

ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Е. Б. Касымова¹, О. А. Башкина¹, Х. М. Галимзянов¹, М. Г. Романцов¹,
К. Ж. Енгибарян¹, Л. П. Родина²

Оценена эффективность применения 1,5 % раствора реамберина, обладающего детоксикационным, антигипоксантным, антиоксидантным, мембранопротекторным свойствами, в качестве компонента инфузионной терапии у детей с острой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией. Показано более быстрое купирование общеинфекционных симптомов, улучшение самочувствия, сокращение лихорадочного периода заболевания у пациентов, в комплексную терапию которых был включен реамберин, по сравнению с больными, получавшими глюкозо-солевые растворы и базисную терапию. Применение реамберина у детей способствовало раннему устранению метаболических сдвигов к периоду реконвалесценции.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр; реамберин; эндотоксикоз

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы исследователей привлекает проблема эндотоксемии. С синдрома интоксикации начинается большинство острых вирусных инфекций, в частности, острая Эпштейна-Барр вирусная инфекция (ЭБВИ).

Эндогенная интоксикация является сложным патологическим процессом с универсальным механизмом патогенеза. Согласно современным представлениям, она являет собой меру метаболического ответа организма на агрессию, при этом характер и направленность развития токсикоза во многом зависят от состояния биологических барьеров, естественных механизмов переноса, депонирования, биодеградации и выведения патогенетических факторов.

Успехи иммунологии позволили выдвинуть концепцию участия иммунопатологических механизмов в формировании тяжести процесса и возникновении осложнений при эндотоксикозе.

Особенности ЭБВИ позволяют рассматривать ее как заболевание иммунной системы, при котором возможно развитие ряда иммунопатологических реакций.

В связи с этим очевидна необходимость использования препаратов с антиоксидантной, антигипоксантной активностью, гепато- и нефропротекторными свойствами — сукцинаты, соли янтарной кислоты в комплексной терапии таких больных.

В работе оценивали эффективность реамберина (ООО НТФФ “ПОЛИСАН”, С.-Петербург, 1,5 % 200 мл) при включении в комплексное лечение больных мононуклеозом.

Инфузионная среда оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая тем

самым продукцию свободных радикалов и восстанавливает энергетический потенциал клеток. Препарат активизирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови. Обладает умеренным диуретическим действием.

Цель исследования — оценить клинико-лабораторную эффективность применения реамберина в комплексном лечении больных с острой ЭБВИ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена оценка эффективности реамберина (1,5 % инфузионный раствор) в терапии среднетяжелых и тяжелых форм острой ЭБВИ у 40 детей в возрасте от 1 до 15 лет, находившихся на стационарном лечении БГУЗ АО “ОИКБ им. А. М. Ничоги” в период с 2011 по 2012 г. При проведении исследования были учтены все законодательные и этические требования.

Критериями включения в протокол исследования явились: наличие активно протекающей ЭБВИ в форме инфекционного мононуклеоза, возраст от 1 до 15 лет, информированное согласие законного представителя больного.

Критерии исключения: отсутствие маркеров ЭБВИ, тяжелые сопутствующие и обострения хронических заболеваний, диффузные заболевания соединительной ткани, ревматическая патология, отказ законных представителей больного от участия в протоколе исследования, нарушения протокола.

Для верификации диагноза применяли клинические, биохимические, серологические и молекулярные методы диагностики.

Методом случайно-выборочного распределения обследуемые были разделены на две сопоставимые группы по 20 человек (табл. 1).

Рекомендации по режиму дозирования препарата и скорости инфузий соответствовали информации, при-

¹ ГБОУ ВПО “Астраханская государственная медицинская академия”, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121.

² БГУЗ АО “ОИКБ им. А. М. Ничоги”, 414011, Астрахань, ул. Началовское шоссе, 7.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту

Возраст, г	Число	Базисная терапия	
		+ реамберин	+ глюкозо-солевые растворы
1 – 3	19	9	10
4 – 6	14	7	7
7 – 15	7	4	3
Всего:	40	20	20

веденной в инструкции по применению (внутривенно капельно из расчета 6 – 10 мл/кг массы тела 1 раз в сутки со скоростью 3 – 4 мл/мин).

Эффективность реамберина оценивали по срокам уменьшения симптомов интоксикации, клинических проявлений болезни, нормализации данных лабораторного исследования, свидетельствующих об активности патологического процесса.

