

# Применение Эмоксипина при повторных ангинах

Вера Федоровна Павелкина, Светлана Викторовна Щипакина

*Кафедра инфекционных болезней (зав. — доц. В.Ф. Павелкина) Мордовского государственного университета, г. Саранск*

Реферат

Изучены показатели эндогенной интоксикации при повторных ангинах на фоне базисной терапии и при дополнительном использовании препарата с антиоксидантной активностью — эмоксипина. Установлено, что эмоксипин, впервые примененный при повторных ангинах, уменьшает выраженность эндогенной интоксикации, оказывая дезинтоксикационный, антиоксидантный и мембранопротекторный эффекты, что позволяет рекомендовать его к применению в практике.

Ключевые слова: повторные ангины, эндогенная интоксикация, свободнорадикальное окисление, связывающая способность альбуминов сыворотки крови, антиоксиданты.

Ангина — одно из самых распространённых инфекционных заболеваний. Актуальность проблемы определяется не только высокой заболеваемостью, но и развитием тонзиллогенных осложнений, рецидивов и хронизации процесса. Риску развития тонзиллогенных заболеваний больше подвержены реконвалесценты, перенесшие повторную ангину (ПА). Ангина сопровождается развитием тяжёлого синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ), приводящей к поражению миокарда, почек, суставов и других органов [7, 8]. Синдром общей интоксикации возникает в результате действия на организм эндо- и экзотоксинов. Стрептолизин-О воздействует на мембраны эритроцитов и вызывает начальные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), сопровождается накоплением активных форм кислорода и снижением антиоксидантной защиты (АОЗ) [3, 4].

Для оценки ЭИ используют отдельные показатели — молекулы средней массы (МСМ), продукты ПОЛ и др. [5], но МСМ отражают уровень токсемии, а не сам процесс ЭИ. Изучить ЭИ на основе анализа накопления и связывания токсинов помогают альбуминовые тесты (АТ) [2]. Имеются единичные работы, где для выявления степени ЭИ у инфекционных больных определяли МСМ, продукты ПОЛ и АТ [1].

Исследования АТ (общая, эффективная концентрация и связывающая способность альбумина — ОКА, ЭКА, ССА, индекс токсичности — ИТ) при ангинах единичные, а при ПА вообще отсутствуют. Недостаточно изучено и влияние антиоксидантов (АО) на эндотоксикоз и целесообразность их использования при ПА. Требуется изучения и комплексная оценка интоксикационного синдрома, где бы учитывались метаболизм продуктов белкового, липидного обмена, а также мембранный компонент токсичности. Это могло бы прояснить некоторые стороны патогенеза ПА, способствовать объективной оценке тяжести, полноты выздоровления и уточнить назначение дезинтоксикационных, в частности антиоксидантных средств.

Цель исследования: изучить некоторые показатели ЭИ в зависимости от периода заболевания ПА на фоне базисной терапии и при дополнительном использовании препарата с антиоксидантной активностью — эмоксипина.

Обследовано 70 больных стрептококковой ПА средней тяжести в возрасте 19–29 лет. ПА — заболевание, возникающее ежегодно или не позже чем через два года после ранее перенесенного, так как продолжительность сохранения иммунной памяти на стрептококковые антигены наблюдается до двух лет [7]. Диагноз устанавливали на основании клинической картины и подтверждали результатами бактериологического анализа. 35 больных основной группы к базисному лечению дополнительно получали 1% раствор эмоксипина (3-окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид). Препарат утвержден Фармакологическим комитетом Минздрава РФ 10 мая 2001 г., регистрационный номер Р № 001173/01-2002. Его назначали внутривенно капельно в количестве 15,0 мл в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия один раз в сутки (5 дней). 35 человек из группы сравнения получали базисную терапию, включавшую этиотропные, патогенетические и симптоматические препараты. Для контроля лабораторных показателей исследовали группу практически здоровых лиц (30 чел.).

Пациентов информировали о проводимой терапии, и они давали письменное согласие на включение их в исследование. МСМ изучали спектрофотометрическим способом, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — методом преципитации раствором полиэтиленгликоля, оценивали сорбционную способность эритроцитов (ССЭ). Интенсивность ПОЛ исследовали по накоплению малонового диальдегида в плазме крови в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [10], а состояние АОЗ — по активности каталазы плазмы (КП) и эритроцитов (КЭ) спектрофотометрическим методом. АТ определяли флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 [2]. Исследование проводили в разгаре болезни и периоде ранней реконвалесценции (3–4 и 10–12-й дни болезни). Все результаты проанализированы статистически.

