

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАМБЕРИНА В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ РОЖИСТОЙ ИНФЕКЦИИ

В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.Ф. Антонова,
В.И. Быкадоров

ГУ "Луганский государственный медицинский университет"

Вступление

Рожа, как и многие другие инфекционные болезни в современных условиях, вследствие постоянно идущих эволюционных процессов изменила свой клинический облик по сравнению с её характеристиками 25-30-ти летней давности [14, 13]. Установлено, что особенностями эволюции клиники рожи за последние десятилетия является нарастание числа её тяжёлых форм с чётко выраженным геморрагическим компонентом, а также количества больных с развитием гнойно-воспалительных осложнений [12, 18]. Если в 80-е годы прошлого века отмечалась эволюция клиники рожи в плане существенного нарастания числа лиц с рецидивирующими формами этой инфекции среди госпитализированных в инфекционные стационары с данным диагнозом [38, 39], то в настоящее время, напротив, увеличилось количество больных с первичной рожой, которая, однако же, протекает в значительной части случаев более тяжело [22, 23]. Действительно, в 1984-86 гг. в инфекционных стационарах 45-52 % от общего числа госпитализированных с диагнозом рожи были пациенты с рецидивами [27, 38], в то время как в настоящий период 65-75% от общего числа лиц с рожистой инфекцией, находящихся на лечении в инфекционных стационарах - это больные первичной рожой [23]. Если в 80-е годы XX столетия число пациентов с тяжелым течением рожи среди госпитализированных составляло 10-12% [38, 39], то за последние годы (2009-2011 гг.) оно достигло 18-20% [22, 23].

Эти обстоятельства заставляют нас сосредоточить внимание именно на разработке рациональных подходов к лечению первичной рожи с тяжелым течением заболевания [11]. Известно, что тяжесть течения острых инфекционных болезней определяется прежде всего степенью (выраженностью) интоксикации, т.е. интенсивностью синдрома общинфекционного токсикоза [13]. Поэтому при лечении больных с тяжелым течением рожистой инфекции помимо антибактериальной терапии [24], следует прежде всего сосредоточиться на коррекции важнейшего звена патогенеза рожи как общего инфекционного заболевания [33] - ликвидации, или, по крайней мере, снижении интенсивности синдрома интоксикации [38, 39].

В настоящее время с целью детоксикации при тяжёлом течении рожи рекомендуется пероральное или инфузионное введение глюкозо-солевых растворов, назначение обильного питья [19, 36]. В большинстве учебных пособий и справочных изданий вопрос проведения детоксикации при лечении рожи вообще не поднимается и не обсуждается [36]. Клинический опыт показывает, что это совершенно неправильная позиция, поскольку своевременная и эффективная детоксикация при тяжелом течении рожистой инфекции быстро и существенно улучшает состояние и самочувствие пациента и, соответственно, способствует улучшению качества его жизни [11, 33, 39]. Более того, длительно сохраняющаяся интоксикация, в особенности на фоне сахарного диабета, который достаточно часто обнаруживается у больных рожой (в том числе впервые выявленный) [39], свидетельствует о высокой вероятности возникновения гнойно-воспалительных осложнений: абсцессов, флегмон, гнойного целлюлита, некрозов дермы и даже такого тяжелого и типичного для этого заболевания, но в настоящее время, к счастью, сравнительно редко встречающегося патологического состояния, как стрептококковый сепсис [5, 6].

Следует, также, подчеркнуть, что в связи с негативным влиянием токсинов и продуктов жизнедеятельности возбудителя рожи - β-гемолитического стрептококка (*Str. pyogenes*), а в ряде случаев и другой сопутствующей микрофлоры, в частно-

сти, золотистого плазмокоагулирующего стафилококка (*Staph. aureus*) [17, 39] на организм больного, имеет место извращение нормального хода биохимических реакций с накоплением в кровотоке так называемых "средних молекул" (СМ) [38, 39], т.е. веществ со среднемoleкулярной массой - от 300-500 до 5000 дальтон [15]. Установлено, что значительную часть (65-75%) общего числа СМ составляют среднемoleкулярные пептиды (СМП) - фрагменты разрушенных белковых молекул, содержащие в своём составе от 6-7 до 9-11 аминокислотных остатков [7]. Эти СМП являются продуктами извращенного под влиянием ферментов микробной агрессии метаболизма, и в норме в кровотоке содержатся лишь в минимальных количествах либо вообще отсутствуют [8]. Поскольку СМП обладают чрезвычайно высокой токсичностью, их накопление в кровотоке и тканях ещё более затрудняет нормальный ход биохимических реакций в организме и вызывает клинико-биохимический синдром эндогенной "метаболической" интоксикации (СМИ) [7, 8]. Таким образом, при тяжелом течении инфекционных заболеваний, в частности, рожи, наряду со специфической инфекционной (микробной) интоксикацией, обусловленной негативным влиянием на организм возбудителя рожи - β -гемолитического стрептококка [33, 39], имеет место также неспецифическая эндогенная "метаболическая" интоксикация, возникновение которой связано с накоплением в ходе инфекционного процесса в крови и других биологических жидкостях организма СМП [8].

