

На правах рукописи

Тихонова Екатерина Олеговна

**Оптимизация патогенетической терапии
больных острыми кишечными инфекциями с использованием
сукцинат-содержащего препарата**

14.01.09 - инфекционные болезни

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Москва
2018**

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Ляпина Елена Павловна

Официальные оппоненты:

Малов Валерий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Плоскирева Антонина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2018 года в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте: www.crie.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В Российской Федерации острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают второе место по распространенности среди инфекционной патологии после острых респираторных вирусных инфекций. Заболеваемость ОКИ на 100 тысяч населения, по данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году», составила 568,27, из них сальмонеллезами – 26,03; бактериальной дизентерией – 6,6.

ОКИ наносят государству немалый материальный урон: так, экономический ущерб, нанесенный сальмонеллезами в РФ в 2016 году, составил 2 435 445,3 тыс. руб., бактериальной дизентерией – 611 610,3 тыс. руб., ОКИ установленной этиологии – 7 653 849,0 тыс. руб., ОКИ неустановленной этиологии – 15 684 697,7 тыс. руб. (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад).

В связи со значительными затратами на лечение больных ОКИ, их высокой распространенностью, совершенствование терапии этой категории пациентов является актуальной проблемой. Важным с экономической точки зрения является и сокращение продолжительности стационарного лечения больных (Оковитый С. В., 2012; Шестакова И. В., 2013; Асылгареева Г. М., 2014).

Основу терапии ОКИ составляет применение средств, направленных на дезинтоксикацию, регидратацию и восстановление электролитного баланса. Используются полиионные растворы для внутривенного введения, пероральная регидратация, ферментная заместительная терапия, энтеросорбенты. Однако, на фоне применения традиционных средств продолжительность синдромов интоксикации, диспепсии, дегидратации остается значительной – до 5–7 дней, а у части пациентов длительность стационарного лечения превышает рекомендуемые стандартом оказания медицинской помощи 6 дней (Бизенкова М. Н., 2006; Лобзин Ю. В., 2009; Михайлова Е. В., 2011; Ющук Н. Д., 2012; Буркин А. В., 2015; О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад; Инфекционные болезни. Национальное руководство, 2018).

Особую трудность представляет терапия больных с коморбидной патологией в связи с усложнением патогенеза, выраженными метаболическими расстройствами, неизбежностью использования лекарственных препаратов различных групп.

Одним из звеньев патогенеза ОКИ является активация механизмов формирования тканевой гипоксии, инициирующей ряд патологических процессов, в том числе дезинтеграцию структур мембран митохондрий и угнетение митохондриального

окисления, что сказывается на процессах энергообразования (Каблахова Ю. О., 2005; Камбачокова З. А., 2006; Коннова Ю. А., 2007) и последовательном развитии ацидоза, усилении перекисного окисления липидов (ПОЛ). В условиях эндотоксикоза ускоряется окисление сукцината в цикле Кребса, возникает его дефицит, что приводит к необходимости внешнего поступления аниона янтарной кислоты (Маржохова М. Ю., 2004; Шаповалов К. А., 2004; Нагоева М. Х., 2010; Новиков В. Е., 2013).

В связи с этим использование сукцинат-содержащих препаратов, которые ранее успешно применялись для лечения больных в качестве метаболических антигипоксантов, дезинтоксикационных средств (Сергеев О. В., 2004; Сухоруков В. П., 2005; Сологуб Т. В., 2009; Сологуб Т. В., 2010), является перспективным направлением оптимизации патогенетической терапии ОКИ. Одним из таких препаратов является Реамберин, который содержит меглумина натрия сукцинат в качестве активного компонента, вспомогательные вещества – натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид, натрия гидроксид, – и отвечает всем требованиям по безопасности применения, является зарегистрированным лекарственным средством (регистрационный номер Р №001048/01 от 15.07.2009).

Степень разработанности темы исследования

Имеются разрозненные данные о частоте встречаемости и характере течения ОКИ с наличием коморбидной патологии (Рамазанова К. Х., 2005; Суладзе А. Г., 2009). Патогенетическая терапия в этом случае в настоящее время включает традиционные средства детоксикации и регидратации (Оковитый С. В., 2013; Асылгареева Г. М., 2014; Инфекционные болезни. Национальное руководство, 2018), а эффективность сукцинат-содержащих препаратов при токсикозах, обусловленных ОКИ, протекающих на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД), психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя (ППРА), не изучена.

Известно о наличии у препаратов, содержащих сукцинат, антигипоксантных потенциалов (Новиков В. Е., 2013), их способности восстанавливать энергодефицит, развивающийся при различных патологических процессах (Оковитый С. В., 2012), влиять на активность перекисного окисления липидов (Сологуб Т. В., 2008), уменьшать клинические проявления интоксикации (Романцов М. Г., 2011), влиять на реологическое состояние крови (Плоскирева А. А., 2013), однако, механизмы дезинтоксикационного действия и влияния на систему тромбоцитарного гемостаза требуют уточнения. Отсутствует фармакоэкономическая оценка эффективности использования сукцинат-содержащих препаратов в комплексной терапии ОКИ.

Цель исследования

Клинико-патогенетическое обоснование и оценка эффективности применения сукцинат-содержащего препарата в комплексной терапии острых кишечных инфекций.

Основные задачи

1. Провести анализ динамики заболеваемости острыми кишечными инфекциями взрослого населения Саратовской области с учетом сопутствующей соматической патологии за период с 2004 по 2016 гг.

2. Изучить клинико-патогенетические особенности и состояние тромбоцитарного звена гемостаза у больных острыми кишечными инфекциями без сопутствующей патологии и на фоне сахарного диабета, ишемической болезни сердца, психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя.

3. Оценить клинико-лабораторную эффективность сукцинат-содержащего препарата у больных острыми кишечными инфекциями без фоновой патологии и при сочетании с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением алкоголя.

4. Определить фармакоэкономическую эффективность использования сукцинат-содержащего препарата в комплексной терапии острых кишечных инфекций.

Научная новизна

Впервые показана высокая распространенность сопутствующей патологии среди больных ОКИ в Саратовской области, составляющей до 39% от числа госпитализированных и определяющей более тяжелое течение болезни.

Впервые выявлены клинико-лабораторные особенности ОКИ в сочетании с коморбидной патологией (сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением алкоголя), характеризующиеся более длительным сохранением клинических проявлений, в частности, синдрома интоксикации, подтверждающихся высоким уровнем лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и лактоферрина (ЛФ), нарушениями тромбоцитарного гемостаза.

Впервые показано сбалансированное снижение уровня сывороточного лактоферрина на фоне терапии сукцинат-содержащим препаратом, что открывает новые звенья механизма его детоксикационного действия.

