

БАКТЕРИАЛЬНАЯ ДИЗЕНТЕРИЯ У ДЕТЕЙ: ЭТАПНОСТЬ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

О.В. Тихомирова, В.В. Иванова, М.К. Бехтерева, А.С. Кветиая, Л.В. Говорова, Г.Ф. Железникова, О.И. Ныркова, М.Г. Романцов
***Научно-исследовательский институт детских инфекций,
Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан»,
Санкт-Петербург***

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 увеличением удельного веса заболеваний, вызванных антибиотико-резистентными 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., определяя приоритетность разработки новых подходов к патогенетической терапии при лечении кишечных инфекций в современных условиях.

Целью работы явилось изучение эффективности 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.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 114 детей, больных острыми кишечными инфекциями в возрасте до 14 лет.

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 (РИГА) с использованием стандартного отечественного антигенного эритроцитарного шигеллезного диагностикума Флекснера 1-5, Флекснера 6 и Зонне (производства 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. Мала-

ховой (1995), соотношение уровней этих показателей; вычисляли лейкоцитарный индекс интоксикации.

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

Определение уровня цитокинов в сыворотке крови (TNF- α , 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).

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.

В работе использованы препараты производства НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург.

Реамберин 1.5% раствор – инфузионный препарат. Основным действующим веществом является соль янтарной кислоты, обеспечивающая основные фармакологические эффекты (де-зинтоксикационный, корректирует метаболический ацидоз, улучшает перфузию кислорода в ишемизированные ткани; антиоксидантное действие янтарной кислоты обеспечивается снижением уровня свободно-радикальных процессов в сыворотке крови и мембраностабилизирующим действием).

Циклоферон – таблетки по 150 мг – активное вещество N-метилглюкамин. Фармакологический эффект обусловлен способностью индуцировать α - и β -интерферон 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.

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 инфузии - 8-10 капель в минуту.

Циклоферон назначали в острый период бактериальной дизентерии, а также в случаях длительного бактериовыделения или в случае рецидива заболевания.

Результаты и их обсуждение

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. 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-е 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.

При поступлении 43,3% детей предъявляли жалобы на головную боль, у 5-ти детей в возрасте до 2-х лет отмечались судороги тонико-клонического характера, у 3-х подростков – нарушение сознания, галлюцинации, психомоторное возбуждение, объективно выявлялись менингеальные симптомы. Судорожный синдром, нарушение сознания и менингеальные симптомы расценивались как проявления ней-ротоксикоза 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 Гусарской И.Л., Тимофеевой Г.А. (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 гастро-энтероколит (у 73,8% больных).

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 $2,9 \pm 1,2$ дней при дизентерии Флекснера и в течение $1,74 \pm 0,85$ дней 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 двух суток.

При исследовании биохимических маркеров эндотоксикоза 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 раз по сравнению с нормой. При анализе взаимосвязи уровня маркеров эндогенной интоксикации и этиологии заболевания выявлены максимальные показатели в острый период болезни при дизентерии Флекснера ($19,6 \pm 2,4$ УЕ 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 свободно-радикального окисления в плазме крови и эритроцитах показала, что при среднетяжелой форме течения дизентерии повышение интенсивности свободно-радикальных процессов сопровождалось своевременным включением систем антиоксидантной защиты. При тяжелой форме заболевания интенсивная продукция активных форм кислорода происходила на фоне недостаточных механизмов антиоксидантной защиты.