Поэтому можно считать патогенетически оправданным и клинически целесообразным проведение при тяжелом течении рожи наряду с антибактериальной терапией рациональных детоксицирующих мероприятий [11, 33]. При разработке программы детоксицирующей терапии у больных рожей наше внимание привлекла возможность использования в качестве детоксицирующего средства современного инфузионного препарата реамберина [1, 28]. Реамберин в качестве основного действующего вещества содержит в своём составе соль янтарной кислоты - 1,5% сукцината натрия и обладает дезинтокси-

кационной, антигипоксической, антиоксидантной, гепато-, нефро- и кардиопротекторной активностью [29, 31]. Установлено, что главный фармакологический эффект препарата янтарной кислоты реамберина обусловлен его способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза (окислительного фосфорилирования) и увеличивать внутриклеточный фонд макроэргических соединений - АТФ и креатин-фосфата [25, 30]. Реамберин активирует ферменты системы антиоксидантной защиты, уменьшает выраженность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и оказывает мембраностабилизирующее действие на клетки головного мозга, миокарда, печени и почек [31, 32, 40]. Установлен также репаративный эффект реамберина, в том числе в постинфарктном периоде в миокарде и при токсических поражениях печени, в плане стимуляции регенерации гепатоцитов, что характеризуется активацией репаративных процессов в печёночной паренхиме и снижением в сыворотке крови активности аминотрансфераз - маркеров цитолитического синдрома [3, 29]. Показана клиническая эффективность реамберина в лечении хронических вирусных гепатитов С и В [26].

Установлено, что реамберин быстро и эффективно ликвидирует интоксикационный синдром у пациентов с тяжелым течением клещевого боррелиоза [10]. Включение реамберина в комплексную терапию больных острыми гнойными и серозными менингитами способствовало более быстрой регрессии симптомов инфекционной интоксикации и ускорению выздоровления больных [21]. Исходя из этих данных, мы посчитали целесообразным провести исследования по эффективности применения реамберина в качестве детоксицирующего средства у больных с тяжелым течением рожистого воспаления.

Связь с научными программами, планами, темами. Статья выполнялась в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Луганского государственного медицинского университета и представляет собой фрагмент темы НИР "Имунопатогенез усладнених і рецидивуючих форм бешихи, імунокорекція та імунореабілітація" (№ госрегистрации 0110U002396).

Целью работы было изучение эффективности современного детоксицирующего препарата реамберина в комплексной терапии рожи с тяжелым течением заболевания.

Материалы и методы исследования

Для реализации цели исследования было обследовано 48 пациентов с тяжёлым течением рожистой инфекции (22 мужчины и 26 женщин) в возрасте от 32 до 64 лет. У всех наблюдавшихся больных диагностирована первичная рожа нижних конечностей, с локализацией местного процесса на тыле стопы, голени и бедре (т.е. с одновременным поражением 3-х сегментов нижней конечности). Правая нижняя конечность была поражена рожой у 26 больных (54,2%), левая - у 22 (45,8%). При этом эритематозно-геморрагическая форма рожи выявлена у 23 пациентов (47,9%), эритематозно-буллезная - у 11 (22,9%), буллезно-геморрагическая у 14 (29,2%). Тяжесть течения рожи у обследованных больных характеризовалась выраженной интоксикацией: повышением температуры тела в пределах 40,0-41,60; головной болью диффузного характера, отсутствием аппетита, выраженной общей слабостью, недомоганием, адинамией. Местный очаг рожи у обследованных пациентов имел вид яркой гиперемии алого или насыщенного красного цвета с выраженной отёчностью поражённого участка кожи, который характеризовался чёткими границами и неровными краями в виде "языков пламени", наличием геморрагий - от мелких, пылевидных, до крупных, сливающихся участков геморрагической индурации кожи размерами 6-8?10-12 см, с локализацией преимущественно на голени (при геморрагических формах рожи). Буллы возникали, как правило на голени, они были единичными, чаще крупными, у 10 больных; 2-3 буллезных элемента отмечены у 12 пациентов и 4-5 булл - у 3 больных. При эритематозно-буллезной форме рожи они были наполнены содержимым желтоватого цвета: от соломенно-желтого водянистого, до более густого, тёмно-желтого "медового" цвета. При буллезно-геморрагической форме рожи, как правило, их содержимое имело геморрагический характер. Выявлялась резкая болезненность поражённого уча-

стка кожи при пальпации, кроме того, большинство наблюдавшихся пациентов беспокоили самостоятельные боли распирающего характера в поражённой конечности, особенно при её опускании книзу. Отмечался типичный "сальный" блеск поражённого участка кожи, его напряжение со сглаживанием кожного рисунка, нередко пациенты также жаловались на чувство зябкости в воспалённой конечности, из-за чего старались укутать её простынёй или одеялом.

Из общего числа 48 обследованных больных в инфекционный стационар на первый день болезни поступило 16, на 2-ой - 32. У всех наблюдавшихся имело место типичное острое начало заболевания с сильным ознобом, который 16 больных характеризовали как "потрясающий", быстрым повышением температуры до высоких цифр (40,00 и выше), появлением головной боли и других симптомов общеинфекционного токсикоза. У 38 больных (79,2% случаев) ещё до появления рожистого очага на коже, возникали сильные болевые ощущения в паховой области на стороне поражения (положительный симптом Зейтлénка-Фролова) [38]. Известно, что этот симптом обусловлен острым лимфаденитом регионарных лимфоузлов в ответ на проникновение в лимфоток возбудителя рожи (*Str. pyogenes*) и его токсинов [38] и связан с острым увеличением (отёком) лимфатических узлов и возникновением переаденита. Наличие гиперемии в паховой области над зоной расположения регионарных лимфоузлов имело место у 30 больных (62,5%), лимфангоита в виде розового или красноватого цвета полосы вертикального направления по внутренней поверхности бедра, резко болезненной при пальпации - у 32 пациентов (66,7%). Местный воспалительный очаг на коже поражённой конечности возникал спустя 2-6 часов у большинства больных (36 лиц, 75,0%), у остальных 12 пациентов (25,0%) по их словам - практически одновременно с появлением общетоксического синдрома. Начало местных проявлений в местном рожистом очаге характеризовалось возникновением острой боли, вслед за чем появлялся участок гиперемии и отёка кожи, чаще на голени, быстро увеличивав-

шийся в размерах и распространявшийся от центра пораженной области к её периферии. При этом болезненность кожи была более выражена по периферии участка рожистого воспаления, там же у 39 пациентов (81,25%) выявлялся воспалительный валик, резко болезненный при пальпации.

