

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**О.В. Тихомирова
М.К. Бехтерева
О.И. Ныркова**

**Эффективность использования препаратов
РЕАМБЕРИН и ЦИКЛОФЕРОН
в терапии кишечных инфекций у детей**

Методические рекомендации

**Санкт – Петербург
2003**

Эффективность использования препаратов Реамберин и Циклоферон в терапии кишечных инфекций у детей / О.В. Тихомирова, М.К. Бехтерева, О.И. Ныркова. -СПБ., 2003.-44 с.

В методических рекомендациях изложены основные механизмы лечебного действия реамберина и циклоферона при бактериальной дизентерии, иерсинозной инфекции и псевдотуберкулезе у детей. Дан анализ эффективности препаратов и клинико-теоретическое обоснование использования реамберина и циклоферона при кишечных инфекциях.

Методические рекомендации предназначены для терапевтов, инфекционистов, врачей общей практики.

Методические рекомендации подготовлены на базе НИИДИ г. Санкт-Петербурга.

Оглавление

Список сокращений	2
Введение.....	3
Цель и задачи исследования	7
Материалы и методы исследования	8
Эффективность использования реамберина 1,5% при бактериальной дизентерии у детей.....	11
Неспецифическая резистентность макроорганизма и гуморальный иммунный ответ при бактериальной дизентерии	18
Эффективность применения циклоферона при дизентерии у детей.....	24
Иммунный статус и характер течения иерсиниозной инфекции у детей	26
Эффективность циклоферона у детей при псевдотуберкулезе и кишечном иерсиниозе.....	28
Литература	30

Список сокращений

АО	– антителообразование, антительный ответ
АТ	– антитела
АФК	– активные формы кислорода
ВНСММ	– вещества низкой и средней молекулярной массы
ЕК	– естественные киллеры
ИИ	– иерсиниозная инфекция
ИКК	– иммунокомпетентные клетки
ИЛ (IL)	– интерлейкин
ИО	– иммунный ответ
ИФН(IFN)	– интерферон
КИ	– кишечный иерсиниоз
ЛПС	– липополисахарид
НСТ	– нитросиний тетразолий
ОКИ	– острые кишечные инфекции
ПСТ	– псевдотуберкулез
РА	– реакция агглютинации
CD	– cluster differentiation -кластеры дифференцировки
СРО	– свободнорадикальное окисление
ФА	– фагоцитарная активность
ФГА-РБТЛ	– реакция бласттрансформации лимфоцитов на фитогемагглютинин
ФИ	– фагоцитарный индекс
ФНО (TNF)	– фактор некроза опухолей
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦТЛ	– цитотоксические лимфоциты
ЭИ	– эндогенная интоксикация

Введение

Проблема острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей до настоящего времени остается актуальной, что обусловлено высокой частотой заболеваемости и летальности, значительной ролью в формировании гастроинтестинальной патологии. Ведущее место в структуре расшифрованных ОКИ занимают инвазивные диареи, и прежде всего бактериальная дизентерия. Современные шигеллезы характеризуются превалированием возбудителей, обладающих высокими инвазивными и патогенными характеристиками. С начала 90-х годов доминируют штаммы шигелл Флекснера 2а, в последние годы отмечается включение в эпидемический процесс шигелл Флекснера 3а (Тихомирова О.В. и др., 2002). В связи с этим клиника современной дизентерии характеризуется преобладанием среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, выраженным интоксикационным синдромом и, нередко, формированием длительного бактериовыделения (Лобзин Ю.В., 1999; Джихад Хусейн, 2002).

Тяжесть течения и исход инфекционного процесса во многом обусловлены состоянием неспецифической резистентности макроорганизма, специфического иммунного ответа и метаболических сдвигов в клетках крови (Rohrdans E., 1998; Ginn-Pease M.E., 1998; Ющук Н.Д. и соавт., 2002.). Повреждение, вызванное патогеном, кроме местных изменений сопровождается развитием общей реакции организма на инфекционный стресс. Активация процессов катаболизма, чрезмерное накопление продуктов промежуточного и конечного обмена при несостоятельности систем детоксикации приводят к развитию синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) и изменению метаболизма клеток макроорганизма (Владимиров Ю.А., 1998; Короткова М.Р., Пясецкая Е.С., 1999; Подопригорова В.Г., 2001). Несмотря на многообразие веществ эндогенной природы, обладающих токсическими свойствами, клинические проявления симптомокомплекса ЭИ малоспецифичны и характеризуются общей слабостью, вялостью, отсутствием аппетита, нарушением сна, головными болями и т. д. Клиническими проявлениями синдрома являются также температурные реакции, тахикардия, энцефалопатия, лейкоцитоз или лейкопения (Ларионова В.Б., 1990; Николайчик В.В., 1991; Корякина Е.В. и др., 2001).

В клинической практике объективная оценка степени интоксикации, компенсаторных возможностей макроорганизма чрезвычайно важна и актуальна из-за значительной вариабельности ответных реакций заболевшего ребенка и необходимости индивидуальной коррекции проводимой терапии. Объективным лабораторным показателем наличия эндотоксикоза является определение уровня веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в эритроцитах плазме крови, что позволяет оценить не только выраженность интоксикации, но и резервные возможности систем детоксикации (Малахова М.Я., 1995; Акайзин Э.С., 1998; Савченко Р.П., 2001).

При инфекционном процессе значительная роль принадлежит процессам свободнорадикального окисления (СРО), активация которых, с одной стороны, играет роль неспецифической защиты организма, с другой – способна приводить к существенным повреждениям клеточных мембран, органов и систем (Дубинина Е.Е., 1998; Говорова Л.В., 2002). Доказано выраженное влияние бактериальных токсинов липополисахаридной природы на продукцию активных кислородных метаболитов фагоцитами, что способствует развитию каскадного механизма СРО (Фархутдинов Р.Р., 1995).

Как отечественные, так и зарубежные ученые, занимающиеся клинико-иммунологическими проблемами дизентерии, отмечали, что у больных шигиллезом развивается четко выраженный дисбаланс различных звеньев иммуногенеза. Установлена тенденция (особенно при формировании затяжных форм) к супрессии системного и местного иммунного ответа (Буркин А.В. и др., 1991; Усыченко Е.М., Машилев В.П., 1992; Ющук Н. Д., Фролов В.М., Пересадин Н.А, 1993).

Среди бактериальных ОКИ особое внимание исследователей привлекает проблема иерсиниозной инфекции (ИИ), заболеваемость которой имеет тенденцию к росту. Это связано, по-видимому, как с истинным увеличением заболеваемости, так и с улучшением клинической и лабораторной диагностики иерсиниозов. ИИ включает в себя такие нозологические формы, как псевдотуберкулез, вызванный *Y. pseudotuberculosis* I-VIII сероваров, и кишечный иерсиниоз, обусловленный патогенными *Y. enterocolitica* различных серовариантов. В последние годы в Санкт-Петербурге заболеваемость детского населения иерсиниозами достигает 186-190 на 100 тыс., а соотношение взрослые-дети среди заболевших псевдотуберкулезом составляет 1 : 35, что позволяет считать заболевание преимущественно детской инфекцией. Значимость диагностики и терапии иерсиниозной инфекции обусловлена многообразием клинических проявлений, отсутствием патогномичных симптомов, редкостью моносиндромных вариантов, частотой хронизации (3-11%) (Ющук Н.Д., Кареткина Г.Н., 2000; Ценева Г.Я., 2000). В основе клинического полиморфизма инфекции лежат как вариации вирулентности отдельных штаммов иерсиний (Малов И.В. и др., 1999), так и генетически обусловленные особенности иммунного ответа на различные антигены возбудителя (Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., 1997).

Иерсиниозная инфекция характеризуется циклическим течением, которое может нарушаться развитием затяжного течения и рецидивов, что определяется биологическими свойствами возбудителя, обладающего антифагоцитарной устойчивостью, а также особенностями иммунной реактивности организма (Исачкова Л.М. и др., 1996; Беседнова Н.Н., Сомов Г.П., 2000; Бехтерева М.К. и соавт., 2001; Васякина Л.И., 2002). Частота рецидивов при псевдотуберкулезе колеблется от 10 до 53%, в различные годы она неодинакова (Борисова М.А. и др., 2000). Различают острое, затяжное и рецидивирующее (негладкое) течение ИИ. При остром течении ИИ общая длительность болезни не превышает 4-8

недель. При негладком течении наблюдаются обострения (затяжное течение), длительность заболевания составляет не более 3 месяцев, и рецидивирующее течение с длительностью заболевания от 3 до 6 месяцев и развитием от 1 до 4 рецидивов.

Доказана роль иерсиний в формировании хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (Кузьмин А.В. и др., 1997; Климанова Е.М. и др., 1998; Гордеев А.В. и др., 2000). Иерсиниозная инфекция может быть триггером развития иммунопатологических процессов (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тиреоидит, гломерулонефрит, поражения сердца и суставов) (Ющенко Г.В., 1998; Акбаров С.В., 1998, 2000).

Иммунный ответ осуществляется при тесном взаимодействии клеточного и гуморального звеньев, взаимодействие которых направлено на элиминацию патогена и восстановление иммунного гомеостаза (Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н., 1997; Фрейдлин И.С., 1999; Ярилин А.А., 2000). Иммунологическая реактивность, наряду с особенностями возбудителя, обуславливает клинические проявления болезни, ее течение и исход (Покровский В.И., 1994; Чередеев А.Н., 1995). Имунокомпетентные клетки посредством выработки различных факторов защиты и иммунорегуляции (цитокинов, иммуноглобулинов различных классов, компонентов системы комплемента) определяют скорость и эффективность иммунного ответа на патоген (Хаитов Р.М. и др., 2000). Изучение иммуно-патогенеза иерсиниозной инфекции позволяет прогнозировать развитие затяжного и рецидивирующего течения (Васякина Л.И., 2002; Железникова Г.Ф., 2002).

Все вышесказанное обосновывает необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов развития заболевания и поиска рациональной патогенетической терапии.

Рациональная терапия больного предполагает воздействие на все составляющие инфекционного процесса: возбудитель и его токсины, реактивность организма и отдельные звенья патогенеза. В последнее время отмечается тенденция к ограничению применения антибиотиков у детей и разрабатываются строгие показания к их назначению при кишечных инфекциях. Обусловлено это не только ростом удельного веса заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными штаммами, но и ростом осложнений от применения традиционных антибактериальных препаратов, особенно в раннем возрасте: нарушение биоценоза кишечника, угнетение иммунитета, аллергические реакции, токсические поражения почек, печени, органов слуха и др. (Феклисова Л.В., 1992; Воротынцева Н.В. 1994; Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф., 1967, 1992, 1995). Это определяет целесообразность и приоритетность разработки новых подходов к патогенетической терапии при лечении кишечных инфекций в современных условиях.

При бактериальной дизентерии в острый период интоксикационный синдром является превалирующим, что обосновывает поиск новых лекарственных препаратов, обладающих дезинтоксикационным эффектом.

