

ций, что может приводить к повышенной чувствительности к инфекциям в пожилом возрасте [3]. Отмечается тенденция к повышению заболеваемости в группе пенсионеров и неработающих лиц. Так, если в 2000 г. эта категория больных составляла $31,4 \pm 2,9\%$ от общего числа заболевших, то в 2003 г. на их долю пришлось уже $39,4 \pm 4,2\%$ ($p > 0,05$).

Таким образом, на основании проведенного анализа особенностей эпидемиологии ИКБ в Приморском крае сделаны следующие выводы:

1. Установлено, что иксодовые клещевые боррелиозы входят в число доминирующих и опасных природно-очаговых заболеваний для жителей Приморского края.

2. Показан высокий уровень заболеваемости в крупных городах, на западных и восточных территориях края.

3. Среди заболевших преобладают лица мужского пола, а также лица зрелого возраста и старше 40 лет.

4. Чаще болеет городское население, доминирует бытовой характер заражения.

5. Сезонный период ИКБ так же, как и в других регионах РФ, совпадает с сезонностью заболеваемости КЭ.

Л и т е р а т у р а

1. Ананьева Л.П. // Тер. архив. 2000. №5. С. 72-78.

2. Антыкова Л.П., Коренберг Э.И., Сергеева М.Я. и др. Проблемы клещевых боррелиозов. М., 1993. С. 112-116.

3. Дунаевский О.А., Постовит В.А. Особенности течения инфекционных болезней у лиц пожилого и старческого возраста. М.: Медицина, 1982. 269 с.

4. Козлов С.С. Лайм-боррелиоз в Северо-Западном регионе России: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1999. 30 с.

5. Коренберг Э.И. // Успехи современной биологии. 1996. Т. 116. Вып. 4. С. 389-406.

6. Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В., Кузнецова Р.И. и др. // Мед. паразитол. 1988. №1. С. 45-48.

7. Косых Н.Г. Эпидемиологические и клинико-патогенетические аспекты ИКБ в Восточной Сибири: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2001. 18 с.

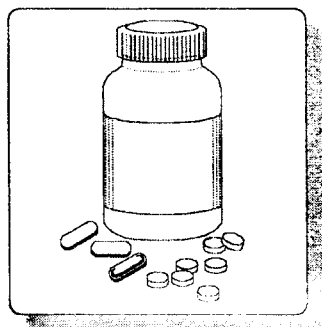
8. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае. Владивосток, 1997.

9. Леонова Г.Н., Баранов Н.И., Гореликов В.И. // Инфекционная патология в Приморском крае: Науч.-практ. конф. Владивосток, 1989. С. 116-119.

10. Леонова Г.Н., Якушева С.С., Иванис В.А. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. №1. С. 49-53.

11. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). СПб.: Фолиант, 2000. 160 с.

12. Fish D., Des Vignes F., Schwartz I. et al. // International Scientific Conference "Tick-borne Viral, Ricketts and Bacteriological Infections", 2nd: Abstract Book. Irkutsk, 1996. P. 65-67.



УДК 615.03 : 616.935 - 053.4/5 (571.620)

С.Ш. Сулейманов, Е.В. Горбачева

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ШИГЕЛЛЕЗОВ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОВОДИМОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
г. Хабаровск

Острые кишечные инфекции у детей продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения, поскольку наносят большой ущерб здоровью детей и экономике страны. На протяжении многих лет в структуре кишечных инфекций ост-

рая дизентерия (ОД) занимает одно из ведущих мест [1, 6, 8].

За последние десятилетия достигнуты большие успехи в диагностике и лечении ОД, благодаря чему удалось снизить летальность даже среди пациентов

раннего возраста. Однако до настоящего времени темпы снижения заболеваемости шигеллезов у детей явно недостаточны. Между тем снижение иммунореактивности, увеличение числа детей, страдающих дефицитом питания, гиповитаминозами, привело к более тяжелому течению шигеллезов в настоящее время, нередко с угрозой летального исхода, когда общепринятые методы лечения, такие как антибактериальная, инфузионная терапия, недостаточно эффективны [2, 5].

Следовательно, углубление изучения вопросов прогнозирования клинического течения дизентерии у детей, определение подходов к разноплановому лечению больных следует считать актуальным. В этой связи заслуживают внимания фармакогенетические исследования, позволившие установить неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать или биотрансформировать лекарственные вещества.

Наследственно обусловленный метаболический статус человека может определять вероятность возникновения, характер и тяжесть различной патологии [9, 10].

Как компонент системы биотрансформации организма для изучения возможных ассоциаций с выраженностью клинических симптомов и характером течения ОД у детей был выбран фенотип ацетилирования.