В анамнезе у 34 больных (70,8%) имелись мелкие повреждения (ссадины, царапины) или потертости конечности (чаще в области стопы) за 3-5 дней до возникновения рожистого воспаления, у 10 пациентов (20,8%) - тупые травмы голени тяжелыми предметами (лестницей - стремянкой, черенком лопаты и др.) или ушибы с осаднением кожи на ушибленном участке. При осмотре у 39 пациентов (81,3%) выявлены явления мокнутия между пальцами стоп (чаще между 4-м и 5-м) с эксфолиациями эпидермиса, у 28 больных (58,3%) - гиперкератоз кожи стоп с глубокими трещинами в пяточной области. В анамнезе у 16 наблюдавшихся (33,3%) за 3-5 дней до начала заболевания отмечен укус насекомого в области, где затем развилось рожистое воспаление - болезненный или зудящий, в связи с чем место укуса в дальнейшем подвергалось расчёсыванию самим больным.

Из предрасполагающих к развитию рожи факторов у 28 пациентов (чаще женщин) имело место ожирение I-II степени (58,3%), у 8 больных (16,7%) - сахарный диабет 2-го типа (в том числе у 4-х - впервые выявленный при данном заболевании), у 18 больных (37,5%) - хроническая венозная недостаточность нижних конечностей (чаще у женщин), у 11 пациентов (22,9%) выявлены микозы стоп и микотическая экзема. При дополнительном осмотре (в ходе лечения) ЛОР-врача и стоматолога множественный кариес зубов установлен у 19 чел. (39,6%), хронический тонзиллит с наличием казеозных пробок в лакунах небных миндалин - у 20 пациентов (41,6%), хронический гнойный гайморит - у 10 больных (20,8%).

Наряду с общеклиническим исследованием, всем больным, находящимся под наблюдением, для объективизации степени выраженности общего токсикоза и интенсивности воспалительного процесса проводили исследование уровня "средних молекул" (СМ) в сыворотке крови по методу [34] и содержание С-

реактивного белка (СРБ) в соответствии с методом [37]. Исследование данных показателей осуществляли при поступлении больного в инфекционный стационар (т.е. до начала лечебных мероприятий), на 5-е сутки проводимого лечения, и далее - на момент выписки из стационара (10-12-е сутки, у части пациентов с более длительным периодом лечения - на 13-14-е сутки от начала лечения).

Для реализации цели исследования все обследованные пациенты были разделены на 2 группы - основную (26 чел.) и сопоставления (22 пациента), рандомизированные по полу, возрасту и клинической форме рожистого воспаления. Больные обеих групп получили антибактериальные препараты - оксациллин или цефтриаксон в рекомендуемых дозировках, либо же фторхинолоны (при наличии в анамнезе аллергии на антибиотики пенициллинового ряда) - офлоксацин или ципрофлоксацин [18, 24]. Назначали также противовоспалительные препараты - мефенаминовую кислоту или амизон [5, 11], витамины - аскорбиновую кислоту или аскорутин [11, 33], антигистаминные средства (цетрин, супрастин) [39].

С целью детоксикации, с учётом тяжести течения заболевания, пациенты группы сопоставления получали солевые растворы (дисоль, раствор Рингера, хлосоль и др.) [38]. В основной группе наблюдавшихся пациентов детоксикация осуществлялась путём назначения реамберина - в первые сутки по 400 мл 2 раза в день с интервалом 8-10 часов внутривенно капельно, в дальнейшем по 400 мл 1 раз в сутки. Всего осуществляли 5-7 инфузий раствора реамберина, в зависимости от достигнутого эффекта, т.е. скорости ликвидации общей интоксикации.

Полученный цифровой материал обрабатывали статистически. Статистическую обработку полученных цифровых данных осуществляли на персональном компьютере Intel Core 2 Duo с использованием одно- и многофакторного дисперсионного анализа (применялись пакеты лицензионных программ Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica). При этом обязательно учитывались основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях лечебных препаратов [20].

Полученные данные и их анализ

Проведение сравнительного анализа особенностей клинического течения рожи у наблюдавшихся пациентов позволило установить, что у пациентов основной группы (получавшей реамберин) продолжительность сохранения симптомов общей интоксикации достоверно снижается по сравнению с больными группы сопоставления, которые получали только общепринятое лечение (таблица 1).

Таблица 1

Продолжительность сохранения клинической симптоматики у наблюдавшихся больных рожей (M±m)

Клинический симптом	Длительность сохранения симптома (дней)		Кратность различий (в днях)	P
	основная группа (n=26)	группа сопоставления (n=22)		
лихорадка	2,8±0,2	4,6±0,18	1,8±0,1	<0,05
общая слабость	2,9±0,2	4,9±0,2	2,0±0,1	<0,05
недомогание	3,2±0,15	5,6±0,2	2,4±0,15	<0,05
головная боль	2,5±0,18	4,6±0,2	2,1±0,18	<0,05
снижение аппетита	3,2±0,2	5,2±0,22	2,0±0,1	<0,05
познабливание	2,5±0,12	4,8±0,15	2,3±0,1	<0,05
гиперемия в очаге	5,2±0,2	8,2±0,3	3,0±0,2	<0,05
отёк кожи	6,8±0,22	10,3±0,25	3,5±0,2	<0,05
сохранение эрозий на месте булл	6,5±0,25	10,4±0,3	3,9±0,2	<0,05
развитие ГВО (абс. и %)	$\frac{1}{3,8±2,2}$	$\frac{6}{27,3±5,6}$	7,2±0,5 (раз)	<0,01

Примечание: частота развития ГВО - в числителе - количество больных с возникшими ГВО, в знаменателе - % от общего числа пациентов в данной группе (M±m).

