

Биоценоз-сберегающая терапия кишечных инфекций у детей

Профессор А.А. Новокшенов, академик РАМН, профессор В.Ф. Учайкин,
Н.В. Соколова, О.Н. Тихонова, О.Ю. Портных.

РГМУ

При инфекционном процессе, в том числе при кишечных инфекциях, иммунная система подвергается постоянно меняющимся воздействиям разнообразных микробных продуктов, особенно факторов патогенности. Установлено, что уже в начальном периоде острых кишечных инфекций (ОКИ) в иммунной системе детей имеют место изменения, мало зависящие от природы этиологического фактора инфекции. В частности, зарегистрировано угнетение Т-хелперного звена, снижение активности фагоцитов, продукции sIgA на поверхности слизистой кишечника. Выявлены коррелятивные связи указанных нарушений иммунитета с тяжестью, течением и исходом заболевания, проводимой этиотропной терапией, а также состоянием микробиоценоза кишечника [1-3].

Традиционная этиотропная (антибактериальная, противогрибковая, антипротозойная, противовирусная) терапия кишечных инфекций усугубляет дисбиотические нарушения в кишечнике и, как правило, оказывает дополнительное иммунодепрессивное действие. Нарушение иммунных механизмов защиты слизистой кишечника, по-видимому, лежит в основе замедленного клиренса, а иногда и продолжительного носительства возбудителей инфекции, отсутствия восстановления нормального состава микрофлоры кишечника, формирования хронического дисбиоза, часто с активацией условных патогенов, таких как клебсиелла, кандиды и другие [4-9].

Из отмеченного выше очевидна актуальность поиска новых методов лечения кишечных инфекций с целью повышения эффективности элиминации возбудителя инфекции, предотвращения носительства, отмены нежелательных побочных эффектов на иммунную систему. В данной работе мы сообщаем о значительных достижениях в решении указанных проблем при лечении ОКИ бактериальной и вирусной этиологии путем активации местного иммунитета слизистой кишечника с помощью препарата «Гепон».

Иммуномодулятор последнего поколения - препарат Гепон представляет новый класс иммунорегуляторных пептидов, синтетических гомологов шарнирной области эзрина - белка, участвующего в передаче сигналов в клетках человека. В основе иммуномодулирующего действия Гепона лежит **индукция интерферонов и цитокинов**, активация моноцитов и нейтрофилов, усиление продукции антител, специфичных в отношении возбудителей различных инфекций. Наряду с общим иммуномодулирующим влиянием, Гепон обладает выраженным противовоспалительным и противовирусным действием, а также эффективно индуцирует регенераторные процессы. Важной особенностью Гепона является активация местного иммунитета слизистых и эпителиальных оболочек.

В данном исследовании под нашим наблюдением находилось 100 больных ОКИ различной этиологии в возрасте 2-14 лет со среднетяжелыми формами заболевания. Изучали клиническую и санитирующую эффективность Гепона при бактериальных и вирусных ОКИ, а также влияние препарата на микробиоценоз кишечника. ОКИ бактериальной этиологии (шигеллез, сальмонеллез, клебсиеллез и др.) была доказана у 50 больных, у других 50 больных имела место ОКИ ротавирусной этиологии.

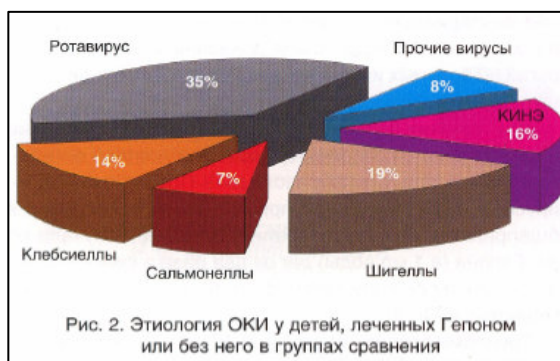
При лечении больных ОКИ бактериальной этиологии Гепон назначался дополнительно к этиотропной антибактериальной терапии (фуразолидон). При лечении ротавирусной инфекции Гепон применялся в дополнение к общепринятой базисной терапии. Больные получали по 1 мг Гепона (в 1 мл воды) *per os* два раза в сутки в течение 3-5 дней при вирусной инфекции, 5-7 дней - при бактериальной ОКИ.