Так как активность фермента, катализирующего процессы ацетилирования, является наследственно обусловленной, то это позволяет использовать ее в качестве маркера при оценке предрасположенности человека к заболеваниям для прогнозирования их клинического течения [11].

Коферментом всех ацетилирующих систем является коэнзим-А (КоА). Установлено, что в его состав входит пантотеновая кислота. Имеются многочисленные данные об индуцирующем влиянии пантотеновой кислоты на процессы ацетилирования, возможности "управления" данным процессом, а следовательно, и включение методов метаболической коррекции для биохимического управления фенотипами ацетилирования, что может улучшить клиническое течение ряда заболеваний, в том числе и шигеллезов у детей [3, 4, 7].

Таким образом, изучение связи фенотипа ацетилирования и особенностей течения острой дизентерии у детей, оптимизации проводимой фармакотерапии является актуальным.

Целью нашего исследования было выявить особенности клинического течения острой дизентерии у детей в зависимости от фенотипа ацетилирования для прогнозирования характера течения заболевания и оптимизации проводимой фармакотерапии.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе МУЗ "Детская инфекционная больница им. А. К. Пиотровича" г. Хабаровска. Работа основана на результатах комплексного обследования 145 детей, получавших лечение по поводу острой дизентерии в возрасте от 1 года до 14 лет. Тип ацетилирования

Резюме

Работа посвящена клиническим особенностям шигеллезов у детей с различным типом ацетилирования. Проведен сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей у детей с "быстрым" и "медленным" фенотипом ацетилирования. Установлено преобладание тяжелых форм болезни в группе "медленных ацетилаторов", у "быстрых ацетилаторов" чаще регистрируется легкая форма заболевания. Назначение больным с "медленным" фенотипом ацетилирования в комплексной терапии витамина B₅ приводит к уменьшению длительности интоксикационного и диарейного синдромов.

S.Sh. Sulejmanov, Ye.V. Gorbacheva

WORK IS DEVOTED TO CLINICAL FEATURES DYSENTERY AT CHILDREN WITH VARIOUS TYPE OF ACETYLATION

Far East state medical university, Khabarovsk

S u m m a r y

The comparative analysis of clinical and laboratory parameters at children with a "fast" and "slow" phenotype of acetylation is carried out. Mainly the serious forms of the disease caused fixed in the group of "slow acetylator", the mild form of disease caused is recorded in the group of "fast" acetylator more of ten. The duration of indexical syndrome and diarrhea syndromes in complex therapy of vitamin B₅ is shorter in the group with a "slow" phenotype of acetylation.

определялся методом Wollenberga в модификации Гребенника по экскреции неизмененного изониазида с мочой. Единицей наблюдения являлся ребенок, больной острой дизентерией. Диагноз шигеллеза Флекснера верифицирован клинико-серологически и бактериологически. Все исследования проводились в первую неделю заболевания при поступлении в стационар.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования обследовано 86 больных с острой дизентерией. Детей с "медленным" фенотипом ацетилирования (МА) среди них оказалось 36 (41,9%) чел., а с "быстрым" фенотипом ацетилирования (БА) — 50 (58,1%).

Установлено, что среди МА в большинстве случаев были больные со среднетяжелой (78%) и тяжелой (17%) формами шигеллеза, легких форм заболевания отмечено только 5%, в то время как в группе БА легкие формы заболевания составили 30%, среднетяжелые — 60%, и тяжелая форма шигеллеза зарегистрирована у 10% больных детей.

Во всех случаях тяжелая форма заболевания подтверждена выделением палочки Флекснера 2а. Удельный вес среднетяжелых и тяжелых форм заболевания наиболее часто встречался в раннем детском возрасте.

Большинство больных детей поступило в отделение острых кишечных инфекций в первые дни заболевания. В группе "медленных ацетилаторов" отмечалось более длительное сохранение симпто-

Таблица 1

Показатели клинических симптомов и длительность их сохранения в зависимости от фенотипа ацетилирования

Клинический показатель	"Быстрые ацетилиторы"	"Медленные ацетилиторы"
Длительность симптомов интоксикации, дн.	4,1±0,48	5,4±0,44*
Температура, °С	38,7±0,12	39,8±0,35*
Длительность болевого синдрома, дн.	4,5±0,44	6,7±0,45*
Длительность диареи, дн.	4,5±0,51	7,3±0,53*

Примечание. * — достоверность различия при сравнении с аналогичным показателем в группе БА и МА (p<0,05).

Таблица 2

Показатели красной крови у "быстрых" и "медленных ацетилиторов", больных шигеллезом

Показатели гемограммы	"Быстрые ацетилиторы"	"Медленные ацетилиторы"
Гемоглобин, г/л	137,2±2,21	129,7±3,29*
Эритроциты, 10 ¹²	4,6±0,09	4,1±0,12*
Цветной показатель	0,9±0,01	0,9±0,01

Примечание. * — достоверность различия при сравнении с аналогичным показателем в группах МА и БА (p<0,05).