Из таблицы 1 видно, что в основной группе (которая получала реамберин) длительность сохранения лихорадочного состояния по сравнению с группой сопоставления, лечившейся только общепринятыми средствами, сокращалась в среднем на 1,8±0,1 дня (P<0,05), общей слабости - на 2,0 ±0,1 дня (P<0,05), недомогания - на 2,4±0,15 дня (P<0,05), отсутствия или значительного снижения аппетита - на 2,0±0,1 дня

(P<0,05), чувства познабливания (как проявления общего токсикоза) - на 2,3±0,1 день (P<0,05). Таким образом, в целом полученные данные позволяют считать, что под влиянием реамберина происходит достоверное снижение продолжительности сохранения клинической симптоматики, свидетельствующей о наличии синдрома общей интоксикации.

Установлено также положительное влияние реамберина на состояние местного очага рожистого воспаления (см. табл. 1). Действительно, продолжительность сохранения гиперемии кожи в местном очаге рожи у больных основной группы сокращалась по сравнению с группой сопоставления в среднем в 3,0±0,2 дня (P<0,05), наличие отека в пределах местного рожистого очага - на 3,5±0,2 дня (P<0,05). Длительность сохранения эрозий на месте самопроизвольно вскрывшихся буллезных элементов уменьшалась на 3,9±0,2 дня, что свидетельствует о достоверном (P<0,05) ускорении процессов регенерации дермы в очаге поражения. Весьма важно, что у больных рожей, получавших реамберин, значительно сокращалась частота возникновения гнойно-воспалительных осложнений (ГВО) рожистой инфекции. В основной группе пациентов (получавшей реамберин) выявлен только 1 случай такого осложнения (нагноение гематомы), что составило 3,8% от общего числа больных в этой группе. В группе сопоставления, лечившейся только общепринятыми средствами, частота выявления ГВО была существенно больше: 3 случая тромбоза поверхностных вен голени, 2 случая нагноения гематом (поверхностной и межмышечной), 1 случай возникновения флегмоны голени. Суммарно частота возникновения ГВО у пациентов группы сопоставления составляла 27,3%, что было в 7,2 раза выше, чем у пациентов основной группы (P<0,01). Таким образом, назначение реамберина больным с тяжелым течением первичной рожи не только обеспечивало ускорение ликвидации общетоксического синдрома и более быстрое разрешение местного очага рожистого воспаления, но и способствовало существенному сокращению числа гнойно-воспалительных и некротических осложнений у наблюдавшихся нами пациентов.

Представляло интерес исследование возможного влияния реамберина на такие биохимические показатели, характеризующие степень (интенсивность) эндогенной метаболической интоксикации, как уровень СМ в сыворотке крови [7] и интенсивность острой воспалительной реакции, как содержание в крови СРБ [35]. Результаты проведенных в этом плане исследований обобщены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика концентрации СМ и уровня СРБ в сыворотке крови больных с тяжелым течением рожи в ходе лечения (M±m)

Биохимические показатели	Период обследования	Группы больных рожей		P ₁
		основная (n=26)	сопоставления (n=22)	
СМ, г/л	до начала лечения	2,36±0,06 P ₂ <0,001	2,32±0,07 P ₂ <0,001	>0,05
	на 5-ый день лечения	1,05±0,04 P ₂ <0,01	1,64±0,06 P ₂ <0,001	<0,01
	перед выпиской	0,58±0,03 P ₂ >0,05	1,08±0,05 P ₂ <0,01	<0,01
	Норма:	(0,52±0,02) г/л		
СРБ, мг/л	до начала лечения	1,92±0,06 P ₂ <0,001	1,84±0,08 P ₂ <0,001	>0,05
	на 5-ый день лечения	0,88±0,04 P ₂ <0,01	1,34±0,05 P ₂ <0,001	<0,01
	перед выпиской	0,42±0,03 P ₂ >0,05	0,89±0,04 P ₂ <0,01	<0,01
	Норма:	(0,36±0,04) мг/л		

Примечание: P₁ отражает вероятность различий между соответствующими показателями у больных основной группы и группы сопоставления; P₂ - вероятность различий каждого из изученных показателей относительно нормы.

Из таблицы 2 следует, что оба изученных биохимических показателя - как уровень СМ, так и концентрация СРБ в сыворотке крови больных в остром периоде рожистой инфекции (до начала лечения) были существенно повышены. При этом концентрация СМ в сыворотке крови до начала лечения в основной группе обследованных больных составляла (2,36±0,06) г/л, что превышало норму в среднем в 4,54 раза

(P<0,001). В группе сопоставления данный показатель равнялся в этот период обследования (2,32±0,07) г/л, что было в среднем в 4,46 раза выше нормы (P<0,001). Уровень СРБ в крови обследованных пациентов также был существенно повышен и до начала лечебных мероприятий составлял (1,92±0,06) мг/л в основной группе, что было в среднем в 5,3 раза выше нормы (P<0,001) и (1,84±0,08) мг/л в группе сопоставления, где кратность превышения соответствующего показателя нормы составила 5,1 раза (P<0,001). Следует подчеркнуть, что не установлено достоверных различий обоих изученных биохимических показателей в основной группе и группе сопоставления (P<0,05), что свидетельствует об однотипности этих групп не только в клиническом, но и в биохимическом плане, что весьма важно для достоверности проведенных исследований.

В ходе проводимого лечения отмечено снижение уровня как СРБ, так и СМ в крови обследованных пациентов. На 5-е сутки лечебных мероприятий кратность снижения концентрации СМ в сыворотке крови по отношению к исходному уровню данного показателя составила у больных основной группы 2,25 раза (P<0,01), в группе сопоставления - 1,4 раза (P<0,05), т.е. было в среднем в 1,6 раза меньше (P<0,05). Уровень СРБ на 5-й день лечения снизился у пациентов основной группы в 2,18 раза (P<0,01), в группе сопоставления - в 1,37 раза (P<0,05), т.е. в 1,6 раза меньше (P<0,05). При этом на 5-е сутки проведения лечебных мероприятий кратность различий между указанными показателями в основной группе и группе сопоставления составила для концентрации СМ 1,56 раза (P<0,01) и уровня СРБ - 1,52 раза (P<0,01). Таким образом, установлено, что в ходе лечения у пациентов с диагнозом тяжелого течения первичной рожи, которые в составе лечебного комплекса получали реамберин, отмечается более быстрое снижение как концентрации СМ, так и уровня СРБ в сыворотке крови, что свидетельствует об ускорении ликвидации клинико-биохимического синдрома "метаболической" интоксикации (СМИ) и снижении интенсивности острого воспалительного процесса в организме больных, прежде всего в местном очаге рожи.

