

Энтеросорбент-фильтрум в лечении острой дизентерии Флекснера

О.В. Ватутина, С.В. Бурова, Л.В. Соколова, В.И. Лучшев

*Кафедра инфекционных болезней, тропической медицины
и эпидемиологии РГМУ*

Шигеллез (дизентерия) занимает существенное место в структуре заболеваемости острыми кишечными инфекциями, которые по своей распространенности уступают лишь острым респираторным вирусным инфекциям. Ежегодно в мире регистрируется около 140 млн. случаев дизентерии; в России по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора регистрируется около 100 тыс. случаев дизентерии в год (заболеваемость у взрослых составляет 55,9 случая на 100 тыс. населения, у детей — 159,1).

Несмотря на разнообразие возбудителей шигеллез, наибольшее эпидемиологическое значение для большинства стран мира имеет *Shigella flexneri*. Хотя шигеллы Флекснера распространены повсеместно (антропонозная инфекция), наиболее высокая заболеваемость регистрируется в странах и регионах с плохими санитарными условиями жизни и высокой плотностью населения — эти факторы существенно облегчают передачу возбудителя.

В нашей стране с 1990-х годов получил повсеместное распространение шигеллез Флекснера, отличающийся более тяжелым течением, развитием осложнений с возможным летальным исходом. Рост заболеваемости и изменение клинической картины шигеллезом связывают с изменением социальных и эпидемиологических условий. Снижение жизненного уровня значительной части населения, увеличение распространенности социально-обусловленных болезней — алкоголизма и наркомании, отсутствие должного медицинского

контроля и реабилитационных мероприятий в отношении малоимущих слоев населения и лиц с различной хронической патологией, стали факторами, отягощающими клинические проявления болезни. Больные с хроническими заболеваниями, алкоголизмом, люди пожилого возраста рассматриваются как пациенты с вторичным иммунодефицитом, на фоне которого шигеллез протекает в более тяжелой форме.

По-прежнему актуальным остается поиск новых, более эффективных лекарственных препаратов для применения в качестве этиопатогенетической терапии при острой дизентерии, которые при этом оказывали бы минимальное угнетающее воздействие на нормальную микрофлору кишечника. Одним из основных синдромов при острой дизентерии является **интоксикационный синдром**. Длительность и выраженность интоксикации находятся в прямой зависимости от циркуляции во внутренних средах эндотоксина — **липополисахарида (ЛПС)**, который является облигатным компонентом наружной клеточной мембраны грамотрицательных бактерий. При дизентерии концентрация в крови ЛПС (специфического О-антигена *Sh. flexneri*, являющегося фактором патогенности шигелл) бывает максимальной в разгар болезни, обуславливая тяжесть заболевания. В связи с этим особое место в лечении больных острой дизентерией занимает **метод энтеросорбции**, основанный на связывании и выведении из желудочно-кишечного тракта патогенных веществ, над-

молекулярных структур и клеток. Все вышеизложенное определило цель и задачи данного исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования заключалась в усовершенствовании этиопатогенетической терапии шигеллеза Флекснера с использованием отечественного препарата — энтеросорбента фильтрум.

Задачи исследования:

- оценить терапевтическую эффективность фильтрума у больных шигеллезом Флекснера;
- определить особенности циркуляции О-антигена *Sh. flexneri* в динамике заболевания в зависимости от проводимой терапии;
- оценить динамику и напряженность гуморального иммунного ответа к О-антигену шигелл у больных острой дизентерией в зависимости от терапии.

Фильтрум является полимером растительного происхождения (медицинский лигнин) и обладает уникальными сорбционными свойствами, позволяющими избирательно связывать токсины и патогенные микроорганизмы в кишечнике. Специальная обработка и особая технология таблетирования позволяют сохранить сорбционные свойства препарата в течение 3 лет.

Эффективность фильтрума выше, чем у других препаратов этой группы, таких как активированный уголь и полифепан. Фильтрум способен связывать и выводить из организма эндо- и экзотоксины, фиксировать на своей поверхности находящиеся в просвете кишечника микроорганизмы (в том числе и шигеллы), препятствуя их поступлению в эпителиоциты. Фильтрум не травмирует слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, практически не изменяет состав нормальной микрофлоры кишечника, но адсорбирует образующиеся в норме токсические продукты (фенолы, ароматические аминокислоты и др.).

Фильтрум не имеет противопоказаний к назначению и совместим с любыми лекарственными препаратами. Поскольку фильтрум обладает способностью к неспецифической сорбции ферментов и лекарств, между приемом фильтрума и других препаратов необходим интервал 1,5–2 ч.

Материал и методы

Нами проводилось обследование пациентов, находившихся на стационарном лечении в кишечных отделениях инфекционной клинической больницы № 3 г. Москвы в 2000–2004 годах. Изучение клинической картины, лабораторных показателей и эффективности комплексной терапии осуществлено у 180 больных острой дизентерией Флекснера в возрасте 15–70 лет.