Реамберин – инфузионный препарат нового поколения. Основным действующим веществом является соль янтарной кислоты, обеспечивающая основные фармакологические эффекты. Доказано, что экзогенная янтарная кислота обладает дезинтоксикационными свойствами, корректирует метаболический ацидоз, улучшает перфузию кислорода в ишемизированные ткани. Антиоксидантное действие янтарной кислоты обеспечивается снижением уровня свободнорадикальных процессов в сыворотке крови и мембраностабилизирующим действием.

Терапия инфекционных заболеваний включает в себя и обоснованное иммуномодулирующее воздействие. В связи с этим представляется актуальным использование таблеток циклоферона при бактериальных ОКИ у детей. Препарат является низкомолекулярным индуктором интерферона и обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, что практически значимо при лечении дизентерии и иерсиниозной инфекции.

Циклоферон – таблетки по 0,15 г, содержащий активное вещество – N-(1-дезоксид- α -D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмоний-10-метилкарбоксилат акридона. Основным фармакологическим эффектом препарата обусловлено способностью индуцировать высокие титры α - и β -интерферона в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы (слизистая тонкого отдела кишечника, селезенка, печень, легкие). Иммуномодулирующий эффект циклоферона выражается в коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях. Элиминация происходит через печень и почки.

Цель и задачи исследования

Цель работы

Изучить эффективность препаратов Реамберин 1,5% раствор для инфузий и Циклоферон таблетированная форма при бактериальной дизентерии и иерсиниозной инфекции у детей путем оценки клинических данных, маркеров эндогенной интоксикации, показателей неспецифической резистентности, специфического иммунного ответа и иммунного статуса макроорганизма.

Задачи исследования

Изучить клиническую эффективность препарата Реамберин 1,5% для инфузий в комплексной терапии больных острыми кишечными инфекциями

Определить клинические особенности течения иерсиниозной инфекции у детей различного возраста, получавших в комплексе терапии препарат Циклоферон.

Изучить эффективность иммуномодулирующего препарата Циклоферон в терапии острых и затяжных форм кишечных инфекций.

Установить особенности формирования специфического иммунного ответа и иммунного статуса у больных с различными формами иерсиниозной инфекции.

Разработать показания к назначению и рациональные схемы терапии циклофероном у детей с дизентерией и иерсиниозной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Микробиологическое исследование штаммов шигелл включало изучение антигенной структуры микроколоний, выросших на чашках с первичными (диагностическими) посевами для установления сероварианта возбудителя. Определение уровня специфических антител к шигеллам Флекснера и Зонне в сыворотке крови проводили в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с использованием стандартного отечественного антигенного эритроцитарного шигеллезного диагностикума Флекснера 1-5, Флекснера 6 и Зонне (производство РАО «Биопрепарат», предприятие по производству бактериальных препаратов НИИ вакцин и сывороток, Санкт-Петербург).

У больных с диагнозом клиническая дизентерия для оценки степени эндогенной интоксикации в плазме крови и эритроцитах определяли уровень веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) по методу М.Я. Малаховой (1995), соотношение уровня этих показателей; вычисляли лейкоцитарный индекс интоксикации. Для определения уровня ВНСММ проводилось предварительное осаждение крупномолекулярных веществ плазмы крови и эритроцитов раствором ТХУ и регистрация спектральной характеристики водного раствора супернатанта при различных длинах волн на спектрофотометре. Обследование проводилось в первые сутки поступления, на 3-5-й день болезни и в период ранней реконвалесценции (7-10-й день). Оценка интенсивности процессов свободнорадикального окисления в плазме крови и эритроцитах обследованных больных проводилась методом активированной хемилюминесценции с использованием стандартных растворов и реактивов. В качестве активатора использовалась 30%-ная гидроперекись водорода. Оценивались пики максимальной и минимальной хемилюминесценции, интенсивность свечения на 30, 60, 90 и 120-й секундах исследования (биохимическая лаборатория НИИДИ).

Кроме этого, больным дизентерией проводилось лабораторное обследование, включавшее клинические анализы крови, мочи, копроцитограмму, биохимическое исследование крови с определением уровня электролитов, мочевины, креа-тинина стандартными методами.

Определение противоиерсиниозных антител (АТ) проводили двукратно в стандартной серологической реакции агглютинации (РА), используя иерсиниозные корпускулярные антигены *Y. enterocolitica* ОЗ, *Y. enterocolitica* О9, *Y. pseudotuberculosis* производства «Предприятия по производству бактериальных препаратов НИИЭМ им. Пастера» (Санкт-Петербург). Средний геометрический титр антител выражали в обратных логарифмах (1/lg).

Для изучения специфических IgA, IgM и IgG в сыворотке крови и копрофильтратах (секреторная фракция IgA) применялась реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с использованием моноспецифических сывороток

против иммуноглобулинов человека (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва), модификация метода Д.С. Быценко (2000).

Определение фагоцитарной активности лейкоцитов крови проводили методом В.М. Бермана и Е.М. Славской (1958). Поглотительную способность нейтрофилов оценивали по фагоцитарной активности и фагоцитарному числу. Окислительные процессы в лейкоцитах изучали с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) (Нагоев Б.С, 1983) (бактериологическая лаборатория НИИДИ).

Концентрацию иммуноглобулинов (Ig) А, М, G классов определяли стандартным методом радиальной иммунодиффузии по Mancini (1965) с использованием моноспецифических антисывороток предприятия по производству бактериальных препаратов Нижегородского НИИЭМ. Содержание общего IgE определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем ТОО «Полигност» (Санкт-Петербург). Определение общего пула ЦИК проводили методом преципитации полиэтиленгликолем по Digeon (1977) в планшетной модификации (иммунологическая лаборатория НИИДИ).

Определение уровня цитокинов в сыворотке крови (TNF-а, IFN- γ , IL-4, IL-6) и в надосадочной жидкости (IL-2) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к наборам производства ТОО «Протеиновый контур» (НИИ ОЧБ, Санкт-Петербург) (иммунологическая лаборатория НИИДИ). Для ориентировочной оценки соотношения Th1/Th2 мы использовали коэффициент IFN- γ / IL-4 (Mosmann T., Sad S., 1996).

Пролиферативную активность Т-лимфоцитов оценивали в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на фитогемагглютинин (ФГА) фирмы «Difco» (США) в конечной концентрации 10 мкг/мл в культурах цельной крови с морфологическим учетом результатов (Новиков Д.К., 1996). Супрессию пролиферативного ответа устанавливали по числу бластных форм менее 65% – наименьшее значение показателя у здоровых детей. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили с помощью панели моноклональных антител серии ИКО производства НПЦ «Медбиоспектр» (Москва) в лимфоцитотоксическом тесте (Кетлинский С.А., Калинина Н.М., 1998). Для оценки соотношения «позитивной» и «негативной» (Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н., 1998) активации лимфоцитов мы ввели коэффициент CD25/CD95 (иммунологическая лаборатория НИИДИ).

Обследование больных бактериальной дизентерией и иерсиниозной инфекцией включало ежедневную клиническую оценку симптомов интоксикации и лабораторный мониторинг.

**Таблица 1. Иммунологические показатели
здоровых лиц (n=10)**

Фенотипический состав лимфоцитов, пролиферативная активность Т-лимфоцитов	Показатель	Цитокины, факторы гуморального ответа	Показатель
ФГА-РБТЛ	75,0±2,0%	TNF-α	124±33 пг/мл
CD8	21,2±1,8%	IFN-γ	92±24 пг/мл,
CD20	23,5±2,5%	IL-4	67±28 пг/мл
CD25	18,8±1,8%	IgE	100±32 кЕ/л
CD95	22,2±1,6%	ЦИК	0,115±0,10 ед. опт. пл.
CD25/CD95	0,85±0,07		

Препарат Реамберин 1,5% для инфузий назначали больным в остром периоде бактериальной дизентерии в первые 2-3 дня госпитализации. Доза введения зависела от возраста ребенка и составляла в среднем 200-400 мл (10 мл/кг), скорость инфузий 8-10 капель в минуту.

Циклоферон назначали в острый период бактериальной дизентерии, псевдотуберкулеза или кишечного иерсиниоза, а также в случаях длительного бактериовыделения или в случае рецидива заболевания по представленной схеме.

1-й день – 2-й день – 4-й день – 6-й день – 8-й день в возрастной дозе:

до 3-х лет – 150 мг;

4-7 лет – 300 мг;

8-12 лет – 450 мг;

старше 12 лет – 600 мг 1 раз в день за 30 мин. до еды не разжевывая.

Эффективность использования реамберина 1,5% при бактериальной дизентерии у детей

Комплексный анализ клинического течения бактериальной дизентерии и результатов лабораторного обследования проведен у 68 детей в возрасте от 2 до 14 лет, больных бактериальной дизентерией. Этиология дизентерии была расшифрована у 100% больных на основании результатов бактериологического и серологического исследований: дизентерия Флекснера 2а зарегистрирована у 47,0% больных, Флекснера 3а – у 17,6%, дизентерия, вызванная шигеллами Зонне, – у 35,4% детей (рис. 1).

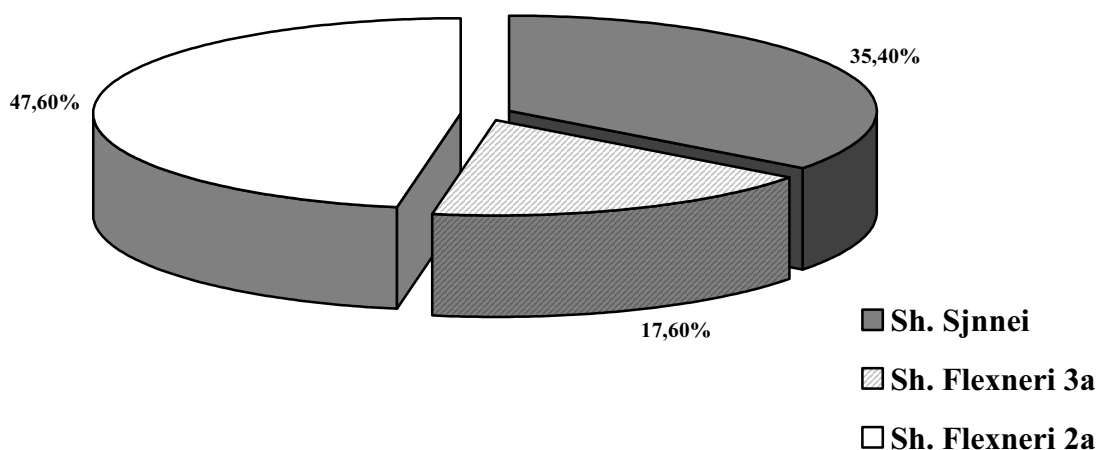


Рис. 1. Этиология бактериальной дизентерии у обследованных больных.

Больные в возрасте от 1 года до 3 лет составили 17,6% (12 детей), от 3 до 7 лет – 33,4% (23 ребенка) и старше 7 лет – 50% (34 больных). Мальчиков среди обследованных было 47,2%, девочек - 52,8%.

Все больные поступали на ранних сроках заболевания (первые 3 суток от начала болезни). Развитие шигеллеза характеризовалось острым началом, выраженными симптомами интоксикации (вялость, слабость, снижение аппетита вплоть до анорексии), повышением температуры до фебрильных цифр, тошнотой, рвотой, болями в животе и местными проявлениями – дистальным колитом.

