УДК 615.37:616.97

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ СУЧАСНОГО КРЕМНЕЗЬОМНОГО ЕНТЕРОСОРБЕНТУ АЕРОСІЛУ ТА ІМУНОТРОПНОГО ПРЕПАРАТУ НУКЛЕЇНАТУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ГОСТРИМИ КИШКОВИМИ ІНФЕКЦІЯМИ, ЩО ВИКЛИКАНІ УМОВНО ПАТОГЕНИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ

М.О. Пересадін, Л.О. Гаврилова, О.В. Долгополова, О.А. Лисенко
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Згідно даних сучасних клініко-статистичних досліджень, в теперішній час захворюваність на гострі кишкові інфекції (ГКІ), в тому числі ті, що викликані умовно патогенними мікроорганізмами (УПМ) продовжує залишатися на досить високому рівні [14]. Оскільки при ГКІ, що викликані УПМ, патогенетична терапія є найбільш важливою [2, 12], слід приділяти суттєву увагу оптимізації саме патогенетичного лікування хворих з даною патологією. При розробці патогенетично обгрунтованих підходів до лікування ГКІ, що викликані УПМ, нашу увагу привернула можливість використання сучасного кремнезьомного ентеросорбенту аеросілу та імуноактивного препарату нуклеїнату.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР «Ефективність сорбентів та засобів природнього походження в лікуванні та медичній реабілітації хворих з патологією системи травлення та вторичними імунодефіцитними станами» (№ держреєстрації 0108U009463).

Метою роботи було оцінка ефективності комбінації сучасного кремнезьомного ентеросорбенту аеросілу та імунотропного препарату нуклеїнату в лікуванні хворих з ГКІ, що викликані УПМ.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося дві рандомізовані групи хворих з встановленим діагнозом ГКІ, викликаних УПМ: основна (34 пацієнта) та зіставлення (32 особи). Діагноз ГКІ виставлявся виходячи з характерної клінічної картини хвороби з обов'язковим підтвердженням діагнозу бактеріологічними методами, виходячи з сучасної класифікації збудників [7], при цьому були виділені наступні УПМ: Citrobacter – у 16,67% хворих, Enterobacter (переважно Enterobacter cloacae) – у 15,15% обстежених, Klebsiella – у 13,63% пацієнтів, Proteus (переважно Proteus vulgaris) – у 21,21% хворих, Hafnia – у 6,06%; у 15,15% хворих при бактеріологічному обстеженні випорожнень була виділена чиста культура Staph. aureus та 12,12% пацієнтів – Enterococcus faecalis. Пацієнти обох груп отримували загальноприйняте лікування ГКІ [12]. Крім того, хворі основної групи додатково отримували аеросіл по 200-300 мг між прийомами їжі 3 рази на добу протягом 5-7 діб поспіль та нуклеїнат по 1 капсулі 3 рази на добу протягом того ж часу.

Для реалізації мети роботи у крові хворих на ГКІ, що викликані УПМ, вивчали концентрацію С-реактивного білку (СРБ) у сироватці крові, що проводилося у звязку з сучасними даними клінічної біохімії про патогенетичну роль найбільш важливого фактору гострої фази СРБ у різноманітних патологічних процесах у організмі та суттєвого значення аналізу даного білку гострої фази запалення у клінічній практиці [1, 3, 8]. Поряд з цим досліджували наступні показники клітинної ланки імунітету, а саме вміст у периферійній крові Т- ($CD3^+$) та В-лімфоцитів ($CD22^+$), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів ($CD4^+$) та Т-супресорів/кілерів ($CD8^+$), що визначали у цитотоксичному тесті [10] із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ). У роботі використовували комерційні МКАТ класів $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD22^+$ НВЦ «МедБиоСпектр» (РФ-Москва). При цьому МКАТ класу $CD3^+$ вважали відносними до тотальної популяції Т-лімфоцитів, $CD4^+$ - до субпопуляції популяції Т-хелперів/індукторів, $CD8^+$ - до субпопуляції Т-супресорів/кілерів, $CD22^+$ - до загальної популяції В-клітин. Аналізували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення кількості лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю, тобто Th/Ts. Оцінка зсувів кількісних показників клітинної ланки імунітету здійснювалася методом «імунологічного компасу». Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ), при її постановці мікрометодом [11] з використанням в якості неспецифічного мітогену фітогемаглютиніну (ФГА). Статистичну обробку результатів здійснювали на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно– і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм. При цьому обовязково враховували основні принципи застосування статистичних методів в клінічних дослідженнях ефективності лікарських препаратів [13].