На протяжении всего периода наблюдения отмечался высокий уровень ЭИ. Интегральным показателем оценки синдрома ЭИ являются МСМ плазмы крови, которые изучали при длине волны 254 нм и 280 нм. В начале болезни их уровень повышался до  $0,305 \pm 0,028$  и  $0,301 \pm 0,014$  ед. опт. пл. соответственно. После базисной терапии МСМ ( $\lambda$  254 нм) превышали показатели здоровых ( $0,218 \pm 0,005$  ед. опт. пл.) и составляли  $0,255 \pm 0,011$  ед. опт. пл. ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о сохранении ЭИ к моменту клинического выздоровления. Эмоксипин приводил к нормализации МСМ до  $0,225 \pm 0,01$  ед. опт. пл. ( $p < 0,05$ ) при длине волны 254 нм, что подтверждает его дезинтоксикационный эффект. Иная динамика наблюдалась у МСМ при длине волны 280 нм. В периоде клинического выздоровления в обеих группах они нормализовались до  $0,273 \pm 0,021$  и  $0,264 \pm 0,020$  ед. опт. пл. (у здоровых —  $0,255 \pm 0,004$ ;  $p > 0,05$ ).

В результате действия на мембраны клеток стрептолизина-О стрептококка происходит активация процессов ПОЛ. Продукты ПОЛ также повреждают клеточные мембраны, что приводит к деструктивным изменениям тканей. Интенсивность ПОЛ определяли по уровню малонового диальдегида (МДА), обладающего выраженной цитотоксичностью. Наблюдалась интенсификация ПОЛ. Так, концентрация МДА в сыворотке крови в начале инфекционного процесса превышала показатели здоровых лиц в 2,96 раза. К периоду ранней реконвалесценции изучаемый показатель оставался повышенным ( $6,09 \pm 0,76$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ). Эмоксипин приводил к его снижению до  $4,31 \pm 0,42$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), однако он оставался выше, чем у здоровых лиц ( $2,18 \pm 0,02$  мкмоль/л). Следовательно, активация перекисидации липидов к моменту выписки больных из стационара сохранялась, что обосновывает необходимость коррекции оксидативных процессов. Эмоксипин снижает интенсивность процессов свободнорадикального окисления (СРО). Аналогичная динамика МСМ, МДА, зависящая от периода и клинической формы ангины, отмечена в работе [9], для коррекции ЭИ предложен противовоспалительный и иммуномодулирующий препарат тамерит.

Процессам перекисной модификации липидов и белков противостоит АОЗ. В физиологических условиях адекватное ее функционирование уравнивает постоянное течение процессов СРО. В ферментативное звено антиперекисной защиты входит каталаза, которая превращает перекиси в безвредные соединения. Выявлено, что КП была снижена как в начале, так и в конце наблюдения ( $3,23 \pm 0,46$  и  $2,72 \pm 0,43$  мккат/л) по сравнению с таковой у здоровых ( $5,10 \pm 0,10$  мккат/л;  $p < 0,001$ ). Активность КЭ в течение всего периода наблюдения также была сниженной ( $2,64 \pm 0,58$  и  $2,78 \pm 0,41$  мккат/л; у здоровых —  $4,23 \pm 0,16$  мккат/л;  $p < 0,01$ ). Такая динамика КП и КЭ предполагает увеличение выраженности процессов ПОЛ. Активация ПОЛ со снижением АОЗ отмечалась при других инфекционных болезнях [5], а также при ангинах [9]. В связи с этим актуальное значение приобретает проблема коррекции процессов СРО с помощью экзогенных препаратов, оказывающих АО действие. Эти свойства доказаны у эмоксипина [4]. При ПА впервые изучено его влияние на активность КП и КЭ. Выявлено, что он способствовал ее активации ( $3,98 \pm 0,45$  и  $3,89 \pm 0,38$  мккат/л;  $p < 0,05$ ). Однако КЭ приходила к норме, а КП оставалась ниже нормальных показателей в 1,3 раза.