мов интоксикации, чем у детей с "быстрым" фенотипом ацетилирования (табл. 1).

Как проявление инфекционного процесса у всех больных начало заболевания сопровождалось повышением температуры тела, у БА в 93% случаев температурная реакция носила субфебрильный и фебрильный характер, у МА в 65% случаев температура была фебрильной и гектической. Как видно из табл. 1, выявлены достоверные различия в средних показателях температурной реакции у детей, больных острой дизентерией (p<0,05).

У всех детей отмечались схваткообразные боли в животе, в левой подвздошной области, что оценивалось как проявление колитического синдрома.

Болевой синдром до 3 дней сохранялся у 50% детей в группе БА, у остальных купировался к концу недели. У 54% МА болевой синдром наблюдался в течение 8-14 дней. Было установлено, что в 16% случаев у детей в группе МА при выписке еще сохранялась чувствительность сигмовидной кишки при пальпации. Получены достоверные различия в длительности болевого синдрома (p<0,05) (табл. 1).

В группе БА достоверно реже (у 86% больных) отмечалась кратность стула до 6-10 раз, в то время как у МА в 50% случаев кратность стула достигла 15 раз и более. Получены достоверные различия в длительности диареи (p<0,05) (табл. 1).

Анализируя гемограмму, мы установили, что количество гемоглобина и эритроцитов у больных с "медленным" фенотипом ацетилирования по сравнению с группой "быстрых ацетилиторов" достоверно ниже (p<0,05) (табл. 2). В группе больных с "медленным" фенотипом ацетилирования регистрация анемии составляет 22%, в то время как в группе больных шигеллезом с "быстрым" фенотипом ацетилирования — 14%.

Таблица 3

Общеклинические показатели активности воспалительного процесса у "быстрых" и "медленных ацетилиторов", больных шигеллезом

Показатели гемограммы	"Быстрые ацетилиторы"	"Медленные ацетилиторы"
Лейкоциты, 10 ⁹	7,9±0,42	7,6±0,59
Палочкоядерные нейтрофилы, %	19,9±1,79	25,6±2,72*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	46,1±2,44	41,3±3,12*
СОЭ, мм/час	15,9±1,66	17,2±1,96
Длительность нормализации показателей белой крови, дн.	5,1±0,63	7,1±0,76*

Примечание. * — достоверность различия при сравнении с аналогичным показателем в группах МА и БА (p<0,05).

Таблица 4

Биохимические показатели у больных шигеллезом с разным типом ацетилирования

Биохимический показатель	"Быстрые ацетилиторы"	"Медленные ацетилиторы"
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,45	5,1±0,41
Общий билирубин, ммоль/л	7,2±0,59	6,8±0,31
АЛАТ, ммоль/л	0,6±0,14	0,3±0,09
АСАТ, ммоль/л	0,4±0,16	0,3±0,11
Тимолова проба, ЕД	1,7±0,05	1,9±0,91
Остаточный азот, г/л	0,2±0,02	0,2±0,02
Мочевина, ммоль/л	3,5±0,59	3,8±0,39
Креатинин, ммоль/л	70,5±14,5	70,6±20,5
Молочная кислота, ммоль/л	3,1±0,31	2,5±0,26*

Примечание. * — достоверность различия при сравнении с аналогичным показателем в группах МА и БА (p<0,05).

Со стороны белой крови в обеих исследуемых группах отмечен умеренный лейкоцитоз нейтрофильного характера, токсический сдвиг до 20-30% палочкоядерных нейтрофилов и в ряде случаев до юных форм в основном в группе МА, что нашло отражение в достоверности показателей гранулоцитов (p<0,05) (табл. 3).

В группе БА нормализация показателей белой крови происходила на 2 дня раньше, чем в группе МА (p<0,05).

Для уточнения функционального состояния печени и почек, органов, которым отводится одна из главных ролей в биотрансформации лекарственных средств, а также с целью изучения взаимосвязи фенотипа ацетилирования с обменными нарушениями нами был изучен ряд биохимических показателей (табл. 4).

Как видно из табл. 4, все показатели в пределах нормы, за исключением уровня молочной кислоты. Уровень молочной кислоты отражает степень нарушения углеводного обмена, который является основным "поставщиком" энергии. Известно, что в аэробных условиях молочная кислота служит для образования пировиноградной кислоты, которая в реакции окислительного декарбок-

Таблица 5

Скорость ацетилирования в группах больных до и после лечения витамином В₅

Группа больных	До лечения, %	После лечения, %
"Быстрые ацетиляторы"	5,4±0,49	4,4±0,39
"Медленные ацетиляторы"	33,4±3,29	21,4±2,43*

Примечание. * - достоверность различия при сравнении с аналогичным показателем в группе БА и МА (p<0,05).