Отримані результати та їх обговорення

На момент першого обстеження, тобто до початку лікування хворі, які були під наглядом, з'являли скарги на переймоподібні болі ниючого характеру в животі, більше в лівій клубовій області, нудоту, блювоту до 3-5 разів на добу, бурчання в животі, зниження або відсутність апетиту, загальну слабкість, нездужання, ломоту у всьому тілі, підвищення температури тіла до 37,6°С і вище, головний біль, запаморочення. У всіх обстежених хворих відмічався рідкий стілець з частотою випорожнень від 5 до 12 протягом першої доби хвороби, як правило, рясний, жовтуватого або коричневого кольору, нерідко з неприємним запахом. При об'єктивному обстеженні у осіб, що знаходилися під наглядом, було встановлено наявність блідості шкірних покривів і видимих слизових оболонок, помірне пониження тургору шкіри, зниження артеріального тиску, наявність частого, лабільного пульсу зниженого, рідше слабкого наповнення і напруги, сухість губ, обкладеність язику брудним біло-сірим нальотом, помірне здуття живота, болісність по ходу кишечника при пальпації, у ряді випадків спазм сигмовидної кишки. Так, у всіх обстежених хворих обох груп відмічався чітко виражений диспептичний синдром, який характеризувався наявністю нудоти, болю та бурчання у животі, болісності при пальпації по ходу кишечника, наявністю рідкого стільця, зниженням апетиту, а також обкладеністю язика; блювання було виявлено у 82,4% випадків в основній групі та 81,3% - у групі зіставлення. Крім того, для хворих, які знаходилися під наглядом, був характерний загальнотоксичний синдром, який з'являвся у вигляді загальної слабкості, нездужання, що мали місце у всіх хворих, підвищенням температури тіла (76,5% в основній групі та 75,0% - у групі зіставлення), головним болем (82,4% та 81,3% відповідно). У зв'язку з наявністю гемодинамічних розладів, характерних для більш тяжких випадків хвороби, блідість шкірних покривів та сухість губ мали місце у 58,8% хворих основної групи та 59,4% - групи зіставлення; тахікардія виявлена в 64,7% випадків у хворих основної групи та групи зіставлення, зниження артеріального тиску (АТ) відповідно у 52,9% та 53,1% випадків, зниження тургору шкіри – 35,3% та 34,3% випадків. Частота виявлення клінічної симптоматики ГКІ в основній групі та групі зіставлення до початку проведення лікування була одноковою (P>0,05-0,1), що свідчило про однотиповість цих двох груп у клінічному відношенні.

У результаті проведених спеціальних лабораторних досліджень до початку лікування) було встановлене вірогідне зростання концентрації СРБ в сироватці крові обстежених осіб обох груп (таблиця).

Таблиця

Рівень С-реактивного білку та показники клітинного імунітету у хворих на ГКІ, що викликані УПМ, в динаміці лікування (M±m)

Імунологічні показники		Норма	Групи обстежених хворих		P
			основна (n=34)	зіставлення (n=32)	
CD3+	%	69,5±2,2	50,1±2,0** 68,8±2,0	50,9±1,8** 61,2±1,9*	>0,1 >0,1
	Г/л	1,3±0,03	0,87±0,03*** 1,26±0,03	0,88±0,01*** 1,1±0,03*	>0,1 >0,1
CD4+	%	45,5±1,3	31,4±1,4** 45,2±1,4	31,6±1,3** 38,8±1,3*	>0,1 >0,1
	Г/л	0,86±0,02	0,54±0,03** 0,85±0,03	0,55±0,02** 0,69±0,02*	>0,1 >0,1
CD8+	%	22,5±0,8	21,1±0,8 22,3±0,6	21,0±0,7 22,0±0,5	>0,05 >0,1
	Г/л	0,42±0,02	0,37±0,01* 0,42±0,02	0,37±0,02* 0,38±0,03	>0,1 >0,1
CD4/CD8		2,02±0,02	1,49±0,03 2,03±0,03	1,50±0,02 1,76±0,03	>0,1 >0,1
CD22+	%	21,6±0,9	19,3±0,8* 21,2±0,4	19,8±0,7* 20,4±0,5	>0,1 >0,1
	Г/л	0,41±0,01	0,34±0,01* 0,39±0,02	0,35±0,03* 0,38±0,01	>0,1 >0,1
РБТЛ	%	65,5±2,5	44,6±1,7*** 64,9±2,3	45,1±1,8*** 55,6±1,9	>0,1 >0,1

Примітка: в табл. 1 ймовірність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; у стовпчику P – ймовірність різниці між показниками в основній та групі зіставлення; у числівнику – показники до початку лікування, у знаменнику – після його завершення.