На момент выписки больных из стационара (как правило, на 10-12-й день от начала проводимой терапии, в ряде случаев - на 13-14 день) было отмечено, что у большинства пациентов основной группы оба изученных биохимических показателя снизились до верхней границы нормы ($P < 0,05$). При этом кратность снижения по отношению к исходному уровню концентрации СМ у больных основной группы составила 4,1 раза ($P < 0,001$), уровня СРБ - 4,57 раза ($P < 0,001$). У пациентов группы сопоставления кратность снижения данных показателей в ходе лечения была существенно меньшей: уровня СРБ в среднем в 2,07 раза ($P < 0,07$) и концентрации СМ - в 2,15 раза ($P < 0,01$). В итоге на момент завершения лечебных мероприятий концентрация СМ в сыворотке у больных рожей группы сопоставления в 2,08 раза превышала соответствующий показатель нормы ($P < 0,01$) и в 1,86 раза - концентрацию СМ у пациентов основной группы ($P < 0,01$). Уровень СРБ на момент выписки из стационара у больных рожей из группы сопоставления был в 2,47 раза выше нормы ($P < 0,01$) и в 2,12 раза превышал соответствующий показатель у больных основной группы ($P < 0,01$).

Итак, полученные данные позволяют считать, что включение современного детоксицирующего препарата реамберина на основе соли янтарной кислоты, содержащего в своем составе 1,5% сукцината натрия [29] оказывает четко выраженное положительное влияние как на клинические, так и на биохимические показатели у больных с тяжелым течением рожистой инфекции. В клиническом плане применение реамберина способствует ускорению снижения, а затем и ликвидации общетоксического синдрома и более быстрому разрешению местного очага рожистого воспаления. В патогенетическом плане установлено, что реамберин обеспечивает нормализацию уровня СМ и СРБ в крови больных рожей, что позволяет считать лабораторно подтвержденным факт ликвидации при лечении данным препаратом СМ и острой воспалительной реакции у наблюдавшихся пациентов.

Ранее нами была показана эффективность применения реамберина в комплексной терапии больных другой острой стреп-

тококковой инфекцией - тяжелым течением острого бактериального тонзиллита [25]. При этом установлено, что реамберин в ходе лечения больных тяжелой формой острого тонзиллита бактериальной этиологии (преимущественно стрептококковой) в полной мере реализовывал антиоксидантный и детоксицирующий эффекты, что подтверждалось снижением содержания в крови больных СМ и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - малонового диальдегида и диеновых конъюгат [25]. Исходя из этого, можно считать целесообразным в дальнейшем также провести исследования в плане изучения возможного влияния реамберина на показатели ПОЛ у больных с тяжелым течением рожистой инфекции.

При этом мы хотим также отметить то важное для клинической практики положение, что в качестве широко распространённых в настоящее время фоновых заболеваний у больных рожей, играющих роль предрасполагающих факторов [11, 13, 22, 39] наиболее известны сахарный диабет [5] и ожирение [9, 14]. Установлено негативное влияние указанной патологии на клиническое течение рожи в плане существенного повышения частоты возникновения гнойно-некротических осложнений [5, 6, 38], что оказалось возможным связать с накоплением в крови и других биологических жидкостях организма СМ, циркулирующих иммунных комплексов и других токсических факторов [2]. Поэтому можно представить вполне целесообразным с учётом многофакторности фармакологического действия реамберина как органопротектора и цитопротектора [3, 16, 30, 31] изучить его эффективность при сахарном диабете 2-го типа, осложнённом гнойно-некротическими процессами [6], в том числе осложнёнными формами рожи на фоне диабета.

Выводы

1. При обследовании 48 пациентов с тяжёлым течением рожистой инфекции в возрасте от 32 до 64 лет с локализацией местного процесса на коже нижних конечностей, эритематозно-геморрагическая форма рожи выявлена у 23 пациентов (47,9%), эритематозно-буллезная - у 11 (22,9%), буллезно-геморрагическая - у 14 (29,2%). Следовательно, у 37 больных (77,1%) на

фоне рожистой эритемы отмечено наличие на коже в очаге рожи геморрагий и у 25 (52,1%) - буллёзных элементов.

2. Из факторов, предрасполагающих к развитию рожистого воспаления, у 28 пациентов (чаще женщин) установлено наличие ожирения II-III степени (58,3%), 8 больных (16,7%) - сахарного диабета 2-го типа (у половины из них - впервые выявленного при возникновении заболевания рожей), 18 лиц (37,5%) - хронической венозной недостаточности нижних конечностей (чаще у женщин), 11 больных (22,9%) - микозы стоп и микотическая экзема, 19 чел. (39,6%) - множественный кариес зубов, 20 пациентов (41,7%) - хронический тонзиллит или гайморит.

3. Выявлены в качестве факторов, провоцирующих возникновение рожистого воспаления, у 34 пациентов (70,8%) мелкие поражения или потёртости кожи нижней конечности (чаще в области стопы), у 10 больных (20,8%) - тупые травмы голени с осаднением кожи на ушибленном участке, у 16 пациентов (33,3%) - укусы насекомых в области кожи, где затем развилось рожистое воспаление, с последующим расчёсыванием больным места укуса из-за наличия зуда.