Диагноз был подтвержден данными бактериологических, серологических и инструментальных методов обследования. Тяжесть течения острой дизентерии оценивалась на основании выраженности интоксикационного и колитического синдромов. Интоксикационный синдром характеризовался повышением температуры тела, слабостью, вялостью, анорексией; колитический синдром — диареей, болями в животе, болезненностью при пальпации, наличием крови (гемоколит) и слизи в стуле.

Больные острой дизентерией Флекснера были разделены на две группы. В **контрольной группе** (n = 120) назначали традиционную терапию: 36 пациентов с легким течением острой дизентерии перорально получали в течение 5 дней фуразолидон по 0,1 г 4 раза в сутки, а 84 пациента со среднетяжелым и тяжелым течением болезни — ципрофлоксацин по 0,5 г 2 раза в сутки. В **основной группе** (n = 60) пациенты помимо традиционной терапии (30 больных — ципрофлоксацин, 30 — фуразолидон) принимали фильтрум по 0,8 г 4 раза в сутки, продолжительность курса лечения также составляла 5 дней. Группы были сопоставимы по воз-

Результаты исследований

Таблица 1. Продолжительность основных клинических симптомов (дни) у больных острой дизентерией в зависимости от проводимой терапии

Терапия	n	Лихорадка	Жидкий стул	Слизь в стуле	Гемоколит	Боли в животе	Болезненность при пальпации	Вялость, анорексия
Фуразолидон	36	3,3 ± 0,5	5,5 ± 0,6	4,9 ± 0,5	2,2 ± 0,6	3,2 ± 0,4	4,2 ± 0,5	3,8 ± 0,4
Фуразолидон + + фильтрум	30	1,4 ± 0,2*	3,0 ± 0,2*	2,6 ± 0,2*	1,6 ± 0,4	1,9 ± 0,3*	3,0 ± 0,3**	2,2 ± 0,2*
Ципрофлоксацин	84	4,3 ± 0,7	6,7 ± 0,7	5,4 ± 0,4	3,2 ± 0,7	4,4 ± 0,3	5,3 ± 0,2	5,2 ± 0,5
Ципрофлоксацин + + фильтрум	30	1,6 ± 0,2*	3,5 ± 0,4*	3,0 ± 0,6*	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,2*	3,5 ± 0,1*	2,8 ± 0,3*

Примечание. Различия между группами достоверны: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$.

расту, тяжести течения и срокам от начала заболевания.

Эффективность терапии оценивали по выраженности и длительности интоксикационного и колитического синдромов в основной и контрольной группе. Также исследовали уровни специфического ЛПС О-антигена *Sh. flexneri* и антител к нему в сыворотке крови до и после лечения.

Содержание специфического ЛПС О-антигена *Sh. flexneri* и антител к нему в сыворотке крови определялось методом иммуноферментного анализа с использованием гипериммунной диагностической стандартной сухой адсорбированной типовой антисыворотки к *Sh. flexneri*, тип II (Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток) и антител к иммуноглобулинам кролика, меченных пероксидазой хрена (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН). Результаты оценивали с помощью спектрофотометра КАИЦ-1 (ВНИИ биологического приборостроения).

Результаты исследования

Длительность проявлений **интоксикационного синдрома** (лихорадки, вялости, анорексии) и **колитического синдрома** (диареи, болей в животе, болезненности при пальпации, гемоколита) на фоне применения фильтрума и фуразолидона была достоверно меньше по сравнению с лечением только фуразолидоном (табл. 1). При более тяжелом течении заболевания фильтрум так-

же уменьшал длительность симптомов интоксикации и колита по сравнению с монотерапией ципрофлоксацином (см. табл. 1). Таким образом, назначение фильтрума больным острой дизентерией Флекснера на фоне этиотропной терапии уменьшает продолжительность интоксикационного и колитического синдрома, сокращая сроки пребывания в стационаре.

До начала лечения **уровень специфического ЛПС О-антигена *Sh. flexneri*** при тяжелом течении болезни в контрольной группе (монотерапия ципрофлоксацином) составил 2,28 мкг/мл, в основной группе (ципрофлоксацин + фильтрум) – 2,25 мкг/мл. По окончании лечения уровень специфического ЛПС О-антигена достоверно снижался в обеих группах, причем применение фильтрума сопровождалось достоверно более выраженным уменьшением специфической эндотоксинемии по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

При среднетяжелом течении шигеллеза уровень специфического ЛПС О-антигена исходно также не различался между контрольной и основной группами (см. табл. 2). В результате терапии уровень специфического ЛПС О-антигена снизился, причем достоверно в большей степени – у больных, получавших на фоне этиотропной терапии фильтрум.