Так, у пацієнтів основної групи вміст СРБ у сироватці крові до початку лікування складав в середньому (12,6±0,03) мг/мл, що перевищувало значення норми (5,1±0,01) мг/мл) у середньому в 2,47 рази (P<0,001), у осіб групи зіставлення - (12,4±0,02) мг/мл, тобто в середньому в 2,43 рази (P<0,001). При проведенні імунологічного дослідження до початку лікування було встановлено, що у хворих з ГКІ, що

викликані УПМ, мають місце порушення з боку показників клітинної ланки імунітету, що характеризувались наявністю Т-лімфопенії різного ступеня вираженості та дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який переважно полягав у зменшенні числа CD4+-клітин на фоні помірного зниження числа Т-супресорів/кілерів (CD8+-лімфоцити), а вміст у крові В-клітин (CD22+) у більшості випадків мав лише незначну тенденцію до зниження.

При зіставленні клінічних показників у хворих обох груп у динаміці лікування було встановлено, що у пацієнтів основної групи відмічалося скорочення відносно групи зіставлення (що одержувала тільки загальноприйняте лікування) тривалості збереження синдрома інфекційного токсикозу в середньому на 1,8±0,2 днів (P<0,05), тривалості діарейного синдрому та наявності болю або тяжкості в животі – на 1,9±0,3 дні (P<0,05), тривалості післяінфекційної астенії – на 3,6±0,15 днів (P<0,05). В цілому частота збереження залишкових явищ перенесеної ГКІ у хворих, які одержували аеросил та нуклеїнат, скорочувалася в середньому в 2,7±0,2 рази (P<0,05). При повторному біохімічному обстеженні було встановлено, що у хворих основної групи спостерігалася також чітко виражена позитивна динаміка з боку рівня СРБ, причому в ході лікування його рівень у сироватці крові знизився до (5,5±0,03) мл/г, в той час як у осіб групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування - лише до (8,5±0,03) мл/г, що перевищувало референтний показник норми в середньому в 1,69 рази (P<0,01). При проведенні імунологічного дослідження на момент завершення лікування було встановлено, що в основній групі хворих з ГКІ, що викликані УПМ, ліквідувалася Т-лімфопенія та дисбаланс субпопуляційного стану Т-лімфоцитів, підвищився рівень Т-хелперів (CD4+), що обумовило нормалізацію імунорегуляторного індексу CD4/CD8, нормалізувався також показник РБТЛ, що свідчило про відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів (таблиця). В групі зіставлення була також відмічена деяка позитивна динаміка проаналізованих імунологічних показників, які характеризують стан клітинної ланки імунітету. Однак ступінь позитивних змін з боку імунного статусу в обстежених хворих групи зіставлення була суттєво меншою, ніж у пацієнтів основної групи. Тому після завершення лікування у хворих групи зіставлення зберігалися вірогідні розбіжності низки вивчених показників клітинного імунітету стосовно як норми, так і відповідних показників у основній групі.

Таким чином, одержані нами дані дозволяють вважати, що застосування комбінації сучасного кремнезьомного ентеросорбенту аеросилу та імунотропного препарату нуклеїнату в комплексному лікуванні хворих з ГКІ, що викликані УПМ, має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою терапією, оскільки позитивно впливає на клінічні показники та в цілому сприяє прискоренню одужання, а в патогенетичному плані - сприяє нормалізації показників клітинної ланки імунітету.

Висновки

1. Клінічна картина ГКІ, що викликані УПМ, у хворих, які знаходилися під наглядом, була типовою та характеризувалася наявністю синдромів загального інфекційного токсикозу, діарейним та больовим симптомокомплексами.

2. У хворих на ГКІ, що викликані УПМ, було встановлене вірогідне зростання концентрації СРБ у сироватці крові – у хворих основної групи у середньому в 2,47 рази, у пацієнтів групи зіставлення - в середньому в 2,43 рази стосовно норми.

3. До початку проведення лікування у хворих на ГКІ, що викликані УПМ, виявлені суттєві зсуви з боку клітинних показників імунітету, як кількісного, так і функціонального характеру, які характеризувалися Т-лімфопенією, що полягало у зниженні рівня CD3+клітин, а також дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також суттєвим зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ.

4. Застосування комбінації сучасного кремнезьомного ентеросорбенту аеросилу та імунотропного препарату нуклеїнату оказує позитивний вплив на клінічні показники у хворих на ГКІ, що викликані УПМ та сприяє нормалізації рівня С-РБ та показників клітинної ланки імунітету.

5. При проведенні лише загальноприйнятого лікування хворих на ГКІ, які викликані УПМ, була відмічена деяка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак в цілому не відбулося відновлення імунологічного гомеостазу.

6. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним застосування комбінації сучасного кремнезьомного ентеросорбенту аеросилу та імунотропного препарату нуклеїнату в комплексній терапії хворих на ГКІ, що викликані УПЗ.