4. Клиническое течение рожи у наблюдавшихся пациентов было типичным и характеризовалось острым началом заболевания, возникновением озноба, быстрым повышением температуры до 40°С и выше, возникновением у значительной части больных (38 пациентов, 79,2% случаев) резких болей в паховой области соответственно стороне поражения (положительный симптом Зейтлénка-Фролова, связанный с острым увеличением регионарных лимфатических узлов в паховой области) и последующим появлением на коже поражённой рожей конечности (чаще на голени) участка яркой гиперемии и отёка с резкой болезненностью при пальпации, быстро распространяющегося к периферии. При геморрагических формах рожи на фоне эритемы возникали геморрагии различных размеров - от мелких, пылевидных, до крупных багрово-красных сливных полей геморрагической имбибии кожи. При наличии буллёзных поражений в местном очаге рожи буллы были заполнены содержимым желтого цвета - от соломенно-желтого водянисто-

го, до густого, тёмно-желтого "медового" цвета. У больных с буллёзно-геморрагической формой рожи часто отмечалось возникновение кровоизлияний в буллёзные элементы, тогда их содержимое приобретало геморрагический характер.

5. Включение современного детоксицирующего препарата реамберина в комплекс лечебных средств у больных с тяжелым течением первичной рожи нижних конечностей обеспечивало достоверное сокращение продолжительности сохранения клинической симптоматики общетоксического характера. При сопоставлении динамики клинических симптомов у больных рожей основной группы (получавшей реамберин) и группы сопоставления (лечившейся только общепринятыми средствами) было установлено, что в основной группе под влиянием проводимого лечения длительность сохранения лихорадочного состояния по сравнению с группой сопоставления сокращалась в среднем на $1,8 \pm 0,1$ дня, общей слабости - на $2,0 \pm 0,1$ дня, чувства познабливания (как проявления общего токсикоза) - $2,3 \pm 0,1$ дня. Следовательно в целом полученные данные позволяют считать, что под влиянием реамберина происходит достоверное снижение продолжительности сохранения клинической симптоматики, свидетельствующей о наличии синдрома интоксикации.

6. Наряду с положительным влиянием реамберина на общее состояние больных рожистой инфекцией, заключающемся в ускорении ликвидации синдрома инфекционного токсикоза, отмечено также, что у больных основной группы (получавшей реамберин) имеет место более быстрый прогресс местных воспалительных изменений со стороны кожных покровов в очаге рожи на коже нижней конечности. Так, продолжительность сохранения гиперемии в местном рожистом очаге у больных основной группы сокращалась по сравнению с группой сопоставления в среднем на $3,0 \pm 0,2$ дня, наличия отёка в пределах местного очага рожи - на $3,5 \pm 0,2$ дня ($P < 0,05$). Длительность сохранения эрозий на месте самопроизвольно вскрывшихся буллёзных элементов уменьшалась на $3,9 \pm 0,2$ дня, что свидетельствует о достоверном ($P < 0,05$) ускорении процессов регенерации дермы в очаге поражения.

7. У больных с тяжёлым течением первичной рожи, получавших в лечебном комплексе реамберин, значительно сокращалась частота возникновения гнойно-воспалительных осложнений (ГВО). В основной группе (получавшей реамберин) выявлен только 1 случай такого осложнения (нагноение гематомы), что составило 38% от общего числа больных в этой группе. В группе сопоставления, лечившейся только общепринятыми средствами, выявлено 6 случаев возникновения ГВО, что составило 27,3% от общего числа пациентов в данной группе. Следовательно, суммарно частота развития ГВО у пациентов группы сопоставления была в 7,2 раза выше, чем у больных основной группы, получавшей реамберин.

8. Установлено, что при включении реамберина в число лечебных средств у больных с тяжелым течением первичной рожи отмечается более быстрое снижение уровня "средних молекул" (СМ) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, причём на момент завершения лечения, перед выпиской больных из инфекционного стационара, эти оба биохимических показателя у пациентов, которым вводился реамберин, снижались до верхней границы нормы ($P < 0,05$). В группе сопоставления, получавшей только общепринятые лекарственные средства, снижение содержания СМ и СРБ в крови происходило более медленно: на 5-й день лечения уровень СМ в крови пациентов группы сопоставления был в среднем в 1,56 раза выше, чем в основной группе ($P < 0,01$), на момент выписки из стационара - в 1,86 раза выше ($P < 0,01$) и при этом в среднем в 2,08 раза превышал норму для данного показателя ($P < 0,01$). Содержание СРБ у больных основной группы на 5-ый день лечения было в среднем в 1,52 раза ниже, чем в группе сопоставления ($P < 0,01$) и на момент выписки - в 2,1 раза ниже ($P < 0,01$), в то время как уровень СРБ у пациентов группы сопоставления перед выпиской из стационара в среднем в 2,47 раза превышал норму ($P < 0,01$). Эти данные позволяют считать, что применение реамберина способствует ликвидации клинико-биохимического синдрома эндогенной "метаболической" интоксикации (СМИ) и существенному ускорению

снижения интенсивности островоспалительной реакции на бактериальный агент - возбудитель рожистой инфекции.

9. Итак, в целом полученные в работе результаты позволяют считать, что включение современного детоксицирующего препарата реамберина, содержащего в своём составе в качестве основного действующего вещества 1,5% соли янтарной кислоты (сукцинат натрия), оказывает достоверное и чётко выраженное положительное влияние как на клинические, так и на биохимические показатели у больных с тяжелым течением рожистой инфекции. В клиническом плане использование реамберина способствует ускорению снижения, а затем и практически полной ликвидации общетоксического синдрома и ускорению разрешения воспалительного процесса в местном рожистом очаге на коже нижней конечности. В патогенетическом отношении было установлено, что реамберин способствует нормализации содержания СМ и уровня СРБ в крови больных рожей, что позволяет считать лабораторно (биохимически) подтверждённым сам факт ликвидации при лечении данным сукцинатсодержащим препаратом клинико-биохимического синдрома эндогенной "метаболической" интоксикации (СМИ), а также и островоспалительной реакции у наблюдавшихся пациентов с тяжелым течением рожи нижней конечности.