Впервые установлено положительное влияние сукцинат-содержащего препарата на систему тромбоцитарного гемостаза при ОКИ, заключающееся в нормализации: максимального размера образующихся тромбоцитарных агрегатов, максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, максимальной степени и

скорости агрегации у пациентов без сопутствующей патологии; максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов и максимальной скорости агрегации у больных с ишемической болезнью сердца; максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, максимальной степени и скорости агрегации у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением алкоголя; максимальной скорости агрегации у больных сахарным диабетом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Раскрыты новые звенья патогенеза ОКИ, показана способность сукцинат-содержащего препарата приводить к нормализации повышенных показателей интоксикации (ЛИИ и уровня сывороточного лактоферрина) и измененных параметров тромбоцитарного гемостаза.

Определена необходимость мониторинга уровня лактоферрина и маркеров тромбоцитарного гемостаза, особенно у пациентов с сопутствующей патологией.

Рассчитана экономическая эффективность включения сукцинат-содержащего препарата в комплексную терапию ОКИ и доказано его экономическое преимущество перед традиционной схемой лечения – за счет сокращения продолжительности пребывания пациентов в стационаре, уменьшения потерь национального дохода в результате сокращения временной утраты трудоспособности (ВУТ), снижения потерь от временной нетрудоспособности.

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования составили: аналитический метод в оценке эпидемиологических и клинических особенностей ОКИ, расчете фармакоэкономической эффективности применения Реамберина; клиническое наблюдение. Для изучения влияния Реамберина на показатели интоксикации и состояние тромбоцитарного звена гемостаза использовали специальные методы – иммунологический (иммуоферментный анализ (ИФА) для определения концентрации в крови лактоферрина), оптическую агрегометрию (Габбасов З. А., 1989).

Положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями взрослого населения Саратовской области имеет тенденцию к росту. Отмечается значительная доля (39%) сопутствующей патологии в структуре госпитализированных случаев ОКИ. Наличие сопутствующей патологии влияет на клинические проявления острых кишечных инфекций, определяя их более тяжелое течение, выраженность интоксикации,

подтвержденную значительным повышением уровня ЛИИ и лактоферрина, нарушения тромбоцитарного гемостаза, характеризующиеся повышением агрегационной способности тромбоцитов.

2. Клиническая эффективность включения сукцинат-содержащего препарата в комплексную терапию больных острыми кишечными инфекциями, в том числе при сочетании их с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением алкоголя, заключается в сокращении продолжительности основных симптомов болезни.

3. Сукцинат-содержащий препарат обладает детоксикационными потенциями и способностью влиять на тромбоцитарное звено гемостаза, что при использовании его в составе патогенетической терапии ОКИ проявляется в сбалансированном снижении ЛИИ и концентрации лактоферрина в процессе терапии, а также нормализации измененных на фоне кишечной инфекции таких показателей тромбоцитарного гемостаза, как максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов, максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, максимальные степень и скорость агрегации.

4. Включение в комплексную терапию больных острыми кишечными инфекциями сукцинат-содержащего препарата экономически выгодно как в отношении единичного случая, так и в масштабе областного центра.

Степень достоверности и апробация результатов

Для решения поставленных задач проведен анализ 6089 архивных историй болезни и клинико-лабораторное обследование 197 пациентов с ОКИ. В работе использованы современные клинические и лабораторные методы. Заключение и выводы базируются на полученных результатах, достоверность которых обоснована значительным объемом выполненных исследований и выбором адекватных методов статистического анализа. Результаты и материалы исследования применяются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Результаты диссертационной работы используются в практической работе инфекционных отделений ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 2 им. В.И. Разумовского». Основные положения и результаты работы представлены и доложены на международных, федеральных и региональных научных форумах, в том числе:

- **на международных конференциях:** международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации», Минск, 2014 г.

- **на конференциях федерального уровня:** Юбилейная 70-ая открытая научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», Волгоград, 2012 г.; IV, V, VI, VII, VIII, IX, X Ежегодные Всероссийские Конгрессы по инфекционным болезням, Москва, 2012 - 2018 гг.

- **на конференциях регионального уровня:** Студенческая научная конференция ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов, 2011 г.; Научно-практическая конференция врачей-интернов и ординаторов «Современные аспекты практической медицины», Саратов, 2012 год; Областная научно-практическая конференция «Ивановские чтения. Острые кишечные инфекции, современные подходы к лечению», Саратов, 2012 г.

Работа выполнялась в рамках инициативной темы «Особенности эпидемиологии, клинико-патогенетические аспекты, совершенствование методов лечения инфекционных заболеваний», № РКЕГИСУ НИОКР 01201376983.

По материалам диссертации опубликовано информационное письмо для врачей-инфекционистов и врачей общей практики «Особенности ведения больных острыми кишечными инфекциями, протекающими на фоне хронической соматической патологии» (№ 09-33/5997/20/763, г. Саратов, 2018 год).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.09 – инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3 и 4 паспорта специальности инфекционные болезни.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 научные статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных результатов работы, заключения, выводов, практических рекомендаций и рассмотрения перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 56 таблицами и 55 рисунками. Указатель литературы включает 147 наименований отечественных и 42 – иностранных источников.

Место выполнения работы и личный вклад соискателя

Работа выполнена в ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Личный вклад соискателя состоял в анализе библиографических материалов, планировании и проведении исследований, обработке, анализе и обобщении полученных результатов, их внедрении в практику и оформлении для публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клиническое исследование выполнено на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России в период с 2013 по 2016 гг. Было проанализировано 6089 историй болезни и проведены клиническое и лабораторное обследование 197 больных ОКИ, получавших лечение в инфекционном отделении ГУЗ «Городская клиническая больница №2 им. В.И. Разумовского» г. Саратова.

Первый этап исследования заключался в изучении эпидемиологических особенностей кишечных инфекций в Саратовской области путем анализа отчетных документов Управления Роспотребнадзора и архивных историй болезни пациентов, находившихся на лечении в инфекционном отделении ГУЗ «Городская клиническая больница №2 им. В.И. Разумовского» с 2004 по 2016 гг. с диагнозом «острая кишечная инфекция» (сплошная выборка).

На втором этапе изучались особенности клинического течения кишечных инфекций при наличии сопутствующей патологии – сахарного диабета, ишемической болезни сердца, психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя. Путем сплошной выборки с выравниванием групп по возрасту, полу и тяжести болезни и учетом разработанных критериев включения/исключения было отобрано 197 больных, распределенных в 4 группы. Первую группу составили 76 пациентов с ОКИ без коморбидной патологии, вторую – 42 человека с ОКИ и ИБС, третью – 40 больных ОКИ в сочетании с СД, четвертую – 39 лиц с ОКИ и ППРА.