Література

1. *Белки острой фазы воспаления и маркеры эндотоксинемии, их прогностическая значемость в клинической практике / Т.Г. Кондранина, В.С. Горин, Е.В. Григорьев [и др.] // Российский весник акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 26-30.*
2. *Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика / Б.П. Богомолов. – М.: изд-во Ньюдиамед, 2007. - С. 137-186.*
3. *Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений / В.В. Вельков // Лаборат. диагностика. – 2007. - № 4. – С. 53-68.*
4. *Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология. – 1985. – № 1. – С. 76 - 78.*
5. *Медицинская химия и медицинское применение диоксида кремния / Под ред. А.А. Чуйко. – Киев: Наукова думка, 2003. – 416 с.*
6. *Нуклеінат. Інструкція до клінічного застосування / Затверджена Наказом МОЗ України № 573 від 18.08.2006 р.*
7. *Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. / Под ред. Дж. Хоулта, П.Крига, П. Снита [и др.]; пер. с англ. - М.: Мир, 1997. - Т. 1. – 432 с.; Т. 2. - 368 с.*
8. *Титов В.Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах / В.Н. Титов // Лабораторное дело. – 2004. – № 6. – С. 3-9.*
9. *Титов В.Н. С-реактивный белок – тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 2. – С. 3-14.*
10. *Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. – 1989. – № 6. – С. 71 – 72.*
11. *Фролов В.М. Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, С.Е. Казакова // Клиническая лаборат. диагностика. – 1994. – № 1. – С. 10 - 13.*
12. *Шахмарданов М.З. Приоритетные направления в терапии острых кишечных инфекций / М.З. Шахмарданов, В.В. Никифоров, М.В. Зуева // Гастроэнтерология. Consilium medicum. – 2009. - № 1. – С. 86 – 88.*
13. *Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.*
14. *Ющук Н.Д. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение / Н.Д. Ющук, Л.Е. Бродов. – М.: Медицина, 2001. – 304 с.*

Резюме

Пересадін М.О., Гаврилова Л.О., Долгополова О.В., Лисенко О.А. *Ефективність комбінації сучасного кремнезьомного ентеросорбенту аеросілу та імунотропного препарату нуклеїнату в лікуванні хворих з гострими кишковими інфекціями, що викликані умовно патогеними мікроорганізмами.*

Вивчений вплив комбінації сучасного кремнезьомного ентеросорбенту аеросілу та імунотропного препарату нуклеїнату на рівень С-реактивного білку та показники клітинної ланки імунітету у хворих з гострими кишковими інфекціями (ГКІ), викликаними умовно патогеними мікроорганізмами (УПМ). Встановлено, що застосування комбінації сучасного кремнезьомного ентеросорбенту аеросілу та імунотропного препарату нуклеїнату в патогенетичному плані сприяє нормалізації рівня С-реактивного білку та показників клітинної ланки імунітету, а в клінічному - прискоренню одужання хворих з ГКІ, викликаними УПМ.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, умовно патогенні мікроорганізми, С-реактивний білок, клітинна ланка імунітету, аеросіл, нуклеїнат, лікування.

Резюме

Пересадин Н.А., Гаврилова Л.О., Долгополова О.В., Лисенко О.А. *Эффективность комбинации современного кремнеземного энтеросорбента аэросила и иммунотропного препарата нуклеината в лечении больных с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно патогенными микроорганизмами.*

Изучено влияние комбинации современного кремнеземного энтеросорбента аэросила и иммунотропного препарата нуклеината на уровень С-реактивного белка м показатели клеточного звена иммунитета у больных с острыми кишечными инфекциями (ОКИ), вызванными условно патогенными микроорганизмами (УПМ). Установлено, что применение комбинации современного кремнеземного энтеросорбента аэросила и иммунотропного препарата нуклеината в патогенетическом плане способствует нормализацию на уровня С-реактивного белка и показателей клеточного звена иммунитета, а в клиническом - ускорение выздоровления больных с ГКИ, вызванными УПМ.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, условно патогенные микроорганизмы, С-реактивный белок, клеточное звено иммунитета, аэросил, нуклеинат, лечение.

Summary

Peresadin N.A., Gavrilova L.O., Dolgopolova O.V., Lysenko O.A. *Effectivity combination of modern silicon enterosorvent aerosil and immunotropic preparation nucleinat at patients with acute intestinal infection, caused of conditionally pathogen.*

Influence of combination of modern silicon enterosorvent aerosil and immunotropic preparation nucleinat on the level of C-reactive albumen and immunity cellular link indexes of patients with acute intestinal infection (AII), caused of conditionally pathogen (CP) was studied. It was set that combination of modern silicon enterosorvent aerosil and immunotropic preparation nucleinat application pathogenetically was instrumental level of C-reactive albumen and immunity cellular link indexes normalization and clinically – convalescence acceleration of patients with AII caused of CP.

Key words: acute intestinal infection, conditionally pathogen, C-reactive albumen immunity cellular link, aerosil, nucleinat, treatment.

Рцензент: д.мед.н., проф. В.О. Терьошин