Группами сравнения служили 20 детей с бактериальной ОКИ и 20 детей с ротавирусной ОКИ, аналогичные по возрасту, этиологии ОКИ, тяжести заболевания, типу диареи («инвазивный», «осмотический») и уровню поражения ЖКТ (энтерит, колит, энтероколит). Больные в группах сравнения не получали Гепон или какие-либо другие иммуномодуляторы, пробиотики, энтеросорбенты.

Дети поступали в стационар в первые два-три дня от начала заболевания в состоянии средней тяжести или ближе к тяжелому. В большинстве случаев заболевание протекало по типу энтерита или гастроэнтерита (58%), реже - топическим диагнозом был энтероколит (24%), колит (12%) или гастроэнтероколит (6%) (рис. 1).



Этиологический диагноз на основании клинико-эпидемиологических данных и с учетом результатов лабораторных исследований: бактериологического, серологического, ПЦР-диагностики на обнаружение генома бактерий или вирусов, реакции латекс-агломинации на наличие антигена ротавируса в фекалиях и исследования испражнений на дисбактериоз кишечника. Совокупность исследований позволила верифицировать этиологическую природу ОКИ в 84% случаев, в том числе - шигеллез Зонне и Флекснера у 19%, сальмонеллез - у 7%, клебсиеллез - у 14%, ротавирусная инфекция - у 35%, ОКИ, вызванные астро-, калици- и другими вирусами - у 8% (рис. 2). Лишь у 16% больных этиологию ОКИ расшифровать не удалось.



ОКИ бактериальной этиологии

При ОКИ бактериальной этиологии **положительная динамика клинических симптомов ОКИ имела место у 90% больных** уже в первые 2-3 дня лечения Гепоном в сочетании с фуразолидоном, по сравнению с 60% больных, получавших только фуразолидон в группе сравнения. На 3-й день лечения Гепоном у 63% больных полностью исчезли симптомы инфекционного токсикоза (интоксикация, токсикоз с эксикозом, лихорадка и др.) и в 40% случаев наступило полное клиническое выздоровление с нормализацией частоты и характера стула. В группе сравнения на 3-й день лечения фуразолидоном симптомы токсикоза исчезли лишь у 30%, а клиническое выздоровление наступило только в 20% случаев.

Клиническое выздоровление от бактериальной ОКИ по окончании 5-дневного курса лечения происходило у 80% больных, получавших Гепон в сочетании с фуразолидоном, по сравнению с 45% больных, получавших только фуразолидон. Полная элиминация возбудителя ОКИ (этиологическое выздоровление) имела место в 71,4% случаев лечения Гепоном в сочетании с фуразолидоном по сравнению с 46,6% случаев при лечении фуразолидоном без Гепона. На 7-й день лечения Гепоном нормализация стула наступила практически у всех (93%) больных, в то время как при терапии фуразолидоном без Гепона у 25% больных сохранялся патологический стул с примесями (слизь, зелень, непереваренные комочки).