Диагноз «острая кишечная инфекция» выставляли при наличии острого начала заболевания, синдромов интоксикации и поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Суладзе А. Г., 2009). Использовалась балльная оценка синдрома интоксикации.

Тяжесть ОКИ определялась по выраженности интоксикации, дегидратации, наличию осложнений (Ющук Н. Д., 2012).

Диагноз «ишемическая болезнь сердца» был верифицирован на догоспитальном этапе и уточнен при обследовании совместно с врачом-кардиологом. Для определения формы

ИБС у включенных в исследование больных использовалась рекомендованная группой экспертов ВОЗ в 1979-м году классификация ИБС, дополненная ВКНЦ (Всероссийский кардиологический научный центр) от 1984-го года (Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации, 2013).

Диагноз «сахарный диабет» был верифицирован на догоспитальном этапе и уточнялся при поступлении врачом-эндокринологом в соответствии с классификацией ВОЗ 1999 г. (Определение и диагностика сахарного диабета и промежуточных гипергликемий: отчет совета ВОЗ/МФД, 2007).

Диагноз «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, синдром зависимости от алкоголя. Воздержание в условиях, исключая употребление» (F 10.21 по Международной классификации болезней (МКБ-10)) устанавливался при поступлении врачом-наркологом психиатрического отделения многопрофильной больницы (ГУЗ «Городская клиническая больница №2 им. В.И. Разумовского», г. Саратов).

Третий этап предполагал изучение эффективности включения в комплексную терапию больных ОКИ сукцинат-содержащего препарата, для чего пациенты 1, 2, 3, 4 групп были рандомизированы на подгруппы, сопоставимые по возрасту, полу и тяжести ОКИ. Лица, вошедшие в основные подгруппы (1А, 2А, 3А, 4А), получали в составе комплексной терапии Реамберин 1,5% из расчета 10 мл/кг массы тела, заменявший часть глюкозо-солевых растворов, объем которых рассчитывался, исходя из выраженности интоксикации и дегидратации (Инфекционные болезни. Национальное руководство, 2018). Исследуемый сукцинат-содержащий препарат – зарегистрированное лекарственное средство (регистрационный номер Р №001048/01 от 15.07.2009), активным компонентом которого является меглумина натрия сукцинат, также присутствуют в составе натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид, натрия гидроксид.

Больные, вошедшие в подгруппы сравнения (1Б, 2Б, 3Б, 4Б), получали традиционную терапию, которая проводилась согласно протоколам ведения пациентов с ОКИ (Инфекционные болезни. Национальное руководство, 2018).

Основным критерием эффективности лечения была динамика клинических проявлений. Оценку изменений проводили до, во время и после курса инфузионной терапии. Лечение пациентов с коморбидной патологией проводили совместно с профильными специалистами.

Для оценки выраженности интоксикационного синдрома и его динамики в зависимости от проводимой терапии дополнительно использовали:

- 1) вычисление лейкоцитарного индекса интоксикации с помощью формулы Я. Я. Кальф-Калифа, при этом за условную норму были приняты значения $1,31 \pm 0,44$ /

0,1 ($M \pm \text{standard deviation} / m$), вычисленные при исследовании крови 20 здоровых лиц;

2) определение концентрации лактоферрина в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов «Лактоферрин-стрип» ЗАО «Вектор-Бест».

Изменение тромбоцитарного компонента системы гемостаза под действием сукцинат-содержащего препарата анализировалось по динамике показателей агрегационной активности тромбоцитов. Оптическую агрегометрию проводили с использованием лазерного анализатора агрегации «Viola Ltd.» и аденозиндифосфата 2,5 мкМ в роли индуктора.

Для оценки экономической эффективности включения сукцинат-содержащего препарата в комплексную патогенетическую терапию больных ОКИ применяли анализ удельной экономии в форме предотвращенного экономического ущерба, который рассчитывался с учетом прямых расходов, связанных с оказанием медицинской помощи (в соответствии со средними сроками пребывания в стационаре) и выплатами пособия по временной утрате трудоспособности (ВУТ); и косвенных, в форме потерь национального дохода в результате ВУТ. Учитывалась разница стоимостей курсов традиционного лечения и с применением сукцинат-содержащего препарата. Статистический анализ включал параметрические и непараметрические методы с последующей обработкой данных на компьютерах серии Pentium с применением пакета программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и обсуждение

Эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций на территории Саратовской области в современных условиях

Анализ отчетных документов за период 2004–2016 гг. выявил рост заболеваемости кишечными инфекциями в Саратовской области (СО) на 66,4% за счет увеличения числа случаев ОКИ установленной и неустановленной этиологии. Аналогичная картина наблюдалась в РФ, причем данные по СО коррелировали с общероссийскими как по кишечным инфекциям установленной, так и неустановленной этиологии (коэффициент корреляции (r) +0,93; $p < 0,05$ и +0,83; $p < 0,05$, соответственно). Заболеваемость сальмонеллезом колебалась, но менялась однонаправленно (в сторону увеличения) в СО и РФ с r равным +0,75; $p < 0,05$. Исключение составила заболеваемость дизентерией, которая уменьшилась в 7,1 раза по РФ и в 8,5 раза по СО ($r = +0,66$; $p < 0,05$).

Региональные тенденции нашли отражение в динамике госпитализаций больных с ОКИ в г. Саратове, число которых выросло за исследуемый период времени в 3 раза. В 2 раза возросло число ежегодно госпитализируемых больных ОКИ неустановленной

этиологии, сальмонеллезом – в 3,4 раза, ОКИ установленной этиологии – в 5,9 раза. Количество стационарных случаев дизентерии уменьшилось в 7,3 раза.

В инфекционное отделение ГУЗ 2 ГКБ им. В.И. Разумовского г. Саратова в 2004-2016 годы было госпитализировано 6089 пациентов с ОКИ (женщины – 54,8% и мужчины – 45,2%). В возрастной структуре преобладали (51%) лица от 20 до 39 лет.

Наиболее частым диагнозом (68,6%) был «Острая кишечная инфекция неустановленной этиологии». Исследование на вирусы в данный отрезок времени не осуществлялось.

Отмечена значительная доля (39% случаев, 2375 человек) пациентов с сопутствующими заболеваниями. Среди них преобладали ИБС (25,9%), СД II типа (20,1%), ППРА (18%). Артериальная гипертензия встречалась у 10,3% больных ОКИ, хронический панкреатит – у 6,1%, хронический гепатит В – у 2,4%, хронический гепатит С – у 4,6%, СД I типа – у 3,7%, ЖКБ – у 3,5% пациентов. У каждого третьего госпитализированного было 2–3 коморбидных состояния.