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

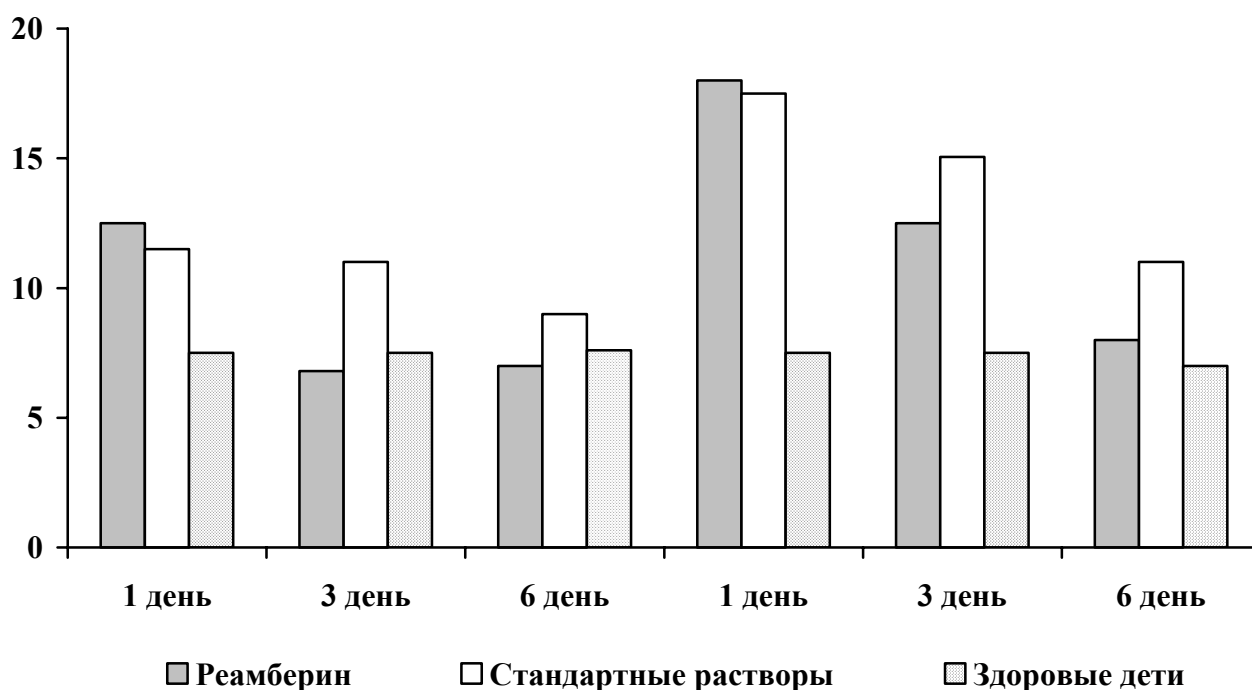
Методом случайной выборки все больные были распределены на 2 группы: опытную – 35 человек и группу сравнения – 33 ребенка. Обе группы были репрезентативны по возрасту, полу, структуре и тяжести заболевания, получали традиционную этиотропную и патогенетическую терапию, симптоматические средства.

В первой группе в качестве дезинтоксикационного раствора применяли «Реамберин 1,5% для инфузий», в группе сравнения – глюкозо-солевые растворы.

При сравнительной клинической оценке длительности интоксикацион-

ного 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 группой.

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 (рис. 1).



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 сутки заболевания), что было 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.). При тяжелом течении активация процессов СРО отмечалась уже на 30 секунде (пик хемилюминисценции составлял $17,4 \pm 2,1$ ед.) с максимальным нарастанием интенсивности к 90-120 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 свободно-радикальных процессов в эритроцитах уже к 3 дню терапии, в то время как в группе сравнения показатели хемилюминесценции оставались на высоких цифрах.

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 показателя 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.