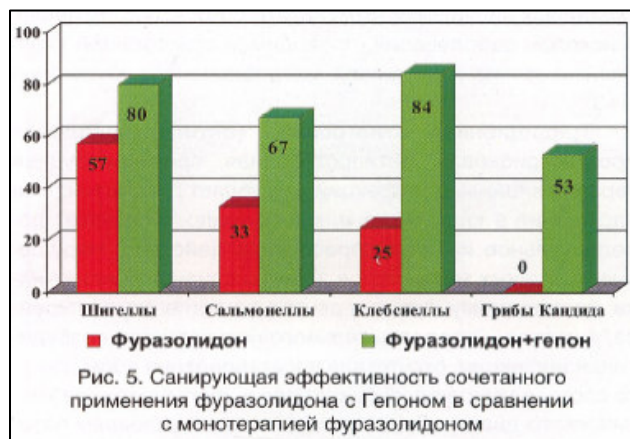
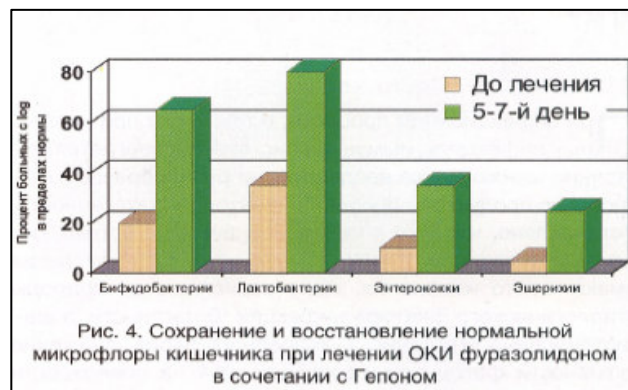
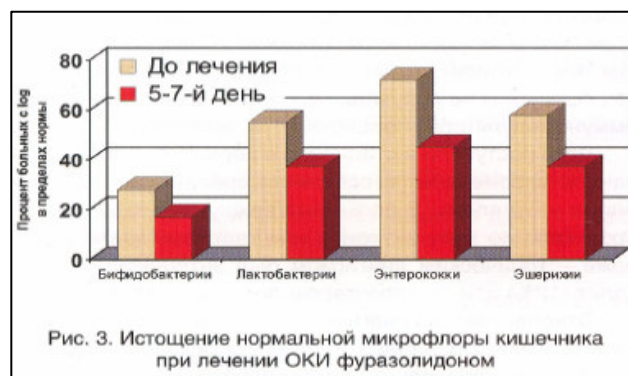
зелень, непереваренные комочки).

Включение Гепона в комплексную терапию ОКИ бактериальной этиологии достоверно **укорачивало продолжительность симптомов инфекционного токсикоза** (вялость, сниженный аппетит, лихорадка и др.) и диарейного синдрома (табл. 1). Так, средняя продолжительность всех клинических проявлений инфекционного токсикоза при дополнительном включении в комплексную терапию Гепона сократилась с 4,15±0,19 дня до 3,57±0,18 дня (p<0,05) и диарейного синдрома - с 6,35±0,36 дня до 4,35±0,25 дня (p<0,05). Различия в средней продолжительности сниженного аппетита, рвоты и болевого синдрома оказались статистически недостоверными (p>0,05).

Симптомы	Группы больных и средняя продолжительность (в днях) от начала лечения		
	Группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=30)	p
Инфекционный токсикоз:	4.15±0.19	3.57±0.18	<0.05
-вялость	2.85±0.21	2.23±0.10	<0.05
-сниженный аппетит	3.55±0.19	2.23±0.10	>0.05
-лихорадка	2.75±0.25	2.30±0.18	<0.05
Рвота	1.20±0.14	2.10±0.13	>0.05
Боли в животе	2.30±0.22	2.10±1.25	>0.05
Диарейный синдром	6.35±0.36	4.35±0.36	<0.05

При изучении количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у больных бактериальной ОКИ установлено, что до начала лечения у 80% больных имели место дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника. Количество бифидобактерий снижалось до 10^6 - 10^2 КОЕ/гр вплоть до их полного отсутствия в испражнениях у 70% больных, лактобактерий - менее 10^6 КОЕ/гр. у 54% больных, энтерококков - у 43% детей. Количество *E. coli* превышало нормальное их содержание в кале (10^6 - 10^7 КОЕ/гр.) у 60% больных, в том числе - лактозонегативных в 30% случаев, а гемолитических у 20% детей. У 37% больных в высоких концентрациях (10^8 - 10^{10} КОЕ/гр.) высевались представители условно патогенной микрофлоры (клебсиеллы пневмония, энтеробактер) и грибы рода *Candida*.

На 5-7 день лечения в группе больных, получавших фуразолидон, дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника прогрессировали. Количество больных с нормальным содержанием бифидобактерий уменьшилось с 47% до 13%, лактобактерий - с 60% до 40%, энтерококков с 47% до 13% случаев (рис. 3). Напротив, при сочетанном применении иммуномодулятора Гепон с фуразолидоном происходило достоверное повышение логарифма концентрации бифидо-, лактобактерий и энтерококков, в меньшей степени - эшерихий коли (рис. 4). Исходное содержание грибов *Candida* составляло 10^4 - 10^6 , под влиянием Гепона количество кандид значительно снижалось, вплоть до их полной элиминации. После лечения Гепоном количество больных с нормальным логарифмом концентрации бифидобактерий увеличилось с 20 до 55%, лактобактерий - с 35 до 80% случаев.