С 2004 по 2016 гг. доля наиболее частой коморбидной патологии в структуре госпитализированных случаев ОКИ возросла по ИБС с 7,69% до 10,69%, по СД с 8,95% до 9,68% и по ППРА с 5,48% до 7,48%, что происходило на фоне роста заболеваемости ИБС в г. Саратове с 59,08 ‰ до 103,8 ‰ и СД с 21,27 ‰ до 44,1 ‰.

Обращает на себя внимание, что кишечные инфекции у пациентов без сопутствующей патологии протекали в тяжелой форме в 15,7%, при наличии коморбидных состояний – в 36,1% случаев, то есть, тяжелое течение ОКИ встречалось в 2,3 раза чаще ($P < 0,01$) у лиц с сопутствующими заболеваниями.

Увеличение абсолютного числа больных с коморбидной патологией, прежде всего с ИБС, СД и ППРА, и их доли в структуре госпитальных случаев, сопровождаемое значимым ростом количества тяжелых форм болезни, обуславливает актуальность изучения особенностей клинического течения ОКИ при сочетанной патологии и оптимизацию проводимой терапии.

Клиническая характеристика больных острыми кишечными инфекциями в зависимости от наличия коморбидной патологии

Во всех случаях ОКИ основу клинической картины составляли интоксикационный синдром и признаки поражения ЖКТ (гастрита, гастроэнтерита, гастроэнтероколита, колита). У больных без сопутствующей патологии (1 гр.) в 39,5% случаев наблюдалась лихорадка до 38°C, у 34,2% пациентов – лихорадка 38°-39°C, слабость 2 (больной способен ухаживать за собой, но не может работать, находится в постели менее 50% бодрствования) или 3 балла (способность ухаживать за собой ограничена, пациент лежит более 50% бодрствования) – у 73,7% или 19,7%, соответственно, тахикардия у

55,3%, рвота у 59,2%, жидкий стул до 10 раз в сутки у 43,4% пациентов, от 10 до 20 раз в сутки – у 52,6%, абдоминальные боли у 82,9%, повышение ЛИИ у 80,3%.

У больных с ИБС (2 гр.) интоксикация достоверно чаще, чем у пациентов 1-й гр., сопровождалась развитием тахикардии и бледности кожных покровов (2 гр. – 76,2% и 30,9%; 1 гр. – 55,3% и 11,8%, соответственно), при этом высота подъема температуры тела в группах достоверно не различалась. Среди симптомов поражения ЖКТ у больных с ИБС достоверно чаще, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний, регистрировались выраженная (стул более 20 раз) диарея и метеоризм (1 гр. – 3,9% и 10,5%; 2 гр. – 19% и 32,6%, соответственно) и достоверно реже встречались рвота и абдоминальные боли (1 гр. – 59,2% и 82,9%; 2 гр. – 33,3% и 59,5%, соответственно).

К особенности клинического течения ОКИ на фоне СД (3 гр.) можно отнести достоверно меньшую частоту встречаемости тахикардии и абдоминальных болей (1 гр. – 55,3% и 82,9%; 3 гр. – 27,5% и 57,5%, соответственно). При этом метеоризм, связанный, вероятно, с наличием хронического нарушения функций поджелудочной железы, в этой группе встречался статистически значимо чаще, также как и ацетонемический синдром, свидетельствующий о декомпенсации обменных процессов на фоне ОКИ (1 гр. – 10,5% и 2,6%; 3 гр. – 27,5% и 17,5%, соответственно).

У больных с сопутствующими ППРА (4 гр.) такие проявления интоксикации, как повышение температуры тела до фебрильных значений, регистрировались достоверно реже, а тахикардия – чаще (в 4-й гр. – 12,8% и 76,9%, в 1-й гр. – 34,2% и 55,3%, соответственно). Выраженность и встречаемость абдоминальных болей у больных с ОКИ на фоне ППРА была значимо ниже, чем у лиц без коморбидной патологии (51,3% и 82,9%, соответственно), при этом чаще выявляли метеоризм и гепатомегалию (в 4-й гр. – 33,3% и 53,8%, в 1-й гр. – 10,5% и 5,3%, соответственно).

ЛИИ, отражающий процессы тканевой деградации и уровень эндогенной интоксикации, был выше нормы у 80,3 % пациентов с ОКИ без коморбидных заболеваний, у 78,6 % больных с сочетанием ОКИ и ИБС, у 75% лиц с сопутствующим СД и у 76,9 % больных с сопутствующими ППРА. Значения индекса были ниже нормы у 4 % лиц без сопутствующих заболеваний. Средние значения ЛИИ в данных группах были достоверно выше показателя у здоровых лиц ($P < 0,01$), при этом, у пациентов с ОКИ и ППРА они были значимо меньше, чем в других группах больных ОКИ. У лиц с ИБС показатель был сопоставим с таковым у пациентов без сопутствующей патологии и достоверно выше, чем у больных с СД и ППРА. При ОКИ на фоне СД индекс был ниже в сравнении с пациентами с ИБС и сопоставим с ЛИИ при ППРА и ОКИ без коморбидной патологии.

Положительные, умеренные по силе связи с $P < 0,05-0,001$ между уровнем лактоферрина в крови и наличием клинических признаков интоксикационного

синдрома, полученные при корреляционном анализе по Спирмену, позволили использовать ЛФ как маркер интоксикации.

При поступлении во всех группах больных ОКИ уровень ЛФ был повышен в сравнении с таковым у здоровых лиц, без значимых различий между самими группами.

Тромбоцитарный гемостаз при ОКИ менялся, независимо от наличия сопутствующей патологии, однонаправленно: достоверно повышались максимальные размер образующихся тромбоцитарных агрегатов и скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов во всех группах больных ОКИ. Наиболее выраженные изменения были отмечены у лиц с сопутствующим СД: помимо вышеназванных достоверно повышались максимальная степень и скорость агрегации ($p=0,04$).

Клиническая эффективность применения сукцинат-содержащего препарата у больных острыми кишечными инфекциями

Выявленные клинико-патогенетические особенности течения ОКИ при наличии сопутствующих заболеваний – ИБС, СД и ППРА, а также широкий спектр биологической активности сукцинат-содержащих препаратов, в частности, доказанную способность уменьшать последствия тканевой гипоксии (Новиков В. Е., 2013), энергодефицита (Оковитый С. В., 2012), влиять на активность перекисного окисления липидов (Сологуб Т. В., 2008) и реологическое состояние крови (Плоскирева А. А., 2013), уменьшать клинические проявления интоксикации (Романцов М. Г., 2011), послужили основанием для выбора их в качестве средства патогенетической терапии пациентов с кишечной инфекцией.