При легком течении острой дизентерии наблюдались аналогичные изменения уровня специфического ЛПС О-антигена

Таблица 2. Динамика уровня специфического ЛПС О-антигена *Sh. flexneri* у больных острой дизентерией в зависимости от проводимой терапии

Течение заболевания	Терапия	n	Уровень специфического ЛПС О-антигена в сыворотке крови, мкг/мл	
			до лечения	после лечения
Тяжелое	Ципрофлоксацин	11	2,28 ± 0,11	1,13 ± 0,28*
	Ципрофлоксацин + фильтрум	10	2,25 ± 0,06	0,86 ± 0,17*
Среднетяжелое	Ципрофлоксацин	25	1,76 ± 0,09	0,53 ± 0,26*
	Ципрофлоксацин + фильтрум	20	1,73 ± 0,08	0,25 ± 0,14*
Легкое	Фуразолидон	9	1,68 ± 0,28	0,36 ± 0,23*
	Фуразолидон + фильтрум	8	1,65 ± 0,26	0,19 ± 0,16*

* Динамика достоверна, $p < 0,01$.**Таблица 3.** Динамика уровня специфических антител к ЛПС О-антигену *Sh. flexneri* у больных острой дизентерией в зависимости от проводимой терапии

Течение заболевания	Терапия	n	Уровень специфических антител к ЛПС О-антигену в сыворотке крови, мкг/мл	
			до лечения (1-я неделя)	после лечения (3-я неделя)
Тяжелое	Ципрофлоксацин	11	2,41 ± 0,1	3,25 ± 0,11*
	Ципрофлоксацин + фильтрум	10	2,39 ± 0,09	3,76 ± 0,14*
Среднетяжелое	Ципрофлоксацин	25	2,75 ± 0,17	3,5 ± 0,11*
	Ципрофлоксацин + фильтрум	20	2,73 ± 0,16	3,9 ± 0,2*
Легкое	Фуразолидон	9	2,78 ± 0,19	3,55 ± 0,15*
	Фуразолидон + фильтрум	8	2,76 ± 0,17	4,1 ± 0,2*

* Динамика достоверна, $p < 0,01$.

Sh. flexneri при достоверных различиях в пользу комбинированной терапии (см. табл. 2).

Таким образом, применение фильтрума приводит к более быстрой элиминации специфического ЛПС О-антигена *Sh. flexneri* по сравнению с традиционной терапией.

Учитывая обнаруженные различия в содержании специфического ЛПС О-антигена в сыворотке крови у больных шигеллезом Флекснера, интерес представляло исследование **уровня специфических антител к ЛПС О-антигену** в сыворотке крови. До лечения у больных с тяжелым течением дизентерии уровень специфических антител к ЛПС О-антигену в контрольной и основной группах составлял в среднем 2,41 и 2,39 мкг/мл. После проведения этиотропной терапии уровни специфических анти-

тел значительно увеличились в обеих группах, и это увеличение было достоверно более выраженным у больных, получавших фильтрум, по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

При среднетяжелом течении шигеллеза Флекснера, как и при тяжелом течении, наблюдалось достоверное нарастание уровня специфических антител к ЛПС О-антигену (см. табл. 3). После лечения препаратом фильтрум уровень специфических антител оказался выше, чем при назначении только антибактериального препарата.

Аналогичная динамика уровня специфических антител к ЛПС О-антигену *Sh. flexneri* обнаруживалась и при легком течении шигеллеза с большим приростом у больных, получавших фуразолидон и фильтрум (см. табл. 3).

Результаты исследований

Заключение

Полученные данные о состоянии специфической ЛПС О-антигемии у больных острой дизентерией Флекснера позволяют сделать следующие выводы:

- максимальное содержание специфических эндотоксинов шигелл в кровотоке наблюдается в разгар заболевания и соответствует наибольшей выраженности проявлений интоксикации;
- к периоду реконвалесценции снижается уровень специфического эндотоксина Sh. flexneri и нарастает концентрация специфических антител к ЛПС О-антигену;
- назначение энтеросорбента фильтрума в комплексе с традиционной терапией приводит к более быстрой элиминации из кровотока ЛПС О-антигена и нарастанию уровня антител к нему, а также к уменьшению симптомов интоксикации на этом фоне.

Учитывая результаты проведенного исследования, фильтрум можно рекомендо-

вать к применению в составе комплексной терапии у больных острой дизентерией.

Рекомендуемая литература

- Бондаренко В.М., Шахмарданов М.З. Шигеллезы (дизентерия). М., 2002.
- Корнилова И.И., Лучшев В.И., Исаева Н.П. Принципы лечения дизентерии // Рос. мед. журн. 1996. № 4. С. 16–18.
- Лихоген В.Г., Юшук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // Арх. патол. 1996. № 2. С. 8–12.
- Малов В.А., Горобченко А.Н. Шигеллезы (дизентерия) // Лечащий врач. 2003. № 5. С. 10.
- Шувалова Е.П., Осипова Г.И. Актуальные вопросы дизентерии и дисбактериоза // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1997. № 1. С. 44–47.
- Sears C.L., Kaper J.B. Enteric bacterial toxins: mechanisms of action and linkage to intestinal secretion // Microbiol. Rev. 1996. V. 60. P. 165–215.

Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – это журнал для тех, кто болен, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 40 руб., на один номер – 20 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати" в разделе "Журналы России".