43,3% детей при поступлении предъявляли жалобы на головную боль, у 5 детей в возрасте до 2 лет отмечались судороги тонико-клонического характера, у 3 подростков – нарушение сознания, галлюцинации, психомоторное возбуждение, объективно выявлялись менингеальные симптомы. Судорожный синдром, нарушение сознания и менингеальные симптомы расценивались как проявления неиротоксикоза и отмечались только у детей с дизентерией Флекснера.

Клиническая оценка местных симптомов дизентерии включала анализ таких проявлений дистального колита, как характер и частота стула, наличие в испражнениях патологических примесей (слизи, зелени, крови), интенсивность болевого синдрома, а также тенезмов и метеоризма. Оценка тяжести клинического течения дизентерии у детей проводилась в соответствии с классификацией И.Л. Гусарской, Г.А. Тимофеевой (1979), согласно которой все случаи были разделены по форме тяжести и характеру течения. Основными критериями тяжести заболевания явились наличие и выраженность явлений интоксикации, симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, осложнений заболевания. У абсолютного большинства больных с острой дизентерией Зонне заболевание протекало в среднетяжелой форме (79,4%), при дизентерии Флекснера тяжелое течение болезни отмечалось у 39,5% детей.

В большинстве случаев заболевание носило типичный характер с различной степенью выраженности основных симптомов интоксикации и признаками воспалительных изменений в кишечнике. Ведущим клиническим синдромом среди обследованных детей являлся гастроэнтероколит (у 73,8% больных).

Таблица 2. Характеристика интоксикационного синдрома при бактериальной дизентерии (частота встречаемости симптомов, %)

Симптомы	Дизентерия Флекснера		Дизентерия Зонне	
	Среднетяжелая	Тяжелая	Среднетяжелая	Тяжелая
Лихорадка >39,0°С	73,4	96,3	61,8	76,6
Вялость	81,7	100	58,3	94,2
Анорексия	72,4	89,7	51,3	75,6
Головная боль	56,6	78,3	44,5	63,2
Тошнота, рвота	63,8	88,6	66,1	87,2
Судорожный синдром	0	9,1	0	0

Сравнительный анализ клинического течения среднетяжелых форм дизентерии у детей выявил более тяжелое течение дизентерии Флекснера по сравнению с дизентерией Зонне. У всех больных этой группы отмечались вялость, слабость, снижение аппетита. Больные дизентерией Флекснера чаще предъявляли жалобы на головную боль (55% против 30%). Длительность симптомов интоксикации в этой группе больных составила $6,6 \pm 1,5$ дня, в то время как при дизентерии Зонне только $3,1 \pm 0,8$ дня ($p < 0,05$). Гипертермия выше 39°C в первые дни болезни отмечалась у 60% больных дизентерией Флекснера и только у 20% – дизентерией Зонне ($p < 0,05$). Лихорадочный период при дизентерии Флекснера был более длительным, на 2-3 дня превышая период температурной реакции при дизентерии Зонне. Выраженные симптомы дистального колита наблюдались у 75% больных среднетяжелой формой дизентерии Флекснера и у 30% – дизентерии Зонне. Примесь крови в стуле у этих больных сохранялась на протяжении $2,9 \pm 1,2$ дня при дизентерии Флекснера и в течение $1,74 \pm 0,85$ дня при дизентерии Зонне. Кроме того, у детей отмечались выраженные боли в животе, тенезмы и метеоризм, причем при среднетяжелых формах дизентерии Флекснера у 75% больных длительность болевого синдрома превышала 3 суток, в то время как при дизентерии Зонне аналогичные изменения были выявлены у 40% больных с длительностью, не превышающей 2 суток.

При исследовании биохимических маркеров эндотоксико-за была показана прямая зависимость их уровня от тяжести течения инфекционного процесса. Исходно (при поступлении) показатели эндогенной интоксикации были достоверно выше нормы в обеих группах больных. При тяжелом течении уровень ВНСММ плазмы превысил нормальные значения в 2,4 раза и составил $18,1 \pm 2,4$ УЕ, при среднетяжелой форме – зарегистрировано превышение в 1,8 раза по сравнению с нормой. При анализе взаимосвязи уровня маркеров эндогенной интоксикации и этиологии заболевания выявлены максимальные показатели в острый период болезни при дизентерии Флекснера ($19,6 \pm 2,4$ и $13,9 \pm 1,2$ УЕ) при тяжелой и среднетяжелой форме соответственно. Это соотносится и с клиническими данными длительности и выраженности интоксикационного синдрома при данной этиологии заболевания. Соотношение уровня ВНСММ плазмы крови и эритроцитов при тяжелом течении дизентерии составило 0,7-0,8 (при норме 0,4-0,5), что свидетельствует о субкомпенсированном состоянии систем детоксикации.

Сравнительная оценка интенсивности процессов свободнорадикального окисления в плазме крови и эритроцитах показала, что при среднетяжелой форме течения дизентерии повышение интенсивности свободнорадикальных процессов сопровождалось своевременным включением систем антиоксидантной защиты. При тяжелой форме заболевания интенсивная продукция активных форм кислорода происходила на фоне недостаточных механизмов антиоксидантной защиты (рис.2).

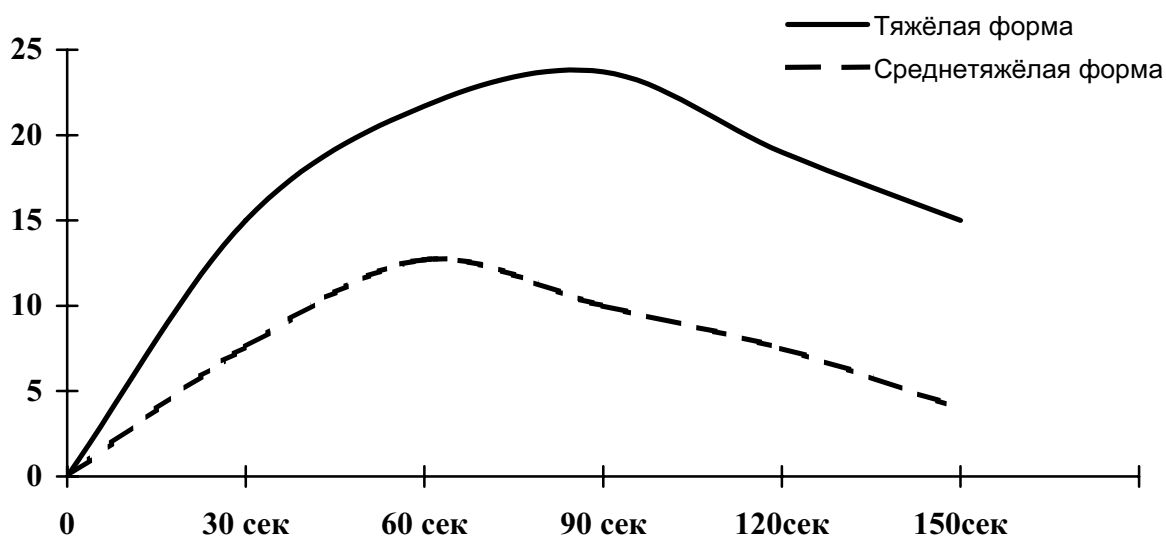


Рис. 2. Интенсивность хемилуминесценции в плазме крови в острый период бактериальной дизентерии

Комплекс патогенетических мероприятий у 100% больных включал парентеральное введение жидкости. Показаниями к назначению инфузионной терапии являлась выраженность симптомов интоксикации и дегидратации.

Методом случайной выборки все больные были распределены на 2 группы: опытную – 35 человек и группу сравнения – 33 ребенка (табл. 3). Обе группы были репрезентативны по возрасту, полу, структуре и тяжести заболевания, получали традиционную этиотропную и патогенетическую терапию, симптоматические средства.

Таблица 3. Формы тяжести и этиология бактериальной дизентерии у детей

Группы	Серотип Флекснера				Серотип Зонне			
	Степень тяжести			Всего детей	Степень тяжести			Всего детей
	Легкая	Средне-тяжелая	Тяжелая		Легкая	Средне-тяжелая	Тяжелая	
Опытная группа	0	15 62,5%	9 37,5%	24	0	9 81,9%	2 18,1%	11
Группа сравнения	0	12 60,0%	8 40,0%	20	0	10 76,9%	3 23,1%	13

В первой группе в качестве дезинтоксикационного раствора применяли реамберин 1,5% для инфузий, в группе сравнения – глюкозо-солевые растворы (хлосоль, раствор глюкозы 5%, раствор Рингера, раствор глюкозы 10% с электролитами). Все больные переносили реамберин 1,5% для инфузий хорошо, побочных эффектов и осложнений не выявлено.

При сравнительной клинической оценке длительности интоксикационного синдрома в исследуемых группах выявлено уменьшение продолжительности лихорадки, головной боли, вялости, анорексии у детей, получавших в качестве дезинтоксикационной терапии реамберин, по сравнению с больными контрольной группы (табл. 4).

Таблица 4. Продолжительность клинических симптомов у больных, получавших реамберин, и в группе сравнения

Симптомы	Вид терапии и продолжительности симптомов (дни)	
	Получавшие Реамберин, n=35	Группа сравнения, n=33
Лихорадка	3,2±0,7	4,6±1,2
Головная боль	1,2±0,6	2,0±1,1
Вялость	3,8±1,2	5,1±1,9
Анорексия	2,4±0,9	3,7±1,0

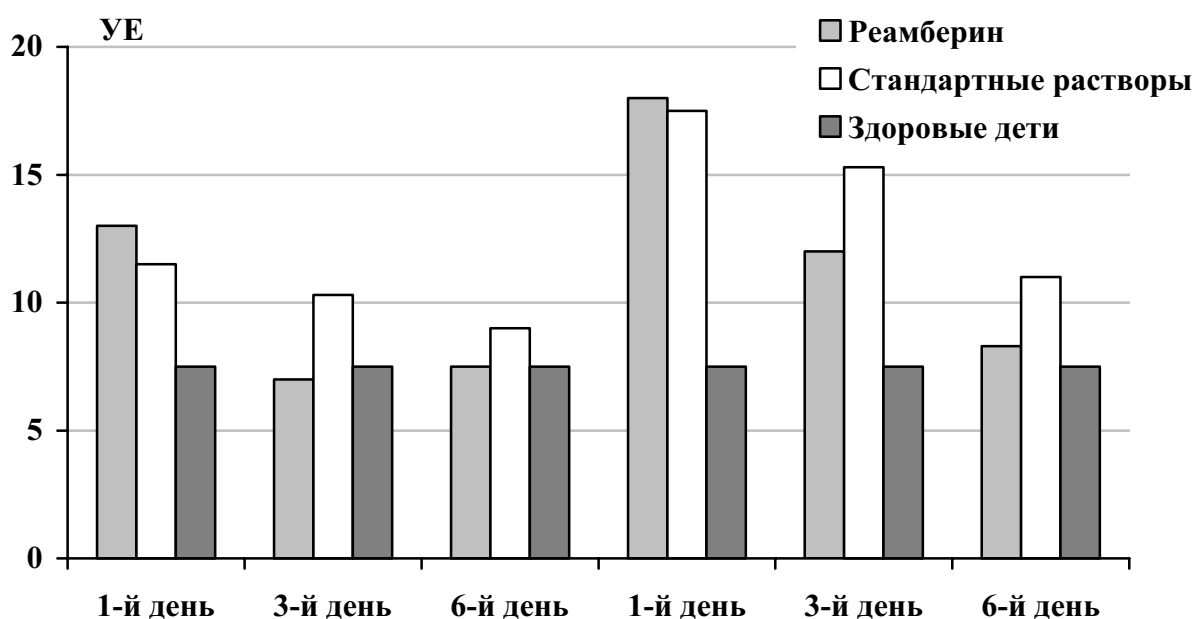


Рис. 3. Динамика показателей эндогенной интоксикации в плазме крови больных бактериальной дизентерией

При динамической оценке показателей эндогенной интоксикации в группе сравнения отмечена нормализация ВНСММ плазмы крови у детей со среднетяжелой формой инфекции (у всех детей с дизентерией Зонне и у 91% больных дизентерией Флекснера); при тяжелом течении – достоверное снижение уровня ВНСММ в плазме крови в отличие от исходного состояния и контрольной группы (рис. 3).