Статистический анализ частоты встречаемости основных симптомов ОКИ в группах на протяжении восьми дней наблюдения (в стационаре и в последующем амбулаторно) показал, что включение в комплексную патогенетическую терапию больных ОКИ сукцинат-содержащего препарата приводит к более быстрому купированию клинических проявлений болезни как у пациентов без сопутствующей патологии, так и при наличии ИБС, СД и ППРА. Так, у больных ОКИ без сопутствующей патологии на фоне Реамберина уже на вторые сутки достоверно уменьшалась частота выявления основных проявлений болезни (повышения температуры тела, тахикардии, бледности кожных покровов, рвоты, болей в животе и нарушений стула), сокращалась в 1,5 раза продолжительность лихорадки и тахикардии, в 1,3 раза – слабости, в 1,5 раза – рвоты и абдоминальных болей, в 1,3 раза – диареи. Зарегистрировано значимое, по сравнению с пациентами, получавшими традиционную терапию, уменьшение количества больных с тахикардией уже на второй день лечения, со слабостью и нарушением стула начиная с третьего дня терапии, что способствовало более динамичному выздоровлению пациентов (рис. 1). Так, к 5 дню наблюдения не имели клинических проявлений 91%

больных, получавших Реамберин и 68% пациентов, получавших традиционную терапию.

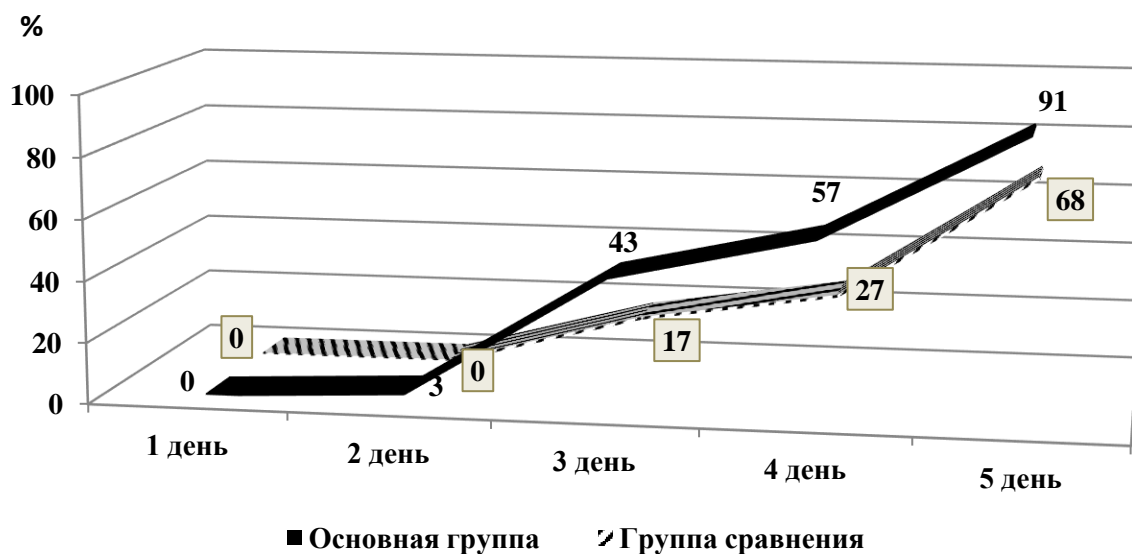


Рисунок 1. Динамика клинического выздоровления больных ОКИ без сопутствующей патологии в зависимости от терапии (процент пациентов с отсутствием клинических проявлений ОКИ).

Включение в состав комплексной терапии ОКИ, протекавшей на фоне ИБС, Реамберина позволило добиться: значимого уменьшения количества больных с повышенной температурой тела, тахикардией, рвотой, болями в животе и нарушениями стула ко второму дню нахождения в стационаре; сокращения по сравнению с группой пациентов, находившихся на традиционном лечении, в 1,3 раза продолжительности слабости, в 1,4 раза – лихорадки и диареи, в 1,5 раза – рвоты, в 1,6 раза – абдоминальных болей и бледности кожи, в 1,7 раза – тахикардии; добиться достоверной разницы в группах по частоте выявления рвоты и тахикардии со второго, бледности кожных покровов и нарушений стула с третьего, лихорадки, слабости и абдоминальных болей с четвертого дней лечения; ускорить клиническое выздоровление пациентов (рис. 2). Так, к 5 дню наблюдения не имели клинических проявлений 77% больных, получавших Реамберин и 40% пациентов, получавших традиционную терапию.

При лечении пациентов с ОКИ, протекающей на фоне СД, с использованием Реамберина наблюдали значимое уменьшение количества больных с рвотой, нарушением стула, абдоминальными болями, тахикардией и бледностью ко второму дню нахождения в стационаре; достоверное сокращение по сравнению с группой пациентов, получавших традиционное лечение, в 1,2 раза продолжительности бледности кожи, в 1,3 раза продолжительности рвоты, лихорадки и слабости, метеоризма, в 1,5

раза – тахикардии, диареи и абдоминальных болей, в 1,6 раза – ацетонемического синдрома. Статистически достоверные различия между группами получены по частоте выявления рвоты со второго, слабости и нарушений стула с третьего дней госпитализации, то есть, клиническое выздоровление пациентов происходило более динамично (рис. 3). Так, к 5 дню наблюдения не имели клинических проявлений 100% больных, получавших Реамберин и 70% пациентов, получавших традиционную терапию.

