соответственно тяжести ($p<0,05$), плохого аппетита — с $3,90\pm 0,68$ до $2,30\pm 0,24$ суток и с $6,20\pm 0,76$ до $4,20\pm 0,51$ суток соответственно тяжести ($p<0,05$). Включение в комплексную терапию повторных тонзиллитов мексидола влияло на некоторые показатели гемограммы. Препарат способствовал снижению палочкоядерных нейтрофилов при обеих степенях тяжести болезни, нормализации ЛИИ у среднетяжелых пациентов ($0,74\pm 0,13$; $p>0,05$) и его снижению у больных тяжелой формой, однако он оставался выше значений в контроле ($1,17\pm 0,18$; $p<0,05$).

Выраженный эндотоксикоз, развивающийся при повторных тонзиллитах, значительно ограничивает возможности естественных механизмов детоксикации, так как под воздействием эндотоксинов происходит срыв компенсаторно-адаптационных механизмов. Важными показателями эндотоксикоза являются молекулы средней массы. Содержание МСМ₂₅₄ после базисной терапии оставалось значительно повышенным в обеих группах (см. табл. 2). Проведение терапии мексидолом при среднетяжелом течении ПТ нормализовало МСМ₂₅₄ ($p<0,01$). Иная динамика наблюдалась у МСМ₂₈₀. В период клинического выздоровления как на фоне базисной терапии, так и после применения мексидола содержание МСМ₂₈₀ становилось равным контролю ($p>0,05$). При тяжелой форме заболевания он также способствовал снижению уровня как МСМ₂₅₄, так и МСМ₂₈₀ ($p<0,05$), при этом содержание МСМ₂₈₀ достигало уровня практически здоровых лиц. Такая динамика среднемолекулярных пептидов свидетельствует об уменьшении интоксикационного синдрома при повторных тонзиллитах и является благоприятным признаком.

Исследовать эндогенную интоксикацию помогают альбуминовые тесты. При стрептококковом

тонзиллите наблюдалось нарушение детоксикационных свойств альбумина. При среднетяжелом течении болезни общая концентрация альбумина на протяжении всего периода наблюдений не изменялась. При тяжелой форме ПТ к периоду ранней реконвалесценции ОКА снижалась, дополнительное применение мексидола способствовало повышению показателя до уровня здоровых лиц ($p > 0,05$). Эффективная концентрация альбумина к периоду клинического выздоровления оставалась пониженной при обеих степенях тяжести болезни ($p < 0,001$), что свидетельствует о сохранении токсического синдрома. Использование препарата приводило к нормализации ЭКА у пациентов со среднетяжелой формой ПТ ($p < 0,05$) и повышению у больных тяжелым течением ($p < 0,001$), но не достигая уровня здоровых лиц. Изучение связывающей способности альбумина показало, что после базисной терапии ее уровень был значительно снижен при обеих степенях тяжести ПТ ($p < 0,001$), что свидетельствует о дефиците детоксикационных возможностей. Дополнительное применение мексидола повышало ССА у пациентов как со среднетяжелым течением болезни, так и у больных с тяжелой формой ($p < 0,01$), но не привело к нормализации. Известно, что альбумин обладает антиоксидантными свойствами. Снижение ССА при ПТ свидетельствует о депрессии АОЗ организма. Вероятно, поэтому применение мексидола способствовало повышению связывающей способности альбумина. Индекс токсичности к периоду ранней реконвалесценции после базисной терапии у среднетяжелых больных был повышен в 12 раз, у тяжелых — в 18 раз. Сочетанная терапия приводила к его снижению в обеих группах больных ($p < 0,01$), оставаясь, однако, выше, чем у здоровых лиц.

При оценке критериев интоксикации установлено, что к периоду ранней реконвалесценции при обеих степенях тяжести заболевания ПТ они были значительно повышены. Такая динамика КИ свидетельствует о сохранении ЭИ в период клинического выздоровления. Применение мексидола при среднетяжелой форме заболевания приводило к снижению КИ₁ в 1,3 раза ($p < 0,01$), КИ₃ — в 1,2 раза ($p < 0,05$), достигая уровня здоровых лиц. При тяжелом течении ПТ также наблюдалось уменьшение КИ: КИ₁ снижался в 1,6 раза ($p < 0,01$), КИ₂ — в 1,5 раза ($p < 0,01$), КИ₃ — в 1,4 раза ($p < 0,01$) относительно группы сравнения, не достигая нормальных величин. Уменьшение критериев интоксикации к периоду клинического выздоровления у пациентов основной группы свидетельствует о детоксикационном эффекте препарата.

Важным показателем эндогенной интоксикации является сорбционная способность эритроцитов. Изучение ССЭ помогает определить степень повреждения главной мишени воздействия инток-

сикации на организм — клетки. Было установлено, что после базисной терапии ССЭ продолжала оставаться повышенной при обеих степенях тяжести заболевания ($p < 0,01$). Мексидол при среднетяжелом течении повторных тонзиллитов способствовал нормализации ССЭ, при тяжелом — ее уменьшению в 1,2 раза ($p < 0,05$), не достигая уровня здоровых лиц. Такая динамика ССЭ подтверждает его мембраностабилизирующий эффект.