Пациентам первой группы вводили реамберин наряду с базисной терапией (противовирусная, антибактериальная (по показаниям), симптоматическая), продолжительность лечения зависела от выраженности интоксикационного синдрома и не превышала 3 сут.

Таблица 2. Показатели гемограммы у больных острой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией до и после лечения ($M \pm m$)

Показатели		Базисная терапия	
		I группа + реамберин (n = 20)	II группа + глюкозо-солевые растворы (n = 20)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	при поступлении	3,9 \pm 0,1	3,8 \pm 0,1
	при выписке	4,3 \pm 0,1	3,8 \pm 0,1
Гемоглобин, г/л	при поступлении	117,0 \pm 2,0	119,0 \pm 2,5
	при выписке	115,0 \pm 2,3	117,0 \pm 1,8
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	при поступлении	14,9 \pm 0,4	13,3 \pm 0,4
	при выписке	7,4 \pm 0,2*	9,4 \pm 0,4
Эозинофилы, $\times 10^9/л$	при поступлении	3,2 \pm 0,6	4,3 \pm 0,7
	при выписке	3,2 \pm 0,4	4,1 \pm 1,7
Нейтрофилы п/я, $\times 10^9/л$	при поступлении	6,8 \pm 1,2	4,2 \pm 0,7
	при выписке	3,5 \pm 1,7*	3,9 \pm 0,6
Нейтрофилы с/я, $\times 10^9/л$	при поступлении	42,1 \pm 1,8	34,9 \pm 1,6
	при выписке	37,4 \pm 2,3	36,1 \pm 3,3
Лимфоциты, %	при поступлении	47,6 \pm 0,4	45,4 \pm 0,4
	при выписке	34,1 \pm 0,2*	56,2 \pm 0,5
Моноциты, %	при поступлении	6,5 \pm 0,3	10,2 \pm 0,5
	при выписке	3,6 \pm 0,2*	6,6 \pm 0,3*
Атипичные мононуклеары, %	при поступлении	15,4 \pm 0,8	7,6 \pm 0,7
	при выписке	6,5 \pm 0,6**	14,3 \pm 0,6
СОЭ, мм/ч	при поступлении	23,6 \pm 0,5	17,6 \pm 0,3
	при выписке	7,7 \pm 0,5**	10,2 \pm 0,4

Примечание. Здесь и в табл. 3 отличия достоверны: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Во второй группе пациентов лечение осуществляли общепринятыми методами (введение глюкозо-солевых растворов и базисная терапия).

Продолжительность периода наблюдения была ограничена сроками стационарного лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили на ПК Pentium III с помощью пакета прикладных программ Microsoft Exel 2000, StatSoft Statistica v 6,0 с использованием параметрических (t-тест) и непараметрических (критерий Манна-Уитни) методов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина у 40 больных с острой ЭБВИ сохраняет свой характерный симптомокомплекс (повышение температуры, ангина, увеличение лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, появление в крови атипичных мононуклеаров), позволяющий диагностировать инфекционный мононуклеоз и проводить дифференциальный диагноз.

Возрастная характеристика госпитализированных в стационар пациентов: дети в возрасте от 1 до 3 лет — 19 человек (47,5 %), 4 – 6 лет — 14 человек (35 %), 7 – 15 лет — 7 человек (17,5 %) (табл. 1).

По выраженности и длительности клинических симптомов определяли тяжесть болезни. Ведущим вариантом течения заболевания явились среднетяжелые формы заболевания у 23 детей (57,5 %), тяжелые варианты — у 17 (42,5 %).

Оценка клинического течения острой ЭБВИ у детей выявила зависимость продолжительности основных проявлений заболевания от варианта проведения инфузионной терапии (рис. 1). Так, у больных, получавших реамберин, его применение способствовало более быстрому купированию общеинфекционных симптомов: головная боль (2,1 \pm 0,35 сут против 4,6 \pm 0,21; $p < 0,05$), боль в горле (2,8 \pm 0,34 сут против 3,4 \pm 0,28; $p < 0,05$), ангина (2,6 \pm 0,32 сут против 3,8 \pm 0,4;

Таблица 3. Биохимические показатели крови больных острой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией до и после лечения ($M \pm m$)