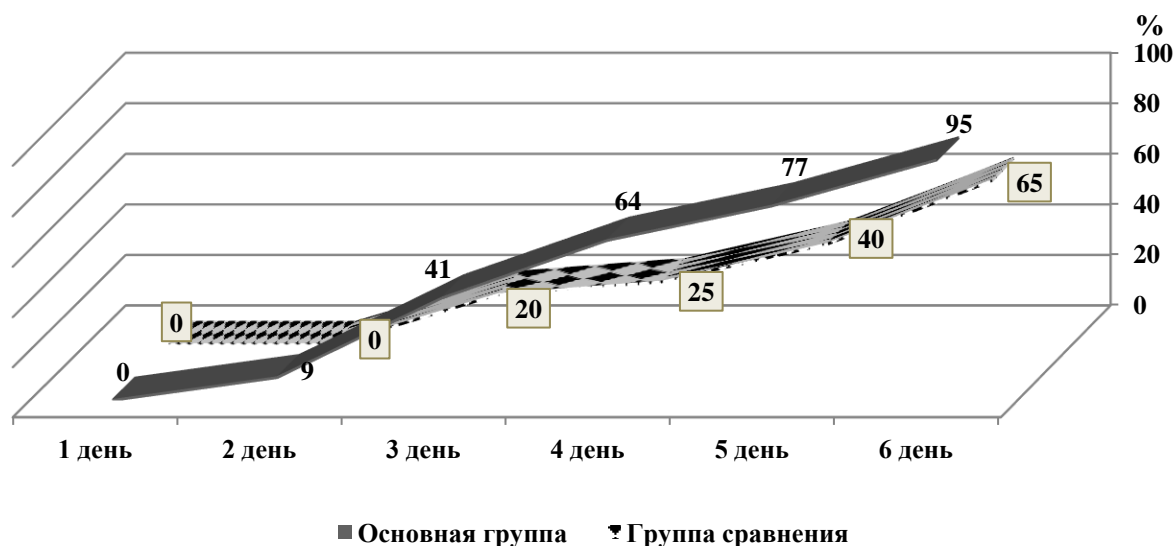


Рисунок 2. Динамика клинического выздоровления больных ОКИ, протекающей на фоне ИБС, в зависимости от терапии (процент пациентов с отсутствием клинических проявлений ОКИ).

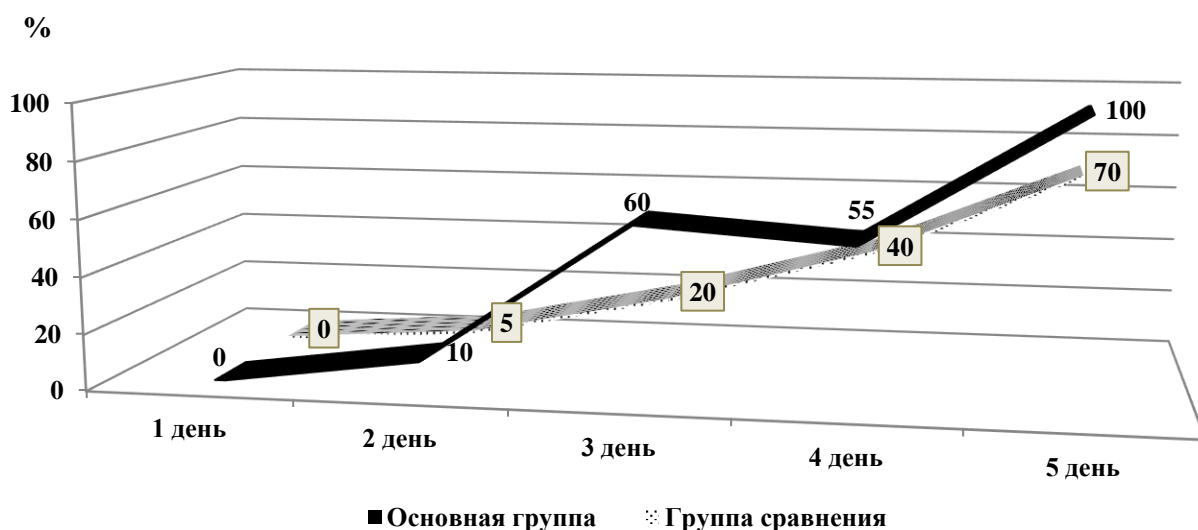


Рисунок 3. Динамика клинического выздоровления больных ОКИ, протекающей на фоне СД, в зависимости от терапии (процент пациентов с отсутствием клинических проявлений ОКИ).

Использование в комплексной патогенетической терапии больных ОКИ, протекающей на фоне ППРА, Реамберина позволило: уже на вторые сутки добиться достоверного уменьшения частоты выявления основных симптомов ОКИ (рвоты, абдоминальных болей, нарушений стула и тахикардии); сократить продолжительность бледности кожных покровов в 1,2 раза, в 1,3 раза – слабости, в 1,4 раза – лихорадки, в 1,5 раза – диареи и тахикардии, в 1,6 раза – рвоты, в 1,8 раза – абдоминальных болей; значимо, по сравнению с пациентами, получавшими традиционную терапию, уменьшить количество больных с рвотой, абдоминальными болями и тахикардией уже на второй день лечения, со слабостью и диареей начиная с третьего дня терапии, что приводило к более динамичному выздоровлению пациентов (рис. 4). Так, к 5 дню наблюдения не имели клинических проявлений 89% больных, получавших Реамберин и 67% пациентов, получавших традиционную терапию.

Существенным результатом использования Реамберина явилось сокращение продолжительности инфузионной терапии во всех группах пациентов в среднем на сутки.

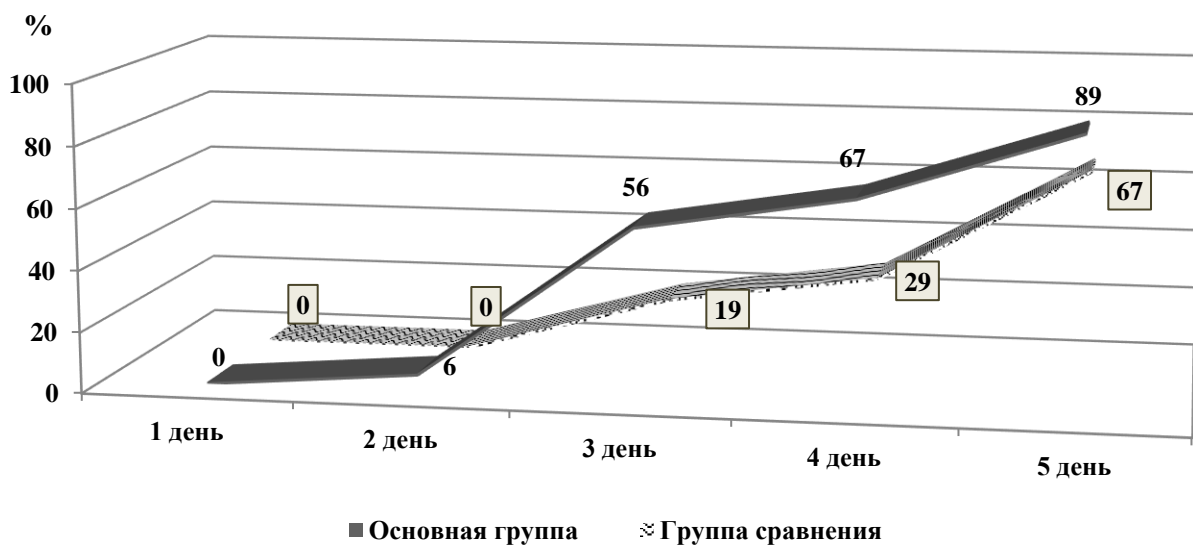


Рисунок 4. Динамика клинического выздоровления больных ОКИ, протекающей на фоне ППРА, в зависимости от терапии (процент пациентов с отсутствием клинических проявлений ОКИ).