эффективность в отношении шигелл возросла до 80%, сальмонелл - до 67%, клебсиелл пневмония - до 84%, грибов рода кандиды с 0 до 53% (рис. 5).

Таким образом, при ОКИ бактериальной этиологии у детей **Гепон способствует быстрой элиминации возбудителей инфекции** и купированию воспалительного процесса в кишечнике и, соответственно, симптомов инфекционного токсикоза (интоксикации) и диарейного синдрома. В основе такого лечебного действия препарата - активация местного клеточного звена иммунитета, ассоциированного со слизистой желудочно-кишечного тракта. Применение Гепона существенно повышает клиническую и санирующую эффективность антибактериальной терапии, сокращает продолжительность острого периода заболевания и способствует быстрому выздоровлению. Очень важно, что Гепон оказывает нормализующее влияние на количественный и качественный состав микрофлоры кишечника, предотвращая неблагоприятный эффект антибактериальной терапии на нормофлору кишечника.

Сравнительная оценка санирующей эффективности двух схем лечения показала, что при этиотропной терапии фуразолидоном повторный высев шигелл Зонне и Флекснера имел место у 42,8% больных, сальмонелл - у 66,7%. Санирующая эффективность фуразолидона в отношении шигелл составила 57,2%, сальмонелл - 33,3%. Клебсиеллы пневмонии и энтеробактер практически были не чувствительны к фуразолидону, на фоне лечения эти бактерии высевались в высоких концентрациях в 75% случаев (санирующая эффективность 25%). При лечении бактериальных ОКИ по схеме «фуразолидон + Гепон» санирующая

ОКИ вирусной этиологии

При ротавирусной инфекции, дополнительное назначение к базисной терапии иммуномодулятора «Гепон» способствовало достоверному сокращению продолжительности острого периода заболевания и ускоренной санации организма от ротавируса. Так, уже на 2-й день лечения Гепоном в большинстве

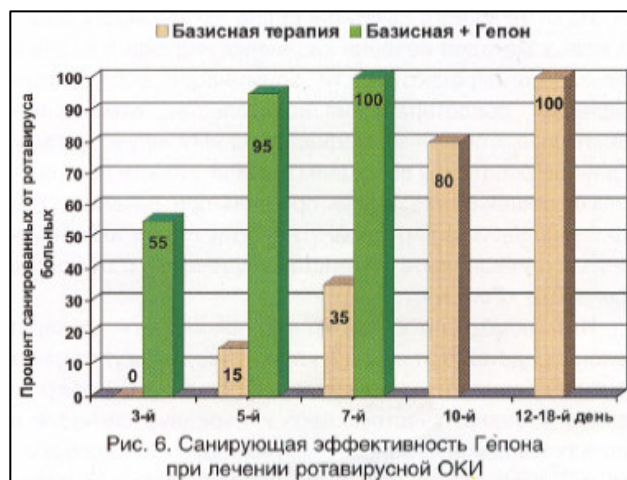
Симптомы	Группы больных и средняя продолжительность (в днях)		
	Группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=30)	p
Токсикоз	2.60±0.08	3.45±0.12	<0.001
Вялость	2.25±0.08	2.51±0.18	>0.05
Сниженный аппетит	2.10±0.09	2.50±0.18	>0.05
Рвота	1.15±0.06	1.98±0.06	<0.05
Боли в животе, метеоризм	2.70±0.09	3.25±0.12	<0.001
Лихорадка	2.05±0.08	2.72±0.12	<0.05
Диарейный синдром	2.30±0.12	4.21±0.18	<0.001

случаев исчезает вялость (75%), сниженный аппетит (80%), лихорадка (75%), а у 60% больных полностью исчезают все симптомы инфекционного токсикоза и наступает клиническое выздоровление с нормализацией стула (табл. 2). В то же время в группе сравнения симптомы токсикоза на 2-й день полностью исчезли лишь в 15% случаев, на 3-й день - в 60% и только на 5-й день - у всех больных

Средняя продолжительность болевого синдрома и явлений метеоризма при лечении Гепоном сократилась с 3,25±0,12 дня до 2,7±0,09 дня и диарейного синдрома - с 4,21±0,18 дня до 2,3±0,12 дня (p<0,001).