Таким образом, ПА сопровождаются снижением АОЗ при одновременном увеличении интенсивности процессов ПОЛ, что свидетельствует о важной роли процессов липопероксидации в патогенезе ПА.

Эмоксипин способствует уменьшению процессов избыточного СРО и восстановлению АО потенциала клеток к периоду ранней реконвалесценции ПА. Фактором, активирующим процессы ПОЛ, являются ЦИК. Они оказывают повреждающее действие на клеточные мембраны, приводя к развитию синдрома ЭИ. В течение всего периода наблюдения значительно были повышены только мелкие ЦИК ( $162,22 \pm 16,42$  и  $139,29 \pm 16,89$  у. е. соответственно;  $p < 0,001$ ). Высокий уровень ЦИК к моменту клинического выздоровления является неблагоприятным признаком и свидетельствует о сохранении эндотоксемии, развитии «иммунокомплексного» синдрома. Эмоксипин не влиял на этот показатель —  $107,21 \pm 9,32$  ед. опт. пл. Повышение ЦИК отмечалось при ангинах и других инфекционных болезнях, что требует дезинтоксикационных мероприятий и назначения иммуномодуляторов [1, 7].

Другим показателем ЭИ является ССЭ, которая характеризует проницаемость мембран, наиболее чувствительных к действию свободных радикалов, продуктов ПОЛ, ЦИК, МСМ и других токсических факторов. Этот факт доказывает увеличение ССЭ как в начале, так и в конце наблюдения в 1,39 и 1,23 раза ( $p < 0,001$ ). Эмоксипин способствовал ее снижению до  $33,73 \pm 1,15\%$  ( $p < 0,05$ ), но не приводил к нормализации ( $30,12 \pm 1,43\%$ ). Следовательно, эмоксипин обладает мембраностабилизирующим эффектом, что согласуется с данными других авторов [4].

Показатель проницаемости мембран эритроцитов (ПМЭ) при ангинах изучался другими методами [6]. После исчезновения клинической картины болезни нарушения ПМЭ сохраняются. Авторы рекомендуют наблюдение за больными и проведение дополнительного лечения для коррекции обнаруженных сдвигов и предотвращения развития осложнений. Уровень ОКА не отличался от показателей здоровых в обеих группах. Однако транспортная функция альбумина зависит не столько от его уровня в плазме крови, сколько от структурных характеристик (т. е. способности связывать токсины), определяемых по ЭКА, которая отражает концентрацию оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров. Выявлено, что ЭКА была сниженной на протяжении всего периода наблюдения в 1,13 и 1,15 раза ( $p < 0,001$ ). ССА как в начале, так и в конце наблюдения имела аналогичную динамику, что свидетельствовало о дефиците детоксикационных возможностей. Эмоксипин повышал ЭКА и ССА, но они не достигали

значений здоровых ( $p < 0,05$ ). ИТ в группе сравнения был увеличен в 10 и 11 раз соответственно ( $p < 0,01$ ). Эмоксипин приводил к снижению ИТ, однако он оставался выше, чем у здоровых лиц, в 4 раза (табл. 1).

**Таблица 1** Динамика альбуминовых тестов на фоне различных методов терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	Здоровые (n=30)	Группа сравнения (n=35)		Основная группа (n=35)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
		3 - 4-й дни болезни	10 - 12-й дни болезни			
ОКА, г/л	45,80 ± 1,02	43,70 ± 1,07	43,68 ± 2,13	44,12 ± 1,22	> 0,05	>0,05
ЭКА, г/л	45,15 ± 0,96	39,80 ± 1,23	39,35 ± 1,07	42,42 ± 1,01	< 0,001	<0,05
ССА, %	98,58 ± 0,23	91,07 ± 1,07	90,09 ± 1,12	96,15 ± 0,50	< 0,001	<0,001
ИТ	0,01 ± 0,002	0,10 ± 0,030	0,11 ± 0,030	0,04 ± 0,01	< 0,001	<0,05

Примечание: p<sub>1</sub> – достоверность различий между группой сравнения и здоровыми; p<sub>2</sub> – между основной группой и группой сравнения.