Таким образом, сукцинат-содержащий препарат оказался высоко эффективным в комплексном лечении больных ОКИ без сопутствующих заболеваний и на фоне ИБС, СД, ППРА. Препарат хорошо переносился больными. Побочных эффектов и нежелательных реакций при использовании Реамберина не отмечено.

Влияние сукцинат-содержащего препарата на лабораторные показатели токсикоза и на тромбоцитарное звено гемостаза

Установлено, что введение в комплексную патогенетическую терапию больных кишечными инфекциями сукцинат-содержащего препарата способствует более динамичному снижению ЛИИ, нормализация которого состоялась только у пациентов с ОКИ без сопутствующей патологии. Наличие фоновых ИБС, СД и ППРА не позволило добиться нормализации показателя ЛИИ независимо от проводимой терапии, несмотря на купирование к этому времени у большинства пациентов клинических проявлений интоксикационного синдрома. Более лабильным оказался показатель уровня лактоферрина, который значимо повышался у всех пациентов в разгар ОКИ и достигал нормальных значений на фоне проведения комплексной патогенетической терапии с использованием сукцинат-содержащего препарата у пациентов с ОКИ без сопутствующих заболеваний, при наличии ИБС, СД и ППРА. Отмечено, что у больных СД, независимо от используемых инфузионных растворов, и у пациентов, получавших традиционную терапию, содержание в крови лактоферрина падает ниже нормального уровня. Подобная динамика уровня лактоферрина, обладающего антиоксидантным и бактериоцидным потенциалами, и отражающего выраженность воспалительного процесса, закономерна (Грамматикова Н. Э., 2010). Наличие тенденции к более низким показателям на фоне традиционной терапии может свидетельствовать об истощении лактоферринсинтезирующей функции нейтрофилов и более сбалансированном выходе больных в реконвалесценцию ОКИ на фоне использования Реамберина, обладающего многосторонним действием и, прежде всего, способностью оказывать антигипоксический эффект за счет влияния на энергопродуцирующую активность клеток (Шипицына И. В., 2015). Есть данные о способности янтарной кислоты снижать концентрацию медиаторов воспаления, таких, как гистамин (Мироманова Н. А., 2011). Сбалансированное снижение концентрации лактоферрина на фоне лечения Реамберином также можно связать с противовоспалительными потенциями сукцинат-содержащего препарата. Нормализация показателя ЛИИ и сбалансированное уменьшение уровня сывороточного лактоферрина по сравнению с традиционной терапией подтверждает способность Реамберина оказывать дезинтоксикационное действие и опосредованно уменьшать выраженность воспалительного процесса.

Нарушения тромбоцитарного гемостаза, выявленные при развитии ОКИ и не связанные с изменением уровня тромбоцитов в периферической крови, сохраняются длительно, не приходя к норме после окончания инфузионной терапии к моменту клинического выздоровления при сочетании ОКИ с хронической соматической патологией. У пациентов с ОКИ без сопутствующих заболеваний включение в комплексную патогенетическую терапию сукцинат-содержащего препарата оказывает

положительное влияние на тромбоцитарное звено гемостаза, нормализуя такие показатели, как: максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов; максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов; максимальные степень и скорость агрегации. Обращает на себя внимание, что максимальная степень агрегации и максимальная скорость агрегации у пациентов с ОКИ без сопутствующей патологии, не получавших Реамберин, после курса терапии была ниже (значимо по первому показателю, $p=0,043$), чем у здоровых лиц, что, по-видимому, связано с развитием у части больных гипокоагуляции, как проявления фазового характера изменений в системе гемостаза, запускаемых действием эндотоксина грамотрицательных бактерий (Муртазина Г. Х., 2004; Коннова Ю. А., 2007). Нормализующее влияние Реамберина на измененный в результате развития ОКИ тромбоцитарный гемостаз может быть объяснено тем, что при повышении функциональной активности тромбоцитов наблюдается увеличение образования в них малонового диальдегида, а дезагрегация сопровождается уменьшением его синтеза (Муртазина Г. Х., 2004), Реамберин же способен снижать активность ПОЛ (Афанасьев В. В., 2005) и интенсивность интоксикации (Реамберин в клинической практике. Исследования, проведенные в 2005–2007 годах: Практическое руководство для врачей ОРИТ, 2007; Тихомирова О. В., 2010; Плоскирева А. А., 2013), запускающей и поддерживающей формирование гемореологических нарушений (Чудакова Т. К., 2006).

Экономическая эффективность использования сукцинат-содержащего препарата в комплексной терапии острых кишечных инфекций

Расчеты для оценки экономической эффективности использования сукцинат-содержащего препарата показали, что удельная экономия от сокращения продолжительности пребывания в стационаре (по средней стоимости пребывания в стационаре пациента с ОКИ за сутки), составляет 12316 рублей; удельная экономия от сокращения потерь национального дохода в результате снижения временной утраты трудоспособности (ВУТ) – 5679,6 рублей; удельная экономия от снижения потерь от ВУТ (по среднему размеру пособия по ВУТ) – 1540,5 рублей. Сумма всех видов экономии, обозначаемая как общая удельная экономия, оказалась равной 19536,1 рублей.

Стоимость курсов традиционного лечения и терапии с включением сукцинат-содержащего препарата рассчитывалась по актуальным ценам на лекарственные средства, применяемые в ГУЗ ГKB №2, и составила 600,46 рублей и 791,55 рублей, соответственно, однако, за счет сокращения продолжительности болезни, а, следовательно, длительности и объема терапии при использовании сукцинат-

содержащего препарата экономия многократно превзошла потери от большей его стоимости.

Учитывая экономическую выгоду от использования сукцинат-содержащего препарата, доказанную на единичном случае, можно рассчитать экономический эффект от применения этого средства в масштабе областного центра. Так, за 2015 год в г. Саратове были госпитализированы 1705 больных кишечными инфекциями, следовательно, экономический эффект от использования Реамберина за тот год мог бы составить 33309050,5 рублей.

Таким образом, сукцинат-содержащий препарат, включенный в комплексную патогенетическую терапию ОКИ, показал наряду с клинической эффективностью, способностью положительно влиять на клинико-лабораторные показатели интоксикации и тромбоцитарное звено гемостаза у больных без сопутствующих заболеваний и при наличии ИБС, СД и ППРА, еще и высокую экономическую эффективность, что позволяет рекомендовать его для более активного использования в лечении больных кишечными инфекциями.