У детей контрольной группы в эти сроки отмечена лишь тенденция к снижению показателей эндогенной интоксикации, а полная нормализация наступала только в периоде ранней реконвалесценции (9-10-е сутки заболевания), что характерно для тяжелого течения дизентерии Флекснера.

Изменения интенсивности процессов СРО в сыворотке крови больных бактериальными кишечными инфекциями носили однонаправленный характер, и их выраженность зависела от тяжести инфекционного процесса. В острый период заболевания при среднетяжелой форме течения пик хемилюминисценции ($12,8 \pm 1,3$ ед.) отмечался на первой минуте исследования и к началу третьей минуты снижался до нормальных значений ($4,5 \pm 0,6$ ед.) Это свидетельствует о своевременном включении систем антиоксидантной защиты. При тяжелом течении активация процессов СРО отмечалась уже на 30-й секунде (пик хемилюминисценции составлял $17,4 \pm 2,1$ ед.) с максимальным нарастанием интенсивности к 90-120-й секунде ($23,6 \pm 2,4$ ед.) и сохранением повышенных показателей на третьей минуте. Установленные сдвиги свидетельствуют об интенсивной продукции активных форм кислорода на фоне недостаточных механизмов антиоксидантной защиты при тяжелых формах кишечных инфекций. Применение реамберина приводило к достоверному снижению интенсивности свободнорадикальных процессов (по данным хемилюминисценции) в эритроцитах уже к 3-му дню терапии, в то время как в группе сравнения показатели хемилюминисценции оставались на высоких цифрах (рис. 4).

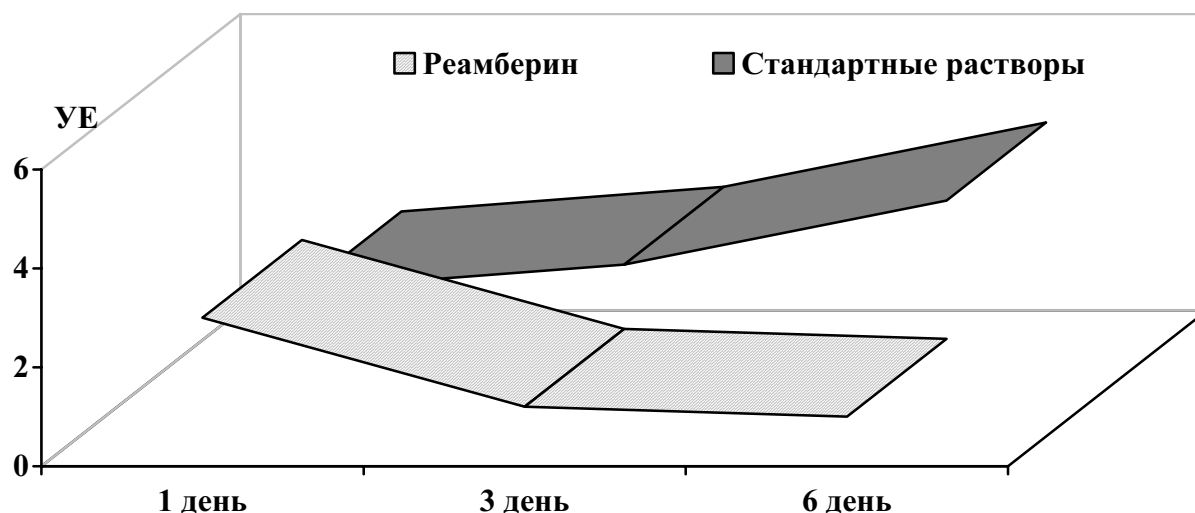


Рис. 4. Интенсивность хемилюминисценции в эритроцитах детей, больных бактериальной дизентерией

Таким образом, проведенные исследования показали, что тяжелые формы дизентерии характеризуются большей выраженностью окислительно-метаболических процессов в острый период заболевания, что является одним из критериев тяжести процесса. Высокий уровень показателей эндогенной интоксикации (ВНСММ) при шигеллезе Флекснера свидетельствует о большем повреждающем воздействии возбудителя. Выявленная клинико-лабораторная эффективность инфузионного препарата Реамберин доказывает целесообразность его включения в комплексную терапию тяжелых и среднетяжелых форм острых кишечных инфекций у детей.

Неспецифическая резистентность макроорганизма и гуморальный иммунный ответ при бактериальной дизентерии

При бактериальных инфекциях высока значимость фагоцитарной системы (Маянский А.Н., 1983; Хаитов Р.М, 1991). Изучение показателей фагоцитоза при дизентерии показало, что на протяжении всего заболевания фагоцитарное число и фагоцитарный индекс были значительно ниже значений здоровых лиц, а к периоду выздоровления (4-я неделя) отмечалось достоверное снижение активности фагоцитов по сравнению с острой фазой. Прогрессивное снижение показателей фагоцитарной активности от 1 -й недели болезни к 4-й можно связать с иммуносупрессирующим действием ЛПС микробов-ассоциантов, частота выделения которых растет на 2-3-й неделе болезни.

Выявлено, что выраженное снижение фагоцитарной активности в начале заболевания сопровождалось развитием тяжелых форм инфекции (табл. 5). Установлено, что у больных со среднетяжелой формой дизентерии Флекснера при высокой поглотительной способности лейкоцитов достоверно быстрее купировались общеинфекционные симптомы (лихорадка, интоксикационный синдром), а также определялась тенденция к сокращению воспалительного процесса в толстой кишке, короче был период персистенции возбудителя на слизистой ($r=0,85$). Показатели фагоцитарной активности и фагоцитарного числа при дизентерии Флекснера 3а были достоверно выше, чем при дизентерии Флекснера 2а (рис. 5). Это связано с более высокими патогенными свойствами *S. flexneri* 2а, которые оказывали выраженное подавляющее действие на функцию фагоцитов на протяжении всего заболевания.

Кроме того, мы изучили метаболическую активность лейкоцитов периферической крови в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте. Установлено, что независимо от тяжести дизентерии показатели спонтанного НСТ-теста были достоверно ниже показателей здоровых лиц. При среднетяжелой форме в ходе инфекционного процесса происходила достоверная, но не достигающая «нормальных» значений активация метаболической функции лейкоцитов, как спонтанной, так и стимулированной. Несмотря на значительно сниженные показатели спонтанного теста, на проведение стимулированного (эндотоксином *E. coli*) НСТ-теста фагоциты отвечали повышением поглощения нитросинего тетразолия в 1,3-1,5 раза, что может свидетельствовать об относительной сохранности их метаболической активности. При тяжелых формах дизентерии показатели стимулированного НСТ-теста оставались достоверно сниженными: 1-я неделя – $29,3 \pm 3,3\%$, 2-я – $27,3 \pm 1,6\%$, 3-я $30,3 \pm 2,7\%$, здоровые – $43,3 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$), по сравнению со среднетяжелыми: 1-я неделя – $27,4 \pm 1,4\%$, 2-я – $31,74 \pm 1,1\%$, 3-я – $37,74 \pm 1,99\%$, здоровые $43,3 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$). Это может быть

связано с иммуносупрессирующим действием высоких доз эндотоксина шигелл (Борисов Е.В. и др., 1997; O'Loughlin E. V. et al, 2001).

При изучении специфического гуморального иммунного ответа у детей с дизентерией Флекснера выявлено практически полное отсутствие противошигеллезных АТ на 1-й неделе болезни. Максимальных значений уровни специфических АТ достигали на 2-3-й неделе болезни, с некоторым снижением к 4-й неделе заболевания. Различий в динамике синтеза АТ в зависимости от сероварианта возбудителя выявлено не было (рис. 6). Более высокие показатели противошигеллезных АТ и в острую фазу, и в стадию реконвалесценции определялись при тяжелых формах дизентерии ($8,91 \pm 0,64$ $1/\log_2$ против $7,17 \pm 0,19$ $1/\log_2$ при среднетяжелых, $p < 0,01$). Причем антительный ответ при тяжелых формах инфекции у детей раннего возраста (1-3 года) на 1-й неделе болезни был достоверно более низким ($4,32 \pm 0,05$ $1/\log_2$ против $5,2 \pm 0,3$ $1/\log_2$ у детей старше 7 лет, $p < 0,05$), с последующим ростом на 2-й неделе, причем рост продукции значительно превышал показатели остальных возрастных групп ($9,8 \pm 0,48$ $1/\log_2$ против $8,5 \pm 0,4$ $1/\log_2$ соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, уровни специфических АТ не зависят от сероварианта шигелл, вызвавшего заболевание. При тяжелых формах инфекции имеется более высокая продукция АТ (см. табл. 6), в том числе у детей младшего возраста, что не согласуется с литературными данными о поздней и низкой продукции специфических АТ у детей раннего возраста (Исполатовская Э.О., 1983; Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996).