10. Таким образом, полученные данные позволяют считать рациональным, патогенетически обоснованным и клинически целесообразным применение реамберина в комплексной терапии больных с тяжелым течением рожистой инфекции. Перспективой дальнейших исследований можно считать изучение влияния реамберина на уровень липопероксидации у больных с тяжелым течением рожи.

Литература

1. Антюфьев В.Ф. Реамберин - базовый раствор для инфузионной терапии в практике восстановительной медицины / В.Ф. Антюфьев, А.В. Балазович, О.Н. Савельев // Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова. - 2003. - № 3. - С. 107-110.
2. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных с сахарным диабетом / В.М. Фролов, Л.Л. Пинс-

кий, Н.А. Пересадин, Х.М. Векслер // Проблемы эндокринологии. - 1991. - Т. 37, № 5. - С. 22-24.

3. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина / В.В. Афанасьев - СПб.: 2005. - 44 с.

4. Богомолов Б.П. Эволюция клинического диагноза инфекционных больных / Б.П. Богомолов. - Матер. I ежегодн. Всерос. конгресса по инф. бол. (Москва, 30 марта - 1 апреля 2009 г.) // Инфекционные болезни. - 2009. - Т. 7. - С. 29-30.

5. Висоцький А.А. Ефективність амізону в комплексі хірургічного лікування хворих на бешиху з гнійно-запальними ускладненнями на тлі цукрового діабету / А.А. Висоцький, О.О. Ольшанецький, В.М. Фролов // Шпитальна хірургія. - 2001. - № 3. - С. 16-18.

6. Гнойно-некротические осложнения при сахарном диабете (патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / А.А. Ольшанецкий, О.О. Чайка, В.М. Фролов, И.И. Зелёный. - Луганск: изд-во ЛГМУ, 1997. - 233 с.

7. Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 1997. - № 1. - С. 11-16.

8. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 2006. - № 1 (35). - С. 3-13.

9. Дедов И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. - М.: МИА, 2004. - 456 с.

10. Детоксикация тяжелого боррелиоза с помощью соли янтарной кислоты / К.А. Аитов, В.А. Борисов, П.Л. Прокопьева [и др.] // Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова. - 2004. - № 4. - С. 153-155.

11. Диагностика, лечение и профилактика рожистой инфекции / В.М. Фролов, В.В. Гебеш, Н.А. Пересадин [и др.]: метод. реком. - Киев, 1991. - 28 с.

12. Жаров М.А. Розжа: клинико-эпидемиологическая характеристика, совершенствование методов лечения и про-

гнозирования течения болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2007. - 36 с.

13. Инфекционные болезни и эпидемиология / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. - [2-е изд.] - М.: Геотар медицина, 2009. - С. 450-457.

14. Каминский А. Ожирение: эпидемиология, риски для здоровья, классификация и формы распределения жировой ткани / А. Каминский // Ліки України. - 2005. - № 2 (91). - С. 37-42.

15. Комаров Ф.И. Биохимические исследования в клинике / Ф.И. Комаров. - М.: Медпресс-информ, 2003. - 168 с.

16. Коновалова М.С. Янтарная кислота против воспалений и опухолей / М.С. Коновалова. - СПб.: ИГ "Вес", 2005. - 128 с.

17. Красноженов Е.П. Микробиологическая диагностика инфекционных заболеваний / Е.П. Красноженов, М.Р. Карпова. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. - 304 с.

18. Лаврешин П.М. Диагностика и лечение розжи / П.М. Лаврешин, А.Е. Рыбалко, А.А. Тотфалушин // Рос. мед. журнал - 2009. - № 2. - С. 33-34.

19. Лазарева Г.Ю. Диагностический справочник инфекциониста / Г.Ю. Лазарева. - М.: АСТ, 2007. - С. 197-200.

20. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

21. Малый В.П. Реамберин в комплексной терапии острых менингитов / В.П. Малый, П.В. Нартов. - Харьков: изд-во ХМАПО, 2008. - 16 с.

22. Пересадин Н.А. Рожистая инфекция: современная клиническая характеристика, анализ предрасполагающих и провоцирующих факторов / Н.А. Пересадин, Л.Ф. Антонова, Я.Л. Юган // Український медичний альманах. - 2010. - Том 13, № 6. - С. 119-123.

23. Пересадин Н.А. Анализ клинического течения розжи в современных условиях / Н.А. Пересадин, Л.Ф. Антонова, Я.Л. Юган // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 1. - С. 149-152.

24. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под. ред. Л.С. Старчунского, Ю.В. Белоусова, С.Н. Козлова. - [2-е изд.] - М.: Боргес, 2008. - 286 с.

25. Препараты янтарной кислоты (сукцинаты) как перспективные средства метаболически активной терапии: оценка реамберина как препарата с детоксицирующим и антиоксидантным эффектом у больных с тяжелым течением острого тонзиллита // Проблемы экологической та медицинской генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ, 2011. - Вип. 1 (103). - С. 366-386.

26. Принципы лечения больных хроническими вирусными гепатитами (этапность, индивидуальность, комплексность) / Т.В. Сологуб, Т.Д. Григорьева, Г.Ю. Мельникова [и др.] // Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова. - 2003. - № 1-2. - С. 177-180.

27. Пустовой Ю.Г. Рецидивующая бешиха (патогенез, клініка, лікування, профілактика) / Ю.Г. Пустовой: автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. - Київ, 1994. - 34 с.

28. Реамберин в терапии критических состояний. Руководство для врачей / В.А. Исаков, Т.В. Сологуб, А.В. Коваленко, М.Г. Романцов. - СПб.: изд-во СП Минимакс, 2001. - 156 с.