Показатели		Базисная терапия	
		I группа + реамберин (N = 20)	II группа + глюкозо-солевые растворы (N = 20)
Билирубин общий, мкмоль/л	при поступлении	9,8 \pm 2,3	8,2 \pm 0,6
	при выписке	6,3 \pm 0,5*	7,1 \pm 0,5
Тимоловая проба, ед	при поступлении	4,1 \pm 0,5	3,7 \pm 0,8
	при выписке	3,1 \pm 0,5	3,8 \pm 0,4
АЛТ, Ед/л	при поступлении	0,7 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1
	при выписке	0,1 \pm 0,5**	0,5 \pm 0,1
АСТ, Ед/л	при поступлении	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1
	при выписке	0,2 \pm 0,5	2,1 \pm 0,1

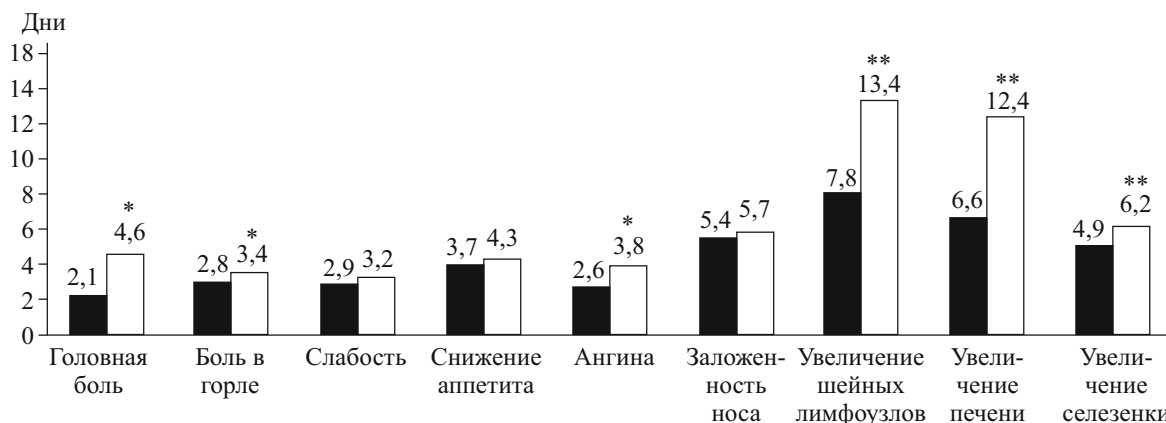


Рис. 1. Продолжительность клинических симптомов при острой Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей.

Светлые столбики — глюкозо-солевые растворы, темные — реамберин. Достоверность различия между группами сравнения при: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

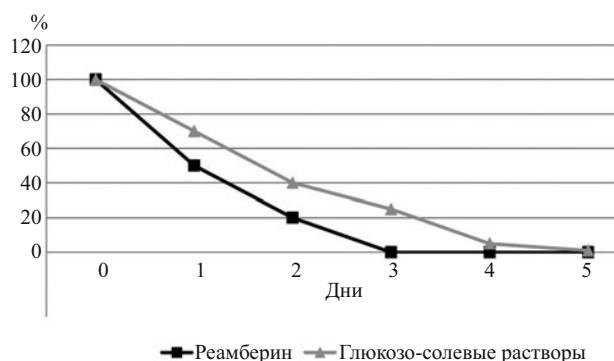


Рис. 2. Доля пациентов с гипертермией среди детей с острой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией в динамике лечения.

$p < 0,05$), заложенность носа ($5,4 \pm 0,45$ сут против $5,7 \pm 0,53$), слабость и снижение аппетита на фоне проводимой терапии составила $2,9 \pm 0,35$ и $3,7 \pm 0,4$ сут, соответственно, против $3,2 \pm 0,21$ и $4,3 \pm 0,45$ сут у больных группы сравнения. Размеры лимфатических узлов нормализовались к 8-му дню болезни у детей первой группы, в то время как во второй группе детей, получавших глюкозо-солевые растворы, даже при выписке из стационара остались увеличенными ($7,8 \pm 0,63$ против $13,4 \pm 0,45$; $p < 0,01$). Печень была увеличена у пациентов всех групп, но размеры печени и селезенки достоверно быстрее уменьшались в первой группе относительно второй ($6,6 \pm 0,72$ и $4,9 \pm 0,63$ сут, соответственно, против $12,4 \pm 0,78$ и $6,2 \pm 0,6$; $p < 0,01$).