Выводы

1. В Саратовской области заболеваемость острыми кишечными инфекциями за 2004–2016 гг. увеличилась на 66,4%. В 39% случаев заболевание протекало на фоне коморбидной патологии, среди которой чаще встречались ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя.

2. Наличие сопутствующей патологии определяет увеличение числа тяжелых форм (в 2,3 раза), длительности и выраженности симптомов интоксикации и поражения желудочно-кишечного тракта, в наибольшей степени у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом.

3. При острых кишечных инфекциях вне зависимости от наличия сопутствующей патологии отмечаются достоверные изменения лабораторных маркеров интоксикации (лейкоцитарного индекса интоксикации и уровня сывороточного лактоферрина). Однако, наиболее выраженные и стойкие нарушения регистрируются у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (в сравнении с больными с сопутствующими ишемической болезнью сердца и психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением алкоголя).

4. В абсолютном большинстве случаев у пациентов в остром периоде кишечной инфекции вне зависимости от наличия коморбидной патологии наблюдается активация тромбоцитарного звена гемостаза. У больных без сопутствующей патологии, при наличии ишемической болезни сердца, психических и поведенческих расстройств,

вызванных употреблением алкоголя, отмечено достоверное увеличение максимального размера образующихся тромбоцитарных агрегатов и максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов. Наибольшие изменения тромбоцитарного гемостаза имеют пациенты с кишечной инфекцией, протекающей на фоне сахарного диабета. Помимо увеличения максимального размера образующихся тромбоцитарных агрегатов и максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов в данной группе отмечено достоверное повышение максимальных степени и скорости агрегации.

5. Включение в комплексную терапию больных острыми кишечными инфекциями сукцинат-содержащего препарата вне зависимости от наличия коморбидной патологии обеспечивало достоверное уменьшение выраженности и длительности основных клинических проявлений кишечной инфекции (в среднем на 14 часов) и сокращение продолжительности инфузионной терапии в среднем на сутки. Нормализация лабораторных показателей интоксикации (лейкоцитарного индекса интоксикации и уровня сывороточного лактоферрина) и измененных маркеров тромбоцитарного гемостаза отмечена у больных кишечной инфекцией без сопутствующих заболеваний. У пациентов с коморбидной патологией при наличии положительной динамики показатели лейкоцитарного индекса интоксикации и уровня лактоферрина (у пациентов с сахарным диабетом) не достигали нормальных значений, а нарушения тромбоцитарного гемостаза сохранялись более длительное время.

6. Экономический эффект включения в комплексную патогенетическую терапию взрослых больных кишечными инфекциями сукцинат-содержащего препарата составляет 19536,1 рублей на единичный случай, а в масштабе Саратовской области – 33309050,5 рублей (в расчете на показатели 2015 года).

Практические рекомендации

1. Пациентам с острыми кишечными инфекциями, протекающими на фоне коморбидной патологии (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя), показан контроль лабораторных показателей интоксикации (лейкоцитарного индекса интоксикации, лактоферрина) и маркеров тромбоцитарного звена гемостаза.

2. При наличии коморбидной патологии независимо от выраженности синдрома интоксикации, а также у больных с острыми кишечными инфекциями без сопутствующей патологии с высокими значениями лактоферрина обосновано назначение сукцинат-содержащего препарата за счет замены части необходимого объема традиционных глюкозо-солевых растворов 1,5% раствором Реамберина из расчета 10 мл/кг массы тела, но не более 800 мл в сутки.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Продолжение изучения особенностей клинического течения острых кишечных инфекций на фоне различной хронической соматической патологии.
2. Дальнейшее изучение патогенеза коморбидных состояний при острых кишечных инфекциях у взрослых.
3. Разработка подходов к патогенетической терапии острых кишечных инфекций при различных коморбидных заболеваниях.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Тихонова, Е. О. Особенности течения острых кишечных инфекций с оценкой эффективности патогенетической терапии / В. А. Заплутанов, М. Г. Романцов, Е. О. Тихонова, Р. З. Альмяшева, Е. П. Ляпина, В. Ф. Павелкина, А. А. Шульдяков // **Антибиотики и химиотерапия.** – 2012. – Т.57, № 9-10. – С. 17-24.
2. Тихонова, Е. О. Изучение эффективности патогенетической терапии больных острыми кишечными инфекциями с использованием сукцинат-содержащего препарата Реамберина / Е. О. Тихонова, Е. П. Ляпина, А. А. Шульдяков // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2013. – Т. 76, № 1. – С.11-13.
3. Тихонова, Е. О. Совершенствование патогенетической терапии больных острыми кишечными инфекциями с использованием сукцинат-содержащих препаратов / Е. О. Тихонова, Е. П. Ляпина, С. А. Сатарова, И. Б. Гаврилова // **Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.** – М., 2014. – С. 308.
4. Тихонова, Е. О. Эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций на территории Саратовской области / Е. О. Тихонова, Е. П. Ляпина, Н. И. Миронова, К. Х. Рамазанова // **Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием.** – М., 2015. – С. 332.
5. Тихонова, Е. О. Особенности течения острых кишечных инфекций на фоне психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя / Е. О. Тихонова, Е. П. Ляпина, Т. А. Перминова, С. А. Сатарова // **Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием.** – М., 2016. – С. 279.
6. Тихонова, Е. О. Особенности течения острых кишечных инфекций на фоне сахарного диабета / Е. О. Тихонова, Е. П. Ляпина, С. А. Сатарова, В. И. Кузнецов // **Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием.** – М., 2016. – С. 279.
7. Тихонова, Е. О. Острые кишечные инфекции у больных с ишемической болезнью сердца: особенности течения / Е. О. Тихонова, Е. П. Ляпина, Д. А. Сретенская, И. Б.

Гаврилова // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2016. – С.280.

8. Тихонова, Е. О. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней / Е. О. Тихонова, Е. П. Ляпина, А. А. Шульдяков, С. А. Сатарова // **Терапевтический архив**. – 2016. – Т. 88, № 11. – С. 121-127.

9. Тихонова, Е. О. Эффективность патогенетической терапии больных острыми кишечными инфекциями с сопутствующими психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением алкоголя, с использованием сукцинатсодержащих препаратов / Е. О. Тихонова, Е. П. Ляпина, Т. Д. Царева, О. Б. Лиско // Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2017. – С. 278.

10. Тихонова, Е. О. Целесообразность включения сукцинатсодержащего препарата Реамберин в комплексную терапию острых кишечных инфекций / Е. О. Тихонова, Е. П. Ляпина, А. А. Шульдяков, И. Б. Гаврилова, Д. А. Сретенская, В. И. Кузнецов, О. Б. Лиско // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2017. – №2. – С. 77-85.