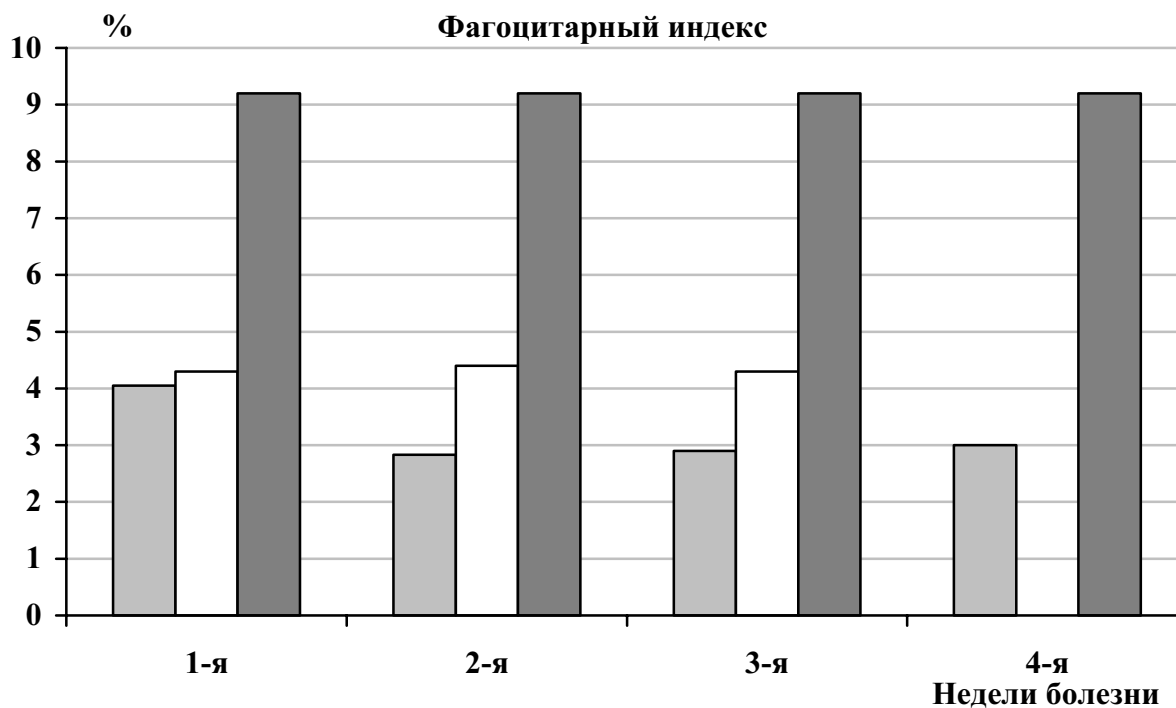
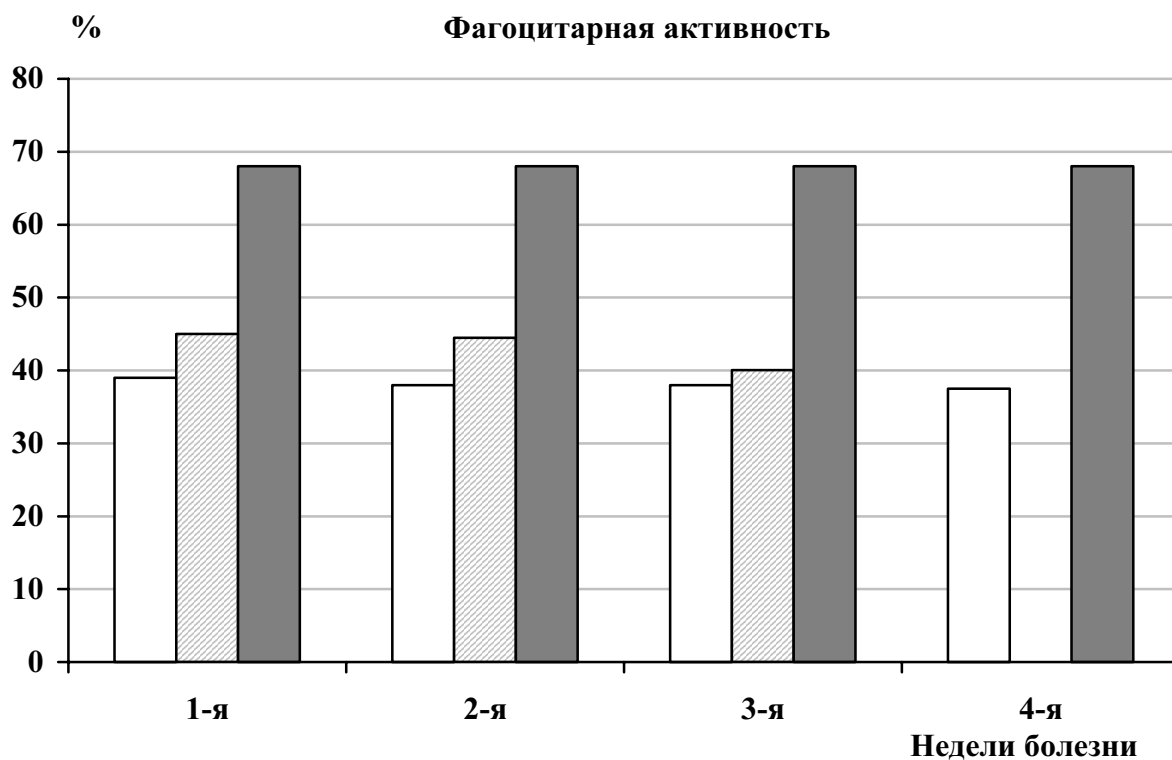
Таблица 5. Показатели фагоцитоза у больных дизентерией Флекснера

Недели болезни	Среднетяжелая форма			Тяжелая форма		
	ФА (%)	ФИ (число клеток)	η	ФА (%)	ФИ (число клеток)	η
1-я	44,4\pm1,9 **	4,4\pm0,2**	31	38,2\pm1,7*	5,2\pm0,2	9
2-я	42,5\pm1,6	4,3\pm0,4	25	40,1\pm2,5	5,5\pm0,5	7
3-я	38,7 \pm2,2	4,1\pm0,3	23	Н.д.	Н.д.	0
Здоровые дети	67,3 \pm 2,8	9,2 \pm 1,9	10	67,3 \pm 2,8	9,2 \pm 1,9	10

* Достоверное отличие от показателей на 1-й неделе болезни при p по крайней мере $< 0,05$.

** Достоверное отличие от показателей при тяжелой форме при p по крайней мере $< 0,05$.

Жирным шрифтом показано достоверное отличие от показателей здоровых лиц при p по крайней мере $< 0,05$.



- Дизентерия фликснера 2а
- Дизентерия фликснера 3а
- Здоровье

Рис. 5. Показатели фагоцитоза при дизентерии Флекснера

Нами изучен синтез специфических Ig классов А, G, М, как системный, так и локальный. У больных, переносивших дизентерию Флекснера 3а, выявлен достоверно более высокий уровень специфического IgA в сыворотке крови на протяжении всего заболевания, по сравнению с больными дизентерией Флекснера 2а (1-я неделя $2,95 \pm 0,1$ $1/\log_2$ против $2,3 \pm 0,2$ $1/\log_2$; 2-я – $3,1 \pm 0,3$ $1/\log_2$ против $2,3 \pm 0,2$ $1/\log_2$; 3-я – $2,8 \pm 0,2$ $1/\log_2$ против $1,8 \pm 0,3$ $1/\log_2$ соответственно, при p по крайней мере $< 0,05$). Возможно, с этим связано более легкое течение дизентерии Флекснера 3а. Возраст детей не оказывал существенного влияния на системную продукцию специфических АТ различных классов в острую фазу инфекции. Однако к периоду ранней реконвалесценции у детей старше 7 лет системная продукция IgA была достоверно выше, чем у детей младшего возраста ($3,65 \pm 0,3$ $1/\log_2$ против $2,7 \pm 0,2$ $1/\log_2$ у детей 1-3 и 4-7 лет, $p < 0,05$).

Следовательно, высокий системный синтез противошигеллезного IgA, по-видимому, является одной из составляющих, обеспечивающих более легкое течение дизентерии Флекснера 3а. У детей в возрасте от 1 до 3 лет хотя и отмечена достоверно более высокая продукция противошигеллезных АТ на 2-й неделе болезни (в РНГА), но не за счет специфических Ig класса А. Вероятно, именно с этим фактором связано частое негладкое течение дизентерии Флекснера (41%) у больных младшего возраста.

Локальный синтез специфических АТ (SIgA, G, M), определяемых в копрофильтратах, на 1-й неделе болезни при среднетяжелой и тяжелой дизентерии Флекснера однозначен (табл. 7). На второй неделе болезни при тяжелых формах заболевания отмечен резкий рост синтеза SIgA, с последующим резким снижением к 3-й неделе. Вероятно, при тяжелых формах дизентерии высокая продукция секреторного IgA в мукозноассоциированной ткани кишечника (на 2-й неделе) является резервом, который обеспечивает санацию макроорганизма от возбудителя в достаточно быстрые сроки, сопоставимые со среднетяжелой формой инфекции

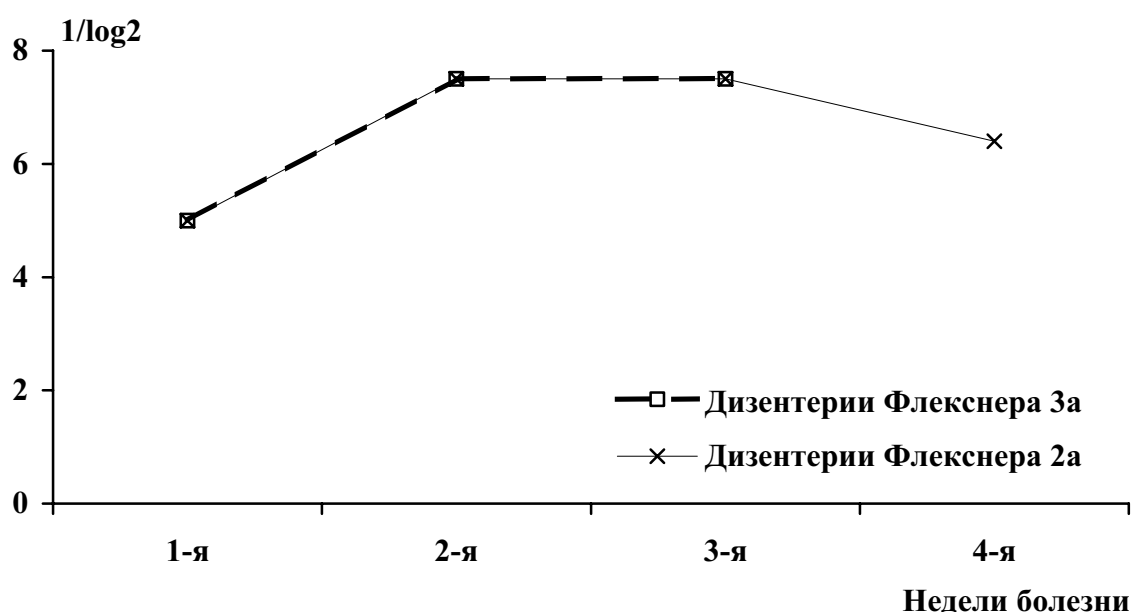


Рис. 6. Антительный ответ при дизентерии Флекснера

Таблица 6. Уровень сывороточных противошигеллезных АТ у детей различного возраста (РНГА, I/log₂)

Недели болезни	Среднетяжелая форма			Тяжелая форма		
	1-3 года	4-7 лет	>7 лет	1-3 года	4-7 лет	> 7 лет
1-я	5,2±0,4 n=14	4,99±0,2 n=18	5,0±0,2 n=35	4,32±0,0* n=4	5,0±0,3 n=7	5,2±0,3 n=9
2-я	7,3±0,7 n=4	6,8±0,3 n=8	7,3±0,2 n=20	9,8±0,48* n=3	8,5±0,4* n=5	-
3-я	7,3±0,5 n=9	6,6±0,4 n=8	7,2±0,3 n=9	-	-	-

* Достоверное отличие при р по крайней мере <0,05 по сравнению с соответствующей возрастной группой больных среднетяжелой формой. Жирным шрифтом показано достоверное отличие при р по крайней мере <0,05 по сравнению с возрастной группой 1-3 года.