Температурная реакция у больных, получавших реамберин сохранялась до 3-его дня от начала лечения, тогда как у больных, получавших глюкозо-солевые растворы, температура нормализовалась лишь на 5-ые сутки (рис. 2).

Изучение лабораторных маркеров эндотоксикоза позволило установить, что при использовании реамбе-

рина показатели лейкоцитарного индекса заметно быстрее достигали нормального уровня, чем в группе сравнения (у 62 % пациентов против 48,6 % пациентов второй группы, $p < 0,05$). Реамберин вызывал снижение числа атипичных мононуклеаров ($6,5 \pm 0,63$ против $14,3 \pm 0,57$; $p < 0,01$), СОЭ ($7,7 \pm 0,5$ против $10,2 \pm 0,4$; $p < 0,05$) (табл. 2).

До лечения активность АЛТ и АСТ в крови детей первой группы, получавших реамберин, была повышена у 6 из 20 детей (30 %), во второй группе — у 8 из 20 детей (40 %). К моменту выписки показатели АЛТ и АСТ достигли референсных значений у всех детей, получавших реамберин, в то время как в группе сравнения — у 4 % детей они оставались повышенными. Тимоловая проба нормализовалась на 3,6 сут раньше в первой группе, чем во второй (12,4 сут) (табл. 3).

Положительный эффект включения реамберина в комплексную терапию больных острой ЭБВИ проявляется в значимом сокращении сроков пребывания детей в стационаре (8,7 сут против 13 сут в группе сравнения, в среднем — на 33 %). Следует также заметить, что в группе детей, получавших реамберин, не отмечено ни одного случая нежелательных побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Реамберин в комплексном лечении больных острой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией обеспечивает сокращение длительности проявления основных клинических симптомов заболевания и сроков пребывания больных в стационаре в среднем на 30 %.

2. Реамберин обладает хорошей переносимостью и хорошо сочетается с базисной терапией острой Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Ф. Учайкин, *Руководство по инфекционным болезням у детей*, Москва (1999).

2. М. Г. Романцов, А. Л. Коваленко, *Реамберин в клинической практике. Исследования, проведенные в 2005 – 2007 годах: Практическое руководство для врачей ОРИТ*, Санкт-Петербург (2007).
3. М. Г. Романцов, А. Л. Коваленко, С. А. Дмитриченко, *Перспективы применения 1,5 %-ного раствора реамберина в педиатрической практике*, Санкт-Петербург (2006).
4. О. В. Родионова, О. А. Аксенов, А. А. Букин, *Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и терапии у детей*, Санкт-Петербург (2000).
5. В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков, *Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей*, Санкт-Петербург (2006).
6. В. В. Иванова, Г. Ф. Железникова, О. А. Аксенов, *Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и терапии*, Санкт-Петербург (2000).
7. Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович, *Иммунология*, Медицина, Москва (2000).
8. В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, О. В. Круглова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **75**(8), 34 – 38 (2012).
9. Л. В. Говорова, *Оценка интенсивности свободнорадикального окисления в клетках и плазме крови для дифференциального подхода к назначению антиоксидантной терапии*, Пособие для врачей, Санкт-Петербург (2002).

Поступила 11.11.13

REAMBERIN OPTIMIZES DRUG THERAPY IN CHILDREN WITH ACUTE EPSTEIN – BARR VIRAL INFECTION

E. B. Kasymova¹ O. A. Bashkina¹, H. M. Galimzyanov¹, M. G. Romantsov¹, K. Zh. Engibaryan¹, and L. P. Rodina²

¹ Astrakhan State Medical Academy, ul. Bakinskaya 121, Astrakhan, 414000 Russia

² A. M. Nichoga Regional Infectious Clinical Hospital, Nachalovskoe shosse 7, Astrakhan, 414011 Russia

The efficacy of a 1.5% reamberin solution possessing detoxicating, antihypoxant, antioxidant, and membrane-protective properties, used as a component of the complex infusion therapy in children with acute Epstein – Barr virus infection, has been estimated. The dynamics of the inflammatory process in children treated by the drug complex including reamberin is characterized by rapid relief of general symptoms, improvement of state, and reduction in length of the febrile period of disease as compared to patients treated with glucose-saline solutions and basic therapy. The administration of reamberin in children contributed to the early elimination of metabolic shifts by the period of convalescence, as evidenced by improvement in some laboratory parameters, including protein-synthesis function of the liver.

Keywords: Epstein – Barr virus; reamberin; endotoxemia