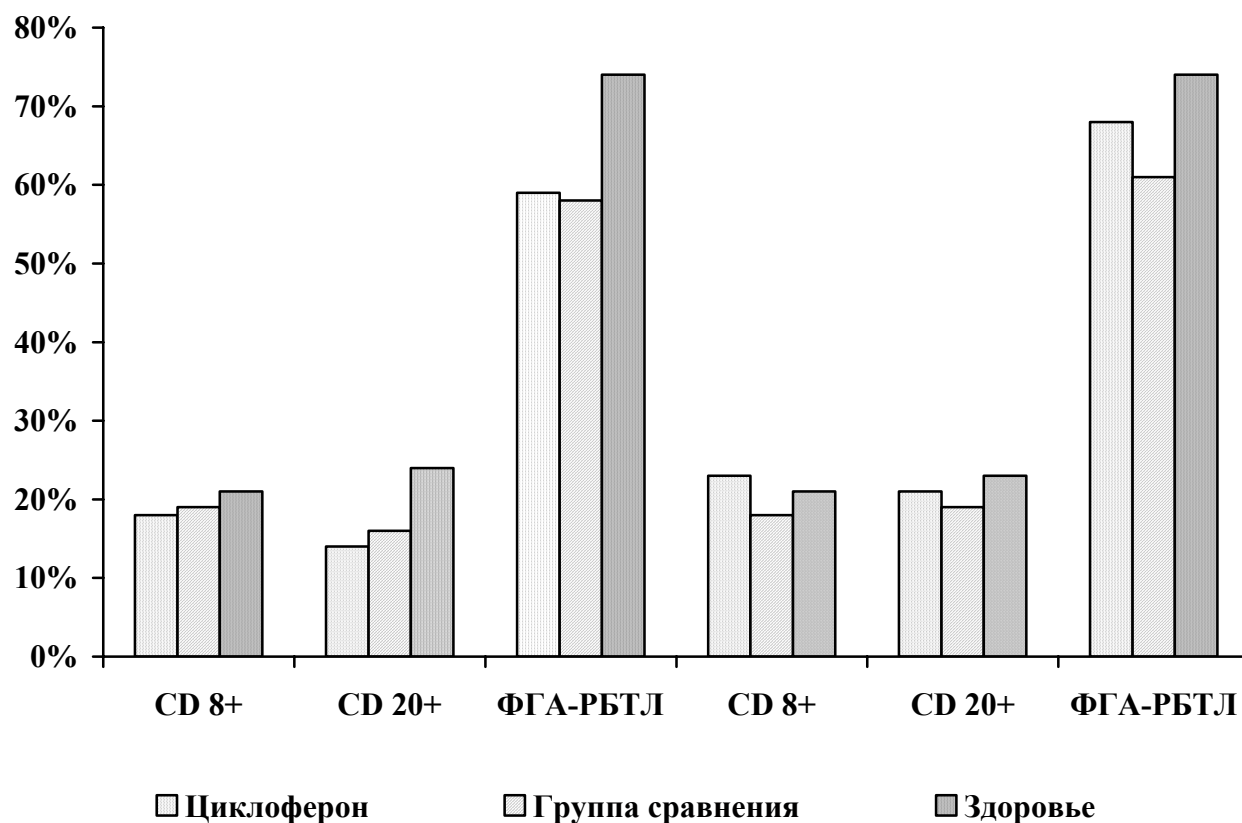
Нами использован препарат Циклоферон в таблетках у 22 детей (от 3 до 12 лет) в острый период бактериальной дизентерии. Группа сравнения была репрезентативной по полу, возрасту, срокам, форме и тяжести заболевания, проводимой базисной терапии и составила 24 ребенка. Использование препарата приводило к активации иммунного ответа: повышался уровень CD8⁺ и CD20⁺ – лимфоцитов, по сравнению с группой больных, получавших традиционную терапию (рис. 2). Происходила активация продукции специфических иммуноглобулинов класса А ($3,4 \pm 0,2$ 1/log₂ против $2,5 \pm 0,3$ 1/log₂, в группе сравнения $p < 0,05$) и неспецифических иммуноглобулинов класса М ($4,3 \pm 0,1$ 1/log₂ против $3,5 \pm 0,2$ 1/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. 2).

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, регистрировалось повторное выделение возбудителя дизентерии на 10-15 день болезни, что не сопровождалось клиническими проявлениями. После проведения курса Циклоферона у этих пациентов отмечена в 100% случаев санация организма.

Полученные данные доказывают иммуномодулирующее действие Циклоферона при инвазивных кишечных инфекциях у детей. Особую клиническую эффективность препарат оказывал на сроки санации макроорганизма от возбудителя.

Таким образом, проведенные исследования показали, что Циклоферон обладает прямым и опосредованным иммуотропным действием. Курсовое применение таблетированной формы Циклоферона является эффективным при иер-синиозной инфекции, что позволяет рекомендовать данный препарат для предупреждения развития негладкого течения заболевания.



Нами установлено, что лишь у 9.7% пролеченных больных сохранялся возбудитель, а у 90.3% больных, получавших Циклоферон, документирована санация организма от возбудителя (табл 1). Учитывая проведенные клинические исследования по оценке терапевтической эффективности таблетированной лекарственной формы Циклоферона, следует указать, что побочных эффектов во время приема и по окончании лечения не отмечено. Препарат не вызывает аллергических и токсических реакций, не оказывает нефро- и гепатотоксического воздействия. Переносимость препарата хорошая.

Таблица 1. Бактериологическое обследование больных, получавших Циклоферон в комплексной терапии кишечных инфекций

Возбудитель	Частота выявления, %	
	До лечения	После окончания
Sh.Flexner	72,7	2,5
Sh.Zonne	14,5	7,2
Salmonella	9,1	-
Всего	96,3	9,7

Рекомендовано применение таблетированной лекарственной формы Циклоферона в комплексной терапии дизентерии у детей.