29. Реамберин (Reamberin): инструкция для клинического применения препарата / Утверждена Приказом МОЗ Украины № 65 от 09.02.04. (регистрационное свидетельство № UA/0530/01/01).

30. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции - недостаточности: методические рекомендации / Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев, А.В. Коломоец [и др.]. - Днепропетровск, 2004. - 36 с.

31. Реамберин - новый органопротектор при критических состояниях: методические рекомендации / под ред. Е.Н. Клигуненко. - Днепропетровск, 2004. - 28 с.

32. Реамберин (пострегистрационные клинические испытания 1999-2005 гг.) / под ред. А.Д. Лавлинского. - СПб.: Полисан, 2005. - 24 с.

33. Рожжа (диагностика, лечение, профилактика рецидивов): методические рекомендации / В.Л. Черкасов, В.М.

Фролов, Р.Р. Рыскинд, А.В. Смоляницкий. - М.: МЗ СССР, 1991. - 28 с.

34. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С. 13-18.

35. Сумароков А.Б. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология / А.Б. Сумароков, В.Г. Наумов, В.П. Маленко. - Тверь: изд-во Триада, 2006. - 180 с.

36. Справочник по инфекционным болезням / под. ред. Ю.В. Лобзина и И.П. Казанцева. - [2-е изд.] - СПб.: Комета, 2007. - С.168-174.

37. Титов В.Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в "клиническом" и "субклиническом" интервалах / В.Н. Титов // Лабораторное дело. - 2004. - № 6. - С. 3-9.

38. Фролов В.М. Патогенез и диагностика рожистой инфекции / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев. - Воронеж: изд-во ВГУ, 1986. - 162 с.

39. Черкасов В.Л. Рожжа / В.Л. Черкасов, В.М. Фролов - [2-е изд.]. - М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1993. - 116 с.

40. Яковлев А. Реамберин в коррекции гиперкатаболизма и эндотоксикоза / А. Яковлев // Врач. - 2005. - № 6. - С. 43-44.

Резюме

Фролов В.М., Пересадин Н.А., Антонова Л.Ф., Быкадоров В.И.
Оценка эффективности реамберина в лечении тяжелых форм рожистой инфекции.

Изучена клиническая эффективность реамберина у больных с тяжелым течением первичной рожки нижних конечностей. Установлено, что назначение реамберина дополнительно к общепринятой терапии больных рожжей обуславливает более быструю ликвидацию симптоматики инфекционного токсикоза и способствует ускорению исчезновения воспалительных изменений на коже в местном очаге рожки. В патогенетическом плане при введении реамберина ускоряется снижение в крови содержания "средних молекул" и С-реактивного белка, что подтверждает ликвидацию клинко-биохимического синдрома эндогенной "метаболической" интоксикации и островоспалительной общей и местной реакции в очаге рожки. Отмечено значительное снижение частоты развития гнойно-воспалительных осложнений в местном очаге у больных рожжей, получавших реамберин. Исходя из результатов проведенного исследования, можно считать патогенетически обоснованным

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

и клинически перспективним включение реамберина в комплекс лечебных средств при тяжелом течении рожистого воспаления.

Ключевые слова: рожа, тяжелое течение, реамберин, лечение, "средние молекулы", С-реактивный белок, патогенез.

Резюме

Фролов В.М., Пересадин М.О., Антонова Л.П., Бикадоров В.И.
Оцінка ефективності реамберіну в лікуванні важких форм бешихи.

Вивчено клінічну ефективність реамберіну у хворих з важким перебігом первинної бешихи нижніх кінцівок. Встановлено, що призначення реамберіну додатково до загальноприйнятої терапії хворих бешихою обумовлює більш швидку ліквідацію симптоматики інфекційного токсикозу і сприяє прискоренню зникнення запальних змін на шкірі в місцевому осередку бешихи. У патогенетичному плані при введенні реамберіну прискорюється зниження в крові вмісту "середніх молекул" і С-реактивного білка, що підтверджує ліквідацію клініко-біохімічного синдрому ендогенної "метаболічної" інтоксикації і гострозапальної загальної та місцевої реакції у вогнищі бешихи. Відзначено значне зниження частоти розвитку гнійно-запальних ускладнень в місцевому осередку у хворих на бешиху, які отримували реамберін. Виходячи з результатів проведеного дослідження можна вважати патогенетично обгрунтованим і клінічно перспективним включення реамберіну до комплексу лікувальних засобів при тяжкому перебігу бешихи.

Ключові слова: бешиха, важкий перебіг, реамберін, лікування, "середні молекули", С-реактивний білок, патогенез.

Summary

Frolov V.M., Peresadin N.A., Antonova L.F., Bykadorov V.I.
Evaluating the effectiveness of Reamberin in the treatment of severe forms of erysipelas.

The clinical efficacy Reamberin in patients with severe primary erysipelas of the lower extremities. It is established that in addition to the appointment Reamberin conventional therapy in patients with erysipelas causes a more rapid elimination of symptoms of infectious toxicosis and accelerates the disappearance of inflammatory changes in the skin in a local outbreak of erysipelas. In terms of the introduction of pathogenic Reamberin accelerated decline in the blood content of the "middle molecules" and C-reactive protein, confirming the elimination of clinical and biochemical syndrome of endogenous "metabolic" intoxication acute inflammatory local reaction to the outbreak of erysipelas. A significant reduction in the incidence of suppurative complications in a local outbreak in patients with erysipelas treated Reamberin. Based on the results of the study can be considered as pathogenetically substantiated and clinically promising inclusion Reamberin in complex therapeutic agents for severe erysipelas.

Key words: erysipelas, a severe course, Reamberin, treatment, "average molecules", C-reactive protein, pathogenesis.

Рецензент: д.мед.н., проф.Ю.Г.Пустовий

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