В группе больных, получавших только базисную терапию, несмотря на клиническое выздоровление санация организма от ротавируса на 5-й день болезни имела место только в 15%, а выделение ротавируса с фекалиями в 20% случаев продолжалось вплоть до 10-18 дня от начала заболевания. В группе больных, получавших Гепон, уже на 3-й день лечения в 55% случаев, а на 5-й - практически у всех больных (95%) наступила полная и стойкая санация от ротавируса (рис. 6).

Таким образом, дополнительное включение иммуномодулятора «Гепон» в базисную терапию среднетяжелых форм ОКИ бактериальной этиологии «инвазивного» типа способствует ускоренной нормализации количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, повышению санирующей эффективности этиотропной терапии, более быстрому исчезновению симптомов интоксикации, лихорадки и диарейного синдрома и достоверному сокращению острого периода заболевания. Применение Гепона при лечении ОКИ вирусной этиологии «осмотического» типа приводит к быстрейшему клиническому выздоровлению и санации от возбудителя инфекции.



При бактериальной ОКИ Гепон назначается 5-7-дневным курсом, а при ОКИ вирусной этиологии - 3-5 дневным курсом по 1 мг per os 2 раза в день в виде 0,1% раствора. Гепон хорошо переносится больными, удобен в использовании, особенно при наличии частой рвоты. Побочных явлений и аллергических реакций при использовании препарата не выявлено.

Результаты данной работы позволяют рекомендовать внедрение иммуномодулятора «Гепон» в клиническую педиатрическую практику:

- для лечения среднетяжелых и тяжелых форм ОКИ у детей с целью интенсификации антибактериальной этиотропной терапии и ускоренной нормализации нарушенного микробиоценоза кишечника (биоценоз-сберегающая антибактериальная терапия);
- как эффективное средство лечения ОКИ вирусной этиологии, направленное на быстрейшую элиминацию вируса из организма;
- как эффективное средство профилактики ОКИ вирусной этиологии в очагах инфекции;
- при дисбактериозах кишечника различной этиологии - для нормализации количественного и качественного состава микрофлоры и ускоренной элиминации из кишечника представителей условно-патогенной микрофлоры.

Литература

1. Пшенисова А.С. Характеристика иммунного статуса при эшерихиозной инфекции у детей /А.С. Пшенисова, Р.А. Дарджания //Мат. Второго конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». М., 2003. -С. 161-162
2. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста /Н.П. Куприна и др. //Мат. Второго конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». М., 2003 - С. 101.
3. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии /О.В. Тихомирова и др. //Детские инфекции. -2003, №3. -С. 7-10.
4. Савицкая К.И. Нарушения микроэкологии желудочно-кишечного тракта и хронические болезни кишечника. //Terra medica. М., 2/98 - С. 13-15
5. Современные подходы к лечению ОКИ у детей /В.Ф. Учайкин и др. //Педиатрия. -1996. -№3. -С. 49-54
6. Применение иммунокорректирующих препаратов у новорожденных детей, больных салмонеллезом /О.С. Махмудов и др. //Сб.науч. трудов «Вопросы терапии инфекционных болезней у детей». М. - 1990. -С. 93-96
7. Пробиотики в комплексной терапии кишечных инфекций у детей /В.Ф. Учайкин и др. //Биопрепараты. М. -2001, №1. - С. 2-4.
8. Копанев Ю.А. Эффективность и безопасность использования комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП) для коррекции дисбактериозов кишечника и лечения острых кишечных инфекций у детей /Ю.А. Копанев, АЛ. Соколов, Л.Г. Кузь-менко//Сб. научных трудов «Проблемы инфекционных болезней (клиника, диагностика, лечение)». Часть 2. М. -2000. -С. 149-154
9. Бехтерева М.К. Иммуномодулирующая терапия у детей с иерсиниозной инфекцией /М.К. Бехтерева, О.В. Тихомирова, Г.Ф. Железникова //Детские инфекции. - 2003. -№2.-С. 40-43.