Показатели местного иммунного ответа при дизентерии Флекснера имели возрастные особенности. Так, у детей в возрасте 1-3 лет выявлена направленная супрессия синтеза SIgA, появляющаяся с конца первой недели болезни (1,58±0,26 I/log, против 2,75±0,2 I/log₂ у детей старше 7 лет, р<0,01) и сохраняющаяся до начала 3-й недели болезни (2,0±0,3 I/log₂ против 2,95±0,31 I/log₂ соответственно, р<0,05), с некоторой активацией продукции противошигеллезных АТ класса IgA к периоду поздней реконвалесценции (2,75±0,46 I/log₂ против 3,36±0,34 I/log, соответственно). Аналогичная, но менее выраженная тенденция обнаружена и у детей в возрасте 4-7 лет. У больных старшей группы (более 7 лет) продукция SIgA была достоверно более высокой на начальном этапе болезни с дальнейшей активацией синтеза в ходе инфекционного процесса.

Таблица 7. Локальная продукция противошигеллезных иммуноглобулинов (I/log₂)

Недели	Среднетяжелая форма				Тяжелая форма			
	N	SIgA	IgG	IgM	N	SigA	IgG	IgM
1-я	33	2,6±0,2	2,24±0,2	3,5±0,2	9	2,0±0,3	2,9±0,4	3,5±0,3
2-я	29	2,7±0,2	3,7±0,2*	2,6±0,1*	8	3,7±0,3*	4,4±0,15	2,3±0,2*
3-я	25	2,3±0,1	3,9±0,2*	2,5±0,2	6	1,8±0,2	3,6±0,2	2,3±0,2*
4-я	15	3,2±0,2*	3,6±0,14 *	2,0±0,2*	-	Н.д.	Н.д.	Н.д.

* Достоверное отличие по сравнению с данными на первой неделе болезни при р по крайней мере <0,05.

Жирным шрифтом показано достоверное отличие от тяжелой формы в соответствующие сроки при р по крайней мере <0,05.

Таким образом, для больных с дизентерией Флекснера характерен адекватный гуморальный иммунный ответ, не зависящий от сероварианта шигелл, более выраженный при тяжелых формах заболевания. Дети раннего возраста отвечают на инфекцию высоким синтезом сывороточных специфических Ig M и G, но не класса Ig A, что приводит к частому развитию негладкого течения. Можно предположить, что достоверно более высокая системная продукция IgA при дизентерии Флекснера 3a связана с меньшей выраженностью патогенных факторов *S. flexneri* 3a (вероятнее всего, ЛПС), что и обуславливает более легкое течение заболевания. Но определяющую роль в тяжести течения, механизмах саногенеза играет не системная продукция Ig, а синтез местных специфических SIgA, так как при достаточно высоких уровнях специфических Ig в сыворотке крови обнаруживаются низкие концентрации в копрофильтратах. Полученные результаты согласуются с известными теориями автономного синтеза Ig в мукозноассоциированной ткани (Бурмистрова А.Л., 1997; Тотолян А. А., 1999).

Эффективность применения циклоферона при дизентерии у детей

Учитывая все вышесказанное, мы использовали препарат Циклоферон в таблетках у 22 детей (от 3 до 12 лет) в острый период бактериальной дизентерии. Группа сравнения была репрезентативной по полу, возрасту, срокам, форме и тяжести заболевания, проводимой базисной терапии и состояла из 24 детей. Использование препарата приводило к активации иммунного ответа: повышался уровень CD8⁺- и CD20⁺-лимфоцитов по сравнению с группой больных, получавших традиционную терапию (рис. 7). Происходила активация продукции специфических иммуноглобулинов класса А ($3,4 \pm 0,2$ I/ log₂ против $2,5 \pm 0,3$ I/ log₂ в группе сравнения, $p < 0,05$) и неспецифических иммуноглобулинов класса М ($4,3 \pm 0,1$ I/ log₂ против $3,5 \pm 0,2$ I/ log₂ в группе сравнения, $p < 0,05$). Кроме того, циклоферон оказывал стимулирующее влияние на клеточное звено иммунного ответа, о чем свидетельствовал более высокий уровень бласттрансформации лимфоцитов на фитогемагглютинин.

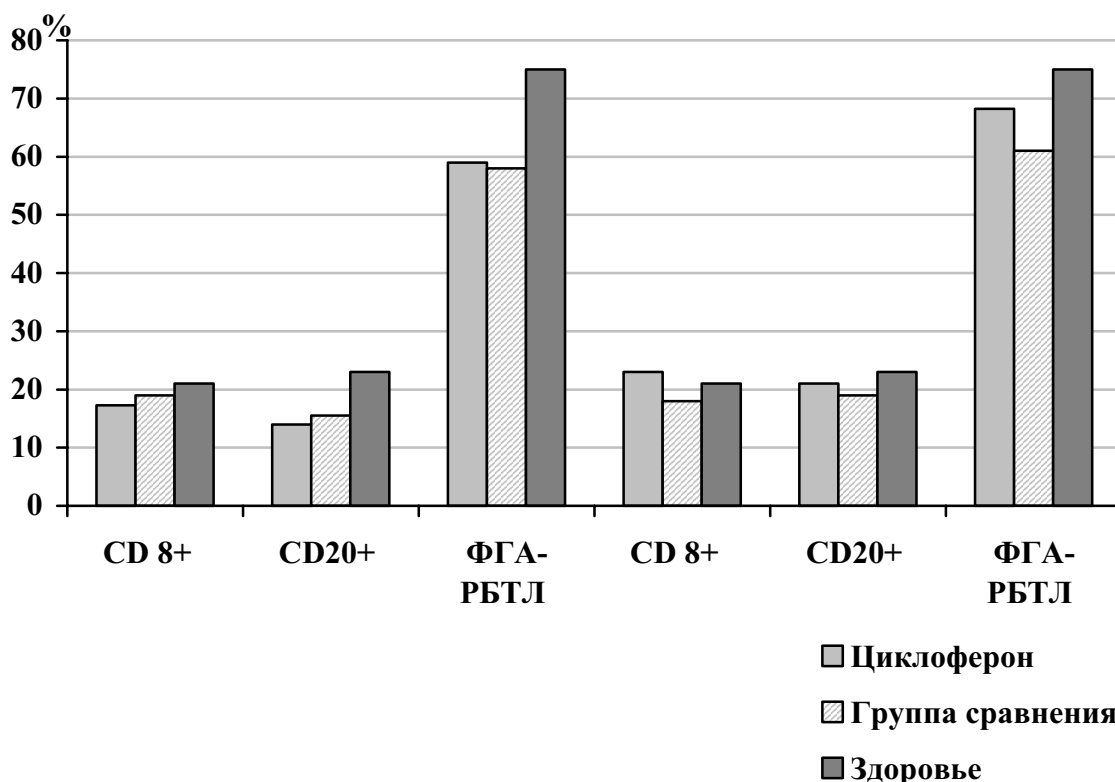


Рис. 7. Динамика иммунологических показателей при бактериальной дизентерии у детей в зависимости от проводимой терапии

Клинический эффект использования циклоферона заключался в гладком течении заболевания, причем повторного бактериовыделения ни у одного больного зарегистрировано не было против 12,8% у больных, получавших общепринятую терапию.

У 6 больных детей, получивших антимикробную терапию в острый период заболевания, регистрировалось повторное выделение возбудителя дизентерии на 10-15-й день болезни, что не сопровождалось клиническими проявлениями. После проведения курса циклоферона у этих пациентов отмечена в 100% случаев санация организма от патогена.

Таким образом, полученные данные доказывают иммуномодулирующее действие циклоферона при инвазивных кишечных инфекциях у детей. Особую клиническую эффективность препарат оказывал на сроки санации макроорганизма от возбудителя.

Иммунный статус и характер течения иерсиниозной инфекции у детей

Современное клиническое течение иерсиниозной инфекции изучалось на основании наблюдения за 152 детьми в возрасте от 2 до 14 лет. По этиологической структуре у 65% из них был зарегистрирован псевдотуберкулез, у 32% – иерсиниоз, а у 3% диагностирована смешанная инфекция. Большинство обследованных переносили острые формы заболевания, при псевдотуберкулезе такие больные составили 81,4%, при кишечном иерсиниозе – 64,7%. Однако при иерсиниозе частота рецидивов и затяжного течения заболевания в 2 раза превышала таковые при псевдотуберкулезе (9,8% против 17,6% и 8,8% против 17,6% соответственно). Для острой формы псевдотуберкулеза было характерно острое начало заболевания с максимальной клинической выраженностью на первой неделе болезни. Иерсиниоз в трети случаев начинался постепенно, с нарастанием клинической симптоматики на второй неделе заболевания. Проведенные исследования показали, что острое течение иерсиниоза связано преимущественно с серовариантом *Y. enterocolitica* O9, в то время как затяжные и рецидивирующие формы инфекции ассоциировались с серовариантами *Y. enterocolitica* O3 и O6.

Форма и тяжесть инфекционного процесса зависит как от свойств возбудителя, так и от иммунореактивности детей, переносящих иерсиниозную инфекцию. Проведено сопоставление иммунологических параметров у больных острой формой и с затяжным течением в аналогичные сроки от начала болезни.

У детей с острым течением иерсиниозной инфекции в фазу реконвалесценции в фенотипическом составе лимфоцитов выявлено только увеличение числа В-лимфоцитов, а умеренно повышенное содержание CD25⁺- и CD95⁺-лимфоцитов сопряжено с высокой пролиферативной активностью Т-лимфоцитов. Острое течение характеризовалось также ранним и высоким антительным ответом.

При формировании затяжного течения установлены значимые изменения во всех звеньях иммунного ответа. У детей, переносивших затяжное течение иерсиниозной инфекции, имело место нарушение активации Т-лимфоцитов. Так, уровень CD8⁺, CD25⁺ и CD95⁺ в группе детей с затяжным течением как псевдотуберкулеза, так и иерсиниоза O3 и O9 был достоверно ниже, чем у переносивших острые формы заболевания. На протяжении первых двух недель обследования при затяжном течении инфекции уровень ИЛ-2 был в 1,5-2 раза ниже, чем при остром процессе. Следствием нарушения активации Т-клеток, вероятно, была и супрессия в виде снижения ответа на ФГА, низкого уровня ИФН- γ .

Значимым фактором при формировании затяжного течения иерсиниозов следует считать и слабый антительный ответ у больных этой группы.

Выявлено, что титры специфических антител вне зависимости от серотипа выделенной иерсинии на протяжении заболевания были в 1,5-2 раза ниже, чем титры у больных, переносивших острую форму. Недостаточность антителообразования, по-видимому, служит причиной пролонгированной персистенции иерсинии и индукции факторами их патогенности провоспалительного монокина ФНО- α , уровень которого превышает таковой при острой форме в среднем в 3 раза.