Важную роль в возникновении и развитии эндогенной интоксикации играет ПОЛ клеточных мембран, активность течения которого оценивали по содержанию в плазме крови МДА — одного из промежуточных продуктов липопероксидации, обладающего выраженной цитотоксичностью. При повторных стрептококковых тонзиллитах наблюдалась значительная активация процессов перекисного окисления липидов к периоду ранней реконвалесценции при обеих степенях тяжести болезни (см. табл. 3).

Применение антиоксиданта при среднетяжелом течении снижало уровень вторичного продукта ПОЛ: МДАпл — в 1,5 раза, МДАэр — в 1,3 раза ($p < 0,01$), при тяжелой форме: МДАпл — в 1,3 раза, МДАэр — в 1,2 раза ($p < 0,05$).

При этом констатировано снижение АОЗ организма на протяжении всего периода наблюдения. Резкое усиление окислительных процессов при недостаточности системы АОЗ вызывает развитие оксидативного стресса, который в настоящее время рассматривается как один из общих механизмов повреждения клеточных мембран [16]. Применение антиоксиданта при среднетяжелом течении заболевания повышало активность Кпл в 1,6 раза ($p < 0,001$), Кэр и СОД — в 1,4 раза ($p < 0,001$), при тяжелой форме способствовало росту активности Кпл в 1,5 раза ($p < 0,05$) и не влияло на уровень Кэр и СОД, что может свидетельствовать о более глубоком повреждении механизмов антиоксидантной защиты и требует, вероятно, более длительной антиоксидантной терапии или увеличении дозы препарата.

Ведущим в клинике стрептококковых тонзиллитов является синдром интоксикации, в развитии которого одну из ключевых ролей играют про- и противовоспалительные цитокины. При повторных тонзиллитах выявлено повышенное содержание про- и противовоспалительных цитокинов, степень повышения которых зависела от периода, а противовоспалительного цитокина — IL-10 и степени тяжести заболевания ($2863,2 \pm 935,99$ и $915,77 \pm 307,45$ пг/мл соответственно тяжести). Значительный рост провоспалительных ЦК к периоду ранней реконвалесценции, в частности, IL-1 β , TNF- α , снижение титра IL-10 при тяжелой форме по сравнению со среднетяжелой свидетельствуют о смещении иммунного ответа в сторону Th1-типа

и возможном неблагоприятном течении тяжелых повторных тонзиллитов. Полученные результаты подтверждают важную роль IL-1 β , TNF- α , IL-10 в патогенезе ПТ. Можно предположить, что совокупность действия и баланс между эффектами про- и противовоспалительных цитокинов лежат в основе развития инфекционного процесса при ПТ и определяют тяжесть их течения и прогноз. Данные литературы свидетельствуют о том, что при бактериальных ангинах отмечалась аналогичная динамика IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-4. Противоположные результаты получены при изучении IL-10, который в разгар болезни снижался и приходил к норме в периоде ранней реконвалесценции [15]. Препарат мексидол оказывал положительный эффект, способствуя снижению провоспалительных цитокинов — IL-1 β до $207,61 \pm 65,88$ пг/мл ($\chi^2 = 11,63$; $p < 0,01$) и TNF- α до $68,31 \pm 26,7$ пг/мл ($\chi^2 = 5,57$; $p < 0,05$) при среднетяжелом течении заболевания. Дополнительное применение антиоксиданта не оказало влияния на уровень провоспалительных цитокинов — IL-1 β и TNF- α при тяжелой форме повторных тонзиллитов, IFN- γ , IL-6 и противовоспалительных цитокинов — IL-4 и IL-10.

Заключение

В результате проведенной работы выявлены некоторые общие патогенетические закономерности формирования синдрома эндогенной интоксикации и иммунологические нарушения при заболеваниях бактериальной этиологии, которые могут способствовать осложненному течению и формированию хронических заболеваний. Установлено, что синдром эндогенной интоксикации проявляется в самых разнообразных звеньях (накопление гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов, усиление перекисного окисления липидов, истощение антиоксидантной защиты, нарушение в цитокиновом статусе) и намечены пути его коррекции с помощью современного патогенетически обоснованного средства — мексидола. Препарат в составе комбинированной терапии эффективно купировал симптомы эндогенной интоксикации, дисбаланс в системе ПОЛ — АОЗ. Впервые выявлено положительное влияние антиоксиданта на функциональные свойства альбумина, цитокиновый баланс. Подтверждена иммунокорригирующая активность препарата. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности его включения в патогенетическое лечение бактериальных инфекционных заболеваний.