О важности изучения АТ при ангинах показано в работе [8]. Результаты исследований ЭКА согласуются с нашими данными. Отсутствие нормализации ЭКА в периоде реконвалесценции, по мнению авторов, требует дальнейшего изучения, поскольку свидетельствует о существенных и длительных изменениях антибактериальной защиты у больных ангиной при клиническом выздоровлении. Следовательно, мониторинг АТ позволяет контролировать динамику ЭИ, оценивать эффективность и продолжительность дезинтоксикационной терапии.

Таким образом, инфекционный процесс при стрептококковых ПА сопровождается развитием выраженного синдрома ЭИ многофакторного характера, о чём свидетельствуют повышенные значения МСМ, МДА, ССЭ, ЦИК, ИТ на фоне снижения детоксикационных свойств альбумина. Наличие большинства из этих факторов играет важную роль в патогенезе ПА. Большое значение имеют активация процессов ПОЛ и снижение АОЗ, которые являются одним из звеньев формирования интоксикационного синдрома. Динамика ЭИ находится в зависимости от периода заболевания с максимумом выраженности в разгаре болезни. К периоду ранней реконвалесценции нормализации изучаемых показателей гомеостаза не происходит. Отсутствие положительной динамики метаболических сдвигов на фоне базисной терапии является неблагоприятным прогностическим признаком и может свидетельствовать об угрозе развития тонзиллогенной патологии, рецидивов и хронизации процесса. Исследования ПОЛ и АОЗ способствуют раннему выявлению метаболических нарушений в этой системе и требуют проведения лечения с использованием АО средств. Эмоксипин, примененный в комплексной терапии, оказывает дезинтоксикационный, антиоксидантный, мембранопротекторный эффекты, что позволяет отнести указанный метод лечения к эффективным и рекомендовать его к применению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альба Д.Л. Патологические аспекты эндогенной интоксикации у детей в острую фазу при инфекционных заболеваниях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Саранск, 1998.
2. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Дobreцова. — М.: ГЭОТАР, 1998.

3. Еровиченков А.А., Садовская Г.В., Пак С.Г. Электрофоретическая подвижность эритроцитов у больных с различными формами рожи в динамике болезни // Тер. арх. — 2001. — №11. — С. 73–75.
4. Зорькина А.В. // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: Матер. конф. — Смоленск, 2001. — С. 118–119.
5. Кузнецов В.Н., Ющук Н.Д., Моррисон В.В. и др. Патогенетическое значение процессов свободнорадикального окисления биомембран при некоторых инфекционных заболеваниях / Узловые вопросы борьбы с инфекцией. Матер. Росс. научно.-практ. конф. — СПб: ВМедА, 2004. — С. 138.
6. Кулапина О.И., Киричук В.Ф., Зайцева И.А. Показатель проницаемости мембран эритроцитов при тонзиллярной патологии // Клин. лаб. диагн. — 2006. — №6. — С. 53–55.
7. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Огарков П.И. и др. Ангина: указания по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных Силах РФ. — СПб: ВМедА, 1999. — 60 с.
8. Мельник Г.В., Жукова Л.И. Показатели каталазы эритроцитов и связывающей способности альбуминов сыворотки крови в оценке тяжести, прогноза течения и эффективности лечения дифтерии// Инфекционные болезни. — 2005. — Т.3, №2. — С. 37–40.
9. Нагоева М.Х. Состояние перекисного окисления липидов у больных ангиной / Естествознание и гуманизм. Современный мир, природа и человек: Сб. науч. тр. — Томск, 2007. — Т. 4, №2. — С. 57.
10. Ushiyama M., Michara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test *Analut Biochem*//*Arch. Immunol. and Ther.exp.* — 1998. — Vol. 86, №1. — P. 271–278.

Поступила 09.06.08.

## THE USAGE OF EMOXIPIN IN RECURRENT TONSILLITIS

*V.F. Pavelkina, S.V. Schipakina*

### Summary

Studied were the indices of endogenous intoxication in recurrent tonsillitis treatment with basic therapy and with the additional use of a drug with antioxidant activity - emoxipin. It was found that emoxipin first used in recurrent tonsillitis, reduces the expression of endogenous intoxication, providing detoxification, antioxidant and membrane protector effects, which allows recommending it for use in practice.

**Key words:** recurrent tonsillitis, endogenous intoxication, free radical oxidation, binding ability of serum albumin, anti-oxidants.