Таким образом, прогностически неблагоприятными признаками негладкого течения иерсиниозов были: малосимптомные варианты заболевания, начало инфекции с изолированного абдоминального синдрома или с поражения печени. Установлены критерии негладкого течения псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза: сниженное число CD3+ Т-лимфоцитов, отсутствие активации экспрессии CD25+ и CD95+, сниженный ответ Т-лимфоцитов в ФГА-РБТЛ, усиление системной продукции IL-4, повышенные концентрации общего IgE при «нормальном» синтезе IFN- γ .

Следовательно, основные патогенетические механизмы негладкого течения заболевания обусловлены особенностями иммунной реактивности детей, а не вирулентными свойствами иерсиний. Это диктует необходимость поиска иммунокорректирующих средств в дополнение к этиотропным препаратам.

Эффективность циклоферона у детей при псевдотуберкулезе и кишечном иерсиниозе

Для оценки эффективности циклоферона при иерсиниозной инфекции 25 детям в острый период заболевания в комплексную терапию заболевания была включена таблетированная форма препарата по вышеназванной схеме. 34 ребенка с иерсиниозной инфекцией, получавшие общепринятую этиотропную терапию, явились группой сравнения. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, форме и тяжести течения заболевания.

Использование в острый период таблетированного препарата Циклоферон приводило к значительному сокращению лихорадочного периода и симптомов интоксикации, быстрее купировалась полиморфная экзантема ($3,5 \pm 0,2$ дня против $4,9 \pm 0,5$ дня, $p < 0,01$). Длительность стационарного лечения была достоверно более короткой в группе больных, в комплексную терапию которых был включен циклоферон ($13,2 \pm 0,3$ дня против $14,9 \pm 0,6$ дня, $p < 0,05$) (рис. 8). В процессе катamnестического наблюдения установлено, что среди детей, получавших в острый период циклоферон, имелась тенденция к более редкому развитию рецидивов заболевания: 9% против 16% в группе сравнения.

Курсовая терапия циклофероном приводила к стимуляции иммунного ответа – отмечался рост уровня цитотоксических лимфоцитов (CD8) и числа клеток, несущих рецептор к интерлейкину-2 (CD25) (рис. 9).

В группе детей, получавших циклоферон, уровни провос-палительных цитокинов: ФНО- α и ИЛ-1 β после терапии были достоверно ниже, чем в группе сравнения (ФНО- α 169 ± 128 пг/мл против 280 ± 31 пг/мл и ИЛ-1 β $9,4 \pm 2,7$ пг/мл против $26,1 \pm 6,3$ пг/мл).

Отмечено стимулирующее влияние циклоферона на антительный ответ ($2,8 \pm 0,4 \log_2$ против $1,54 \pm 0,3 \log_2$ в группе сравнения, $p < 0,05$), но протективная роль специфических антител при иерсиниозной инфекции остается дискуссионной. Таким образом, проведенные исследования показали, что циклоферон обладает прямым и опосредованным иммуностропным действием. Курсовое применение таблетированной формы циклоферона является эффективным при иерсиниозной инфекции, что позволяет рекомендовать данный препарат для предупреждения развития негладкого течения заболевания.

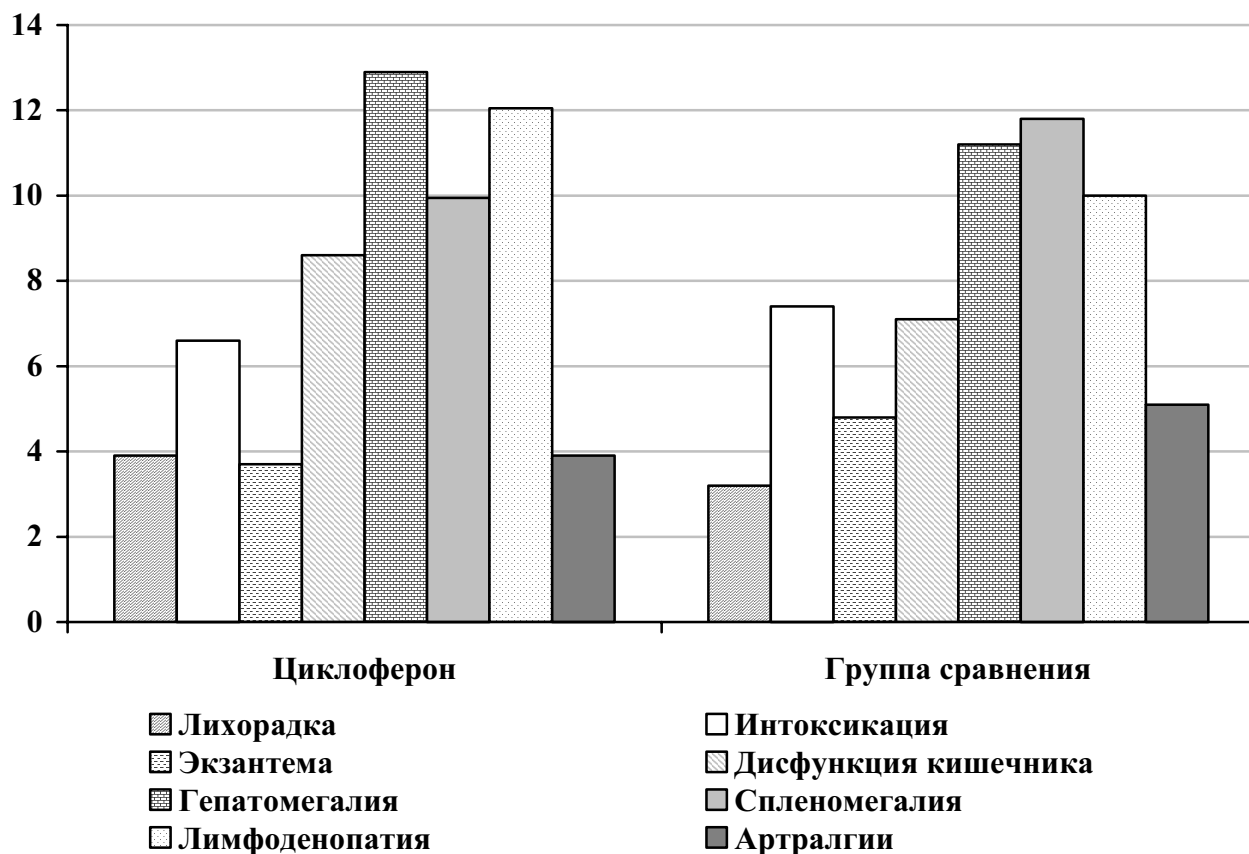


Рис. 8. Длительность основных клинических симптомов у больных, получавших циклоферон, и в группе сравнения

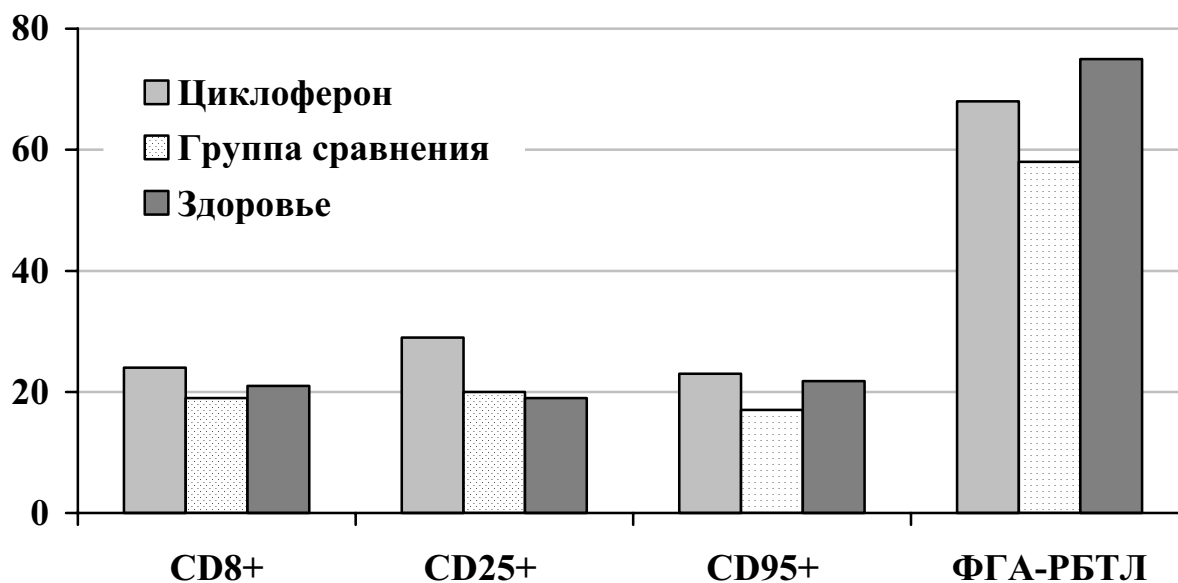


Рис. 9. Фенотипический состав лимфоцитов и ФГА-РБТЛ у больных туберкулезной инфекцией

Литература

1. Акайзин Э.С. и др. Новые возможности оценки интоксикации и ответной реакции клеток крови у больных с инфекционным токсикозом // Клиническая лабораторная диагностика. 1998. № 3. С. 23-24.
2. Беседнова Н.П., Сомов Г.П. Рецидивы псевдотуберкулеза и их прогнозирование // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2000. № 2. С. 52-56.
3. Васякина Л.И. Клинические формы иерсиниозной инфекции и механизмы иммунной защиты у детей: Автореферат дисс. . к. м. н. СПб., 2002. 23 с.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. 1998. № 7. С. 43-45.
5. Воскресенская Е.А., Ценева Г.Я. Иммунологические показатели при патологии, обусловленной иерсиниозами // Журнал микробиологии. 1996. № 5. С. 68-73.
6. Гордеев А.В., Малашенкова В.Г., Седудлина О.Ф. и др. Новое в диагностике и лечении псевдотуберкулеза у детей // Новые технологии в терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. СПб., 2000. С. 27.
7. Гусак В.К., Фисталь Э.Я. и соавт. Оценка тяжести интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 10. С. 36.
8. Джихад Мухаммад Салих Хусейн. Роль этиопатогенетических механизмов в обосновании антимикробной терапии дизентерии Флекснера у детей: Автореферат дисс. ... к. м. н. СПб., 2002. 21 с.
9. Добродеева Л.К., Добродеев К.Г., Миролубова О.А. Содержание в периферической крови СЭ95+-лимфоцитов // Иммунология. 1998. №6. С. 13-14.
10. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин Е: биологическая роль при инфекционных заболеваниях (обзор литературы) // Медицинская иммунология. 2002. № 1. С. 27-32.
11. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Васякина Л.И., Монахова Н.Е., Попова Н.А., Павленко М.А., Железова Л.И., Бехтерева М.К., Тихомирова О.В. Иммунный ответ при остром псевдотуберкулезе у детей // Медицинская иммунология. 2002. Т. 4. № 1. С. 45-52.