Литература

1. Пак, С.Г. Инфекционные болезни: взгляд через призму времени : актовая речь / С.Г. Пак. — М. : ГОУВПО ММА им. И.М. Сеченова, 2005. — 44 с.
2. Покровский, В.И. Стрептококки и стрептококкозы / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Л.А. Ряпис. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 544 с.
3. Малеев, В.В. Проблемы инфекционной патологии на современном этапе / В.В. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — №4. — С. 11–14.
4. Малов, В.А. Эволюция взгляда на роль бактериальных липополисахаридов в патологии человека / В.А. Малов, С.Г. Пак // Вестник РАМН. — 1997. — № 8. — С. 33–38.
5. Афанасьева, Г.А. Структура и биологические эффекты эндотоксинов грамотрицательных бактерий / Г.А. Афанасьева, Н.П. Чеснокова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 5. — С. 61–64.
6. Mandell, G.L. Principles and practice of infectious diseases / G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. — 5 th ed. — N.Y., 2000. — 3263 p.
7. Брико, Н.И. Инвазивная стрептококковая (группы А) инфекция: взгляд на проблему / Н.И. Брико, Н.А. Малышев, В.И. Покровский // Тер. арх. — 2004. — Т. 76, № 11. — С. 65–67.
8. Factor, S.H. Risk Factors for Pediatric Invasive Group A Streptococcal Diseases / S.H. Factor [et al.] // Emerging Inf. Dis. — 2005. — № 11 (7). — P. 1062–1066.
9. Ляшенко, Ю.И. Ангина : руководство по инфекционным болезням / Ю.И. Ляшенко ; под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2003. — С. 146–155.
10. Carapetis, J.R. The global burden of group A streptococcal diseases / J.R. Carapetis [et al.] // Lancet Infect. Dis. — 2005. — № 5. — P. 685–694.
11. Малахова, М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. — 2000. — № 4. — С. 3–14.
12. Кузнецов, В.И. Роль нарушения липидного обмена и процессов свободнорадикального окисления в патогенезе и клинике некоторых инфекционных заболеваний : автореф. дис. ...д-ра мед. наук / В.И. Кузнецов. — Саратов, 2007. — 47 с.
13. Мартынова, Н.Н. Клинико-патогенетическое значение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) и противовоспалительного интерлейкина-10 у больных сальмонеллезом и острым шигеллезом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Мартынова. — М., 2007. — 24 с.
14. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
15. Нагоев, Б.С. Состояние Т-клеточного иммунитета и цитокинового профиля у больных бактериальной ангиной / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7, № 2. — С. 50–54.
16. Нагоев, Б.С. Состояние показателей прооксидантной и антиоксидантной системы у больных бактериальной ангиной / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 5. — С. 49–53.
17. Неверов, В.А. Современные кишечные инфекции (стратегия и тактика, диагностика и лечение) / В.А. Неверов, А.Г. Рахманова. — СПб. : ССЗ, 2000. — 84 с.
18. Воронина, Т.А. Отечественный препарат нового поколения Мексидол / Т.А. Воронина. — М., 2004. — 26 с.
19. Инчина, В.И. Исследование гепатопротекторной активности новых производных 3-оксипиридина / В.И. Инчина, Е.В. Данилина // Общество, здоровье, лекарство : мат. Всерос. науч.-практ. конф. — Саранск, 2005. — С. 55–57.
20. Тогайбаев, А.А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Тогайбаев [и др.] // Лабораторное дело. — 1988. — № 9. — С. 22–24.
21. Дубинина, Е.Е. Определение активности супероксиддисмутазы / Е.Е. Дубинина // Биохимия. — 1993. — Т. 58, вып. 2. — С. 268–273.
22. Грызунов, Ю.А. Проведение измерений параметров ЭКА и ОКА на анализаторе АКЛ-01 / Ю.А. Грызунов // Аль-

бумин сыворотки крови в клинической медицине / под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. — М. : ГЭОТАР, 1998. — С. 104–107.

23. Гаврилов, В.Б. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатор дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / В.Б. Гаврилов, М.М. Бибула, Д.А. Фурманчук ; под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. — М.: ГЭОТАР, 1998. — С. 132–139.

24. Белая, О.Ф. Значение выявления маркеров токсинов возбудителей у больных ОКИ для диагностики и прогноза течения заболевания / О.Ф. Белая [и др.] // Инфекционные

болезни. Современные проблемы диагностики и лечения : мат. Рос. науч.-практ. конф. — СПб., 2008. — С. 25.

25. Малов, В.А. Свободнорадикальное окисление липидов плазмы крови у больных острыми кишечными инфекциями / В.А. Малов [и др.] // Тер. арх. — 1988. — № 11. — С. 75–78.

26. Камбачокова, З.А. Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы у больных сальмонеллезом / З.А. Камбачокова // Ремедиум. Приволжье. «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней» : тез. докл. VII Российского съезда инфекционистов. — Н. Новгород, 2006. — С. 87.

27. Hartung, T. Detection of endotoxine and other pyrogens by human whole blood / T. Hartung [et al.] // J. Endotox. Res. — 2000. — № 6. — P. 184.

Авторский коллектив:

Павелкина Вера Федоровна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, д.м.н., доцент; тел. (834-2)55-16-63, e-mail: pavelkina@rambler.ru;

Еровиченков Александр Анатольевич — профессор кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор; тел.: (495)365-27-77, e-mail: alexerov1@mail.ru;

Пак Сергей Григорьевич — почетный заведующий кафедрой инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН; тел.: (495)365-25-11, e-mail: angor137@mtu-net.ru.