12. Исачкова Л.М., Жаворонков А.А., Антоненко Ф.Ф. Патология псевдотуберкулеза. Владивосток, 1994.198 с.
13. Исачкова Л.М., Тимченко Н.Ф., Недашковская Е.П. и др. Патоморфологическая характеристика экспериментальной токсемии, индуцированной термостабильным токсином *Yersinia pseudotuberculosis* // Бюллетень экспер. биологии и медицины. 2000. № 11. С. 1123-1126.
14. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Патогенетический принцип оценки иммунной системы человека: дальнейшее развитие // Клин. лаб. диагностика. 1995. № 6. С. 78-79.
15. Кудрина Н.В., Беседнова Н.Н. Интенсивность катаболизма клеточных рецепторов при кишечном иерсиниозе и псевдотуберкулезе // Ж. микробиол. 1999. № 3. С. 65-67.
16. Кудрина Н.В., Беседнова Н.Н. Роль системы комплемента в патогенезе иерсиниозов // Ж. микробиол. 1997. № 5. С. 41-4.
17. Лобзин Ю.В. Современные концепции и приоритеты терапии инфекционных больных // Эпидемиология и инф. болезни. 1999. № 6. С. 50-54.
18. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: Пособие для врачей. СПб., 1995.28 с.
19. Малое И.В., Марамович А.С, Климов В.Т. и др. Некоторые эпидемиологические аспекты и клинико-патогенетическая характеристика псевдотуберкулеза в Восточной Сибири // Патогенетические основы лечения острых инфекционных заболеваний. М, 1999. С. 380-383.
20. Маянский Д.Н, Маянская Н. Н. Биохимия воспаления. Новосибирск: Медицина, 1995.256 с.
21. Новиков Д.К. Медицинская иммунология. Минск, Витебск, 1999. С. 80-88.
22. Новые технологии в диагностике, терапии и тактике этапного наблюдения иерсиниозной инфекции у детей / Сост. О. В. Тихомирова, М. К. Бехтерева и др.: Учебное пособие. СПб., 2001. 32 с.
23. Оберт А.С, Хильчук В.П., Гончаренко А.И. Прогностическое значение иммунной реактивности у детей, больных псевдотуберкулезом // Педиатрия. 1996. № 2. С. 35-40.
24. Подопригорова В. Г. Свободные радикалы и болезни человека // Клиническая медицина. 2001. № 8. С. 66-69.

25. Покровский В.И., Ющук Н.Д. Бактериальная дизентерия. М.: Медицина, 1994. 367 с.
26. Рыжикова М.А., Габитова Д.М. и др. Хемилюминесцентные методы исследования в лабораторной диагностике // Клин. лаб. диагностика. 2001. № 11. С. 35-39.
27. Соколовская Н.Е. и др. Применение спектрального анализа ВНСММ плазмы и эритроцитов у пациентов отделения реанимации // Клин. лаб. диагностика. 2000. № 11. С. 3.
28. Сомов Г.П. Иерсиниозная инфекция на современном этапе // Ж. микробиол. 1997. № 5. С. 7-11.
29. Тихомирова О.В., Бехтерева М.К., Кветная А.С, Иванова В.В., Железова Л.И., Ныркова О.И. Особенности течения дизентерии Флекснера и рациональная этиотропная терапия у детей на современном этапе // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2002. № 6. С. 46-52.
30. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы (I-II). СПб.: Наука, 1999. 230 с.
31. Учайкин В.Ф. Актуальные вопросы острых кишечных инфекций // Педиатрия. 1991. № 3. С. 5-11.
32. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням. М.: Медицина, 1998.
33. Фархутдинов Р.Р. и др. Хемилюминесцентные методы исследования СРО в биологии и медицине. Уфа: Медицина, 1995. 192 с.
34. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. СПб.: НТФФ «Полисан», 1998. 113 с.
35. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции противовоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестник РАМН. 1999. № 5. С. 28-32.
36. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Чередеев А.Н. Оценка иммунной системы человека: современное состояние вопроса, сложности и достижения // Иммунология. 1998. № 6. С. 8-10.
37. Ценева Г. Я. Иерсиниоз и псевдотуберкулез: Пособие для врачей. СПб., 1992. 84 с.
38. Шувалова Е.П., Беляева Т.В., Осипова Г.И. Клинико-морфологические особенности дизентерии Флекснера // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1997. № 6. С. 18-23.

39. Шувалова Е.П., Осипова Г.И. и др. Актуальные вопросы дизентерии и дисбиоза // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1997. № 1. С. 44-48.
40. Ющенко Г.В. Псевдотуберкулез и иерсиниоз: эпидемиологические и экологические аспекты // Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулез), и другие актуальные инфекции. СПб., 2000. С. 2.
41. Ющук Н.Д., Розенблюм Д.Ю. и др. Клинико-морфологические особенности шигиллеза Флекснера у больных с отягощенным преморбидным фоном // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2002. № 2. С. 77-79.
42. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. 608 с.
43. Mosmann T., Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more//Immunol. Today. 1996.Vol. 17. P. 138-146.

Циклоферон

современное эффективное лекарственное средство
с иммуномодулирующим эффектом.

Является синтетическим аналогом природного алкалоида
из культуры *Citrus drandis*.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Низкомолекулярный индуктор раннего синтеза α -, β - и γ -интерферонов иммунокомпетентными клетками-макрофагами и Т- и В-лимфоцитами. В лейкоцитах периферической крови индуцирует синтез 2500 ЕД/мл интерферона. В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, циклоферон индуцирует высокие уровни интерферона, который оказывает противовирусный, антипротозойный, антибактериальный, противоопухолевый эффект. Циклоферон способствует коррекции иммунной системы, как в случае иммунодефицитов, так и при аутоиммунных состояниях. Циклоферон проявляет высокую эффективность при ревматических и системных заболеваниях соединительной ткани, подавляя аутоиммунные реакции и оказывая противовоспалительное и обезболивающее действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстрое проникновение в клетки, низкое связывание с белками. Максимальная активность в плазме наступает через 2-4 часа. 99% введенного препарата в течение 24 часов в неизменном виде выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

Циклоферон применяют у взрослых:

- для профилактики и лечения герпетической и цитомегаловирусной и острой респираторной вирусной инфекции;
- при комплексном лечении ВИЧ-инфекции (СПИД, стадия ПА - ПИВ);
- при вирусных гепатитах (А, В, С дельта);
- при нейровирусных инфекционных заболеваниях (серозные менингиты клещевой природы, рассеянный склероз и др.);
- при хламидийных инфекциях (урогенитальные хламидиозы, хламидийные реактивные артриты, венерическая лимфогранулема);
- при вторичных иммунодефицитах различной этиологии (хронические бактериальные и грибковые инфекции, послеоперационный период, ожоги и др.);
- при системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидные артриты и др. аутоиммунные заболевания);
- при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов (деформирующий остеоартроз и спондилез);

У детей:

- при вирусных гепатитах А, В, С, дельта, GP и ВИЧ-инфекции
- при герпетической инфекции (простой герпес, цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз и др.).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Циклоферон применяют внутримышечно и/или внутривенно один раз в день в дозе 250 мг в течение двух дней, затем через день в той же дозе. Базовый курс – 5-10 инъекций в зависимости от заболевания. По мере необходимости проводят повторные курсы.

В педиатрической практике циклоферон применяют внутримышечно и/или внутривенно один раз в сутки. Суточная терапевтическая доза составляет 6-10 мг/кг массы тела. Применяется на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 22, 24, 26, 28 сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Хорошо переносится больными. При применении в указанных дозах побочные эффекты не описаны.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Не рекомендуется женщинам в период беременности и кормления грудью, лицам с декомпенсированным циррозом печени. При заболевании щитовидной железы применение циклоферона проводить под контролем эндокринолога.

ФОРМА ВЫПУСКА

12,5% (0,25г) стерильный водный раствор в ампулах по 2 мл. Лиофилизированный порошок во флаконах или ампулах по 0,25г активного вещества.

В одной упаковке содержится 5 ампул или флаконов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Циклоферон не обладает пирогенностью. В экспериментальных исследованиях не выявлено мутагенное, терагенное, эмбриотоксическое, канцерогенное действие препарата. Хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами (антибиотиками, иммуностропными препаратами и т.д.).

Реамберин®

(REAMBERIN)

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин;
склад: 1 мл розчину містить: М-(1-дезоксі-В-глюцитол-1-іл)-К-метиламонію,
натрію сукцинату 0,015 г, натрію хлориду 0,006 г, калію хлориду 0,0003 г,
магнію хлориду 0,00012г;
допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

ФОРМА ВИПУСКУ

Розчин для інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Розчини для внутрішньовенного введення.
Код АТС В 05Х А3І.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка.

Препарат має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату зумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок.

У постінфарктний період препарат стимулює репараційні процеси в міокарді. При ураженні тканини печінки Реамберин сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів – маркерів цитолітичного синдрому.

Фармакокінетика.

При внутрішньовенному введенні ефект розвивається в міру потрапляння препарату у кров і зберігається від 3 до 12 годин, залежно від функціонального стану нирок і швидкості кровотоку.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Препарат призначений для застосування у дорослих.

Реамберин у дорослих як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, масивна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, інші порушення кровообігу органів і тканин, порушення мікроциркуляції;
- інтоксикація різної етіології: отруєння ксенобіотиками або ендогенна інтоксикація;
- шок: геморагічний, кардіогенний, опіковий, травматичний, інфекційно-токсичний;
- комплексна терапія токсичних гепатитів, холестазу, затяжні форми вірусних гепатитів з жовтухою.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенне (краплинне), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більш 90 крап/хв (1-1,5 мл/хв).

Дорослим зазвичай призначають 400-800 мл/добу. Швидкість введення препарату і дозування визначають відповідно до стану хворого.

При тяжких формах шоку, гіпоксії та інтоксикації рекомендується поєднання з колоїдними кровозамінниками та іншими розчинами для інфузій.

При гепатитах дорослим застосовують у добовій дозі 200-400 мл розчину, протягом 2-10 днів, залежно від форми і тяжкості захворювання, з контролем маркерних ферментів ураження печінки. Залежно від ступеня тяжкості захворювання курс лікування становить 7-11 днів.

ПОБІЧНА ДІЯ

Можливі алергійні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короткочасні реакції у вигляді відчуття жару та почервоніння верхньої частини тіла.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Індивідуальна непереносимість, черепно-мозкова травма з набряком головного мозку. Дитячий вік.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Може виникнути артеріальна гіпотензія, що потребує припинення вливання препарату, а за необхідності – введення ефедрину, серцевих засобів, кальцію хлориду, поліглюкіну, гіпертензивних препаратів.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

З обережністю застосовують в період вагітності.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Препарат є антагоністом барбітуратів.

Сумісний з усіма лікарськими засобами, що використовуються в інтенсивній терапії та реанімації.

УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до 25°C. Припустимим є заморожування під час транспортування. При зміні кольору розчину або за наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 3 роки.

УМОВИ ВІДПУСКУ

За рецептом.

УПАКОВКА

Флакони скляний по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

ВИРОБНИК

ТОВ "Науково-технологічна фармацевтична фірма "ПОЛІСАН",
Російська Федерація.

АДРЕСА

ТОВ «НТФФ «ПОЛІСАН»,
Російська Федерація, 191119, м. Санкт-Петербург,
Ліговський пр., 112;
т/ф (812)2330282, 1108225.

**Директор Державного фармакологічного
центру МОЗ України, академік АМН України**

О.В. Стефанов