силирования превращается в ацетил-КоА — кофермент ацетилирующей системы.

Поскольку в группе больных с "быстрым" фенотипом ацетилирования она в 2 раза больше от нормы, можно предположить, что обменные нарушения, которые возникают у данной группы пациентов, способствуют повышению содержания ацетил-КоА и увеличивают скорость процессов ацетилирования.

Мы установили, что в группе больных шигеллезом с "медленным" фенотипом ацетилирования осложнения заболевания встречаются в 22% случаев, в то время как в группе БА — только в 4% случаев. Из отмеченных осложнений в группе БА зарегистрирована ацетонемическая рвота и гиповолемический шок II ст. В группе МА наблюдался судорожный синдром, инфекционно-токсический шок II ст., вазомоторный коллапс, субкомпенсированный дисбактериоз и внутригоспитальная пневмония.

Больные, у которых развились осложнения, получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИИТ), соответственно пребывание в этом отделении в течение 2,6±1,21 сут отмечено у пациентов группы БА, в течение 3,6±0,68 сут — у больных с "медленным" фенотипом ацетилирования (p<0,05).

И как итог, время лечения в стационаре достоверно длиннее было в группе детей с "медленным" фенотипом ацетилирования — 10,2±0,69 дн., по сравнению с "быстрыми ацетиляторами" — 7,5±0,51 дн. (p<0,001).

Выписка больных с полным выздоровлением отмечена в 90% случаев в группе БА и в 56% слу-

чаев в группе МА выписка с улучшением, то есть при отсутствии полной нормализации лабораторных показателей у 10% больных в группе БА и в 41% случаев в группе МА. У 3% пациентов из группы МА зарегистрировано развитие рецидива заболевания.

На втором этапе исследования, при добровольном информированном согласии родителей детей или их представителей, у 59 больных при поступлении в стационар определяли тип ацетилирования, после чего в комплексной терапии они получали пантотенат кальция (витамин В₅) в возрастной дозировке по 100-200 мг в 2 приема в таблетированной форме.

Повторно определяли тип ацетилирования у детей с шигеллезом перед выпиской из стационара. Данный препарат больные принимали в течение всего периода пребывания в стационаре. Побочных эффектов на витамин В₅ зарегистрировано не было.

Исследование фенотипа ацетилирования показало, что "быстрых ацетиляторов" оказалось 48 (81%), "медленных ацетиляторов" — 11 (19%).

При сравнении скорости ацетилирования больных до лечения В₅ и скорости ацетилирования больных после терапии данным препаратом, получены достоверные различия в увеличении скорости ацетилирования в группе больных МА, принимавших витамин В₅ (p<0,05) (табл. 5).

При оценке клинических симптомов отмечены достоверные различия в длительности симптомов интоксикации, диарейного синдрома, в нормализации гемограммы у больных, получавших витамин В₅, с фенотипом МА. Сравнивая показатели параклинических данных, установлено, что лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), как один из объективных показателей интоксикационного синдрома, достоверно ниже в группе МА, получавших витамин В₅ (p<0,05) (табл. 6).

Можно предположить, что у лиц с "медленным" фенотипом ацетилирования пантотенат кальция, встраиваясь в структуру ацетил-КоА, повышает скорость ацетилирования, что ведет к уменьшению длительности клинических симптомов ин-

Таблица 6

Длительность нормализации клиничко-лабораторных показателей у больных БА и МА, получавших В₅, по сравнению с больными БА и МА, не получавшими В₅

Длительность нормализации клиничко-лабораторных показателей, дн.	"БА", получавшие В ₅	"БА", не получавшие В ₅	"МА", получавшие В ₅	"МА", не получавшие В ₅
Симптомы интоксикации	4,7±0,39	4,1±0,48	3,1±0,74	5,4±0,44*
Болевой синдром	4,9±0,41	4,5±0,44	5,2±0,92	6,7±0,45
Лихорадка	3,3±0,31	2,8±0,37	2,9±0,63	3,7±0,37
Диарея	4,9±0,49	4,5±0,51	3,8±0,81	7,3±0,53*
Рвота	1,3±0,11	1,4±0,15	1,6±0,33	1,7±0,24
Гемограмма	5,4±0,57	5,1±0,45	3,8±0,91	7,1±0,76*
ЛИИ	4,4±0,57	3,7±0,33	2,7±0,42	4,3±0,65*
Длительность пребывания в стационаре, дн.	7,5±0,47	7,5±0,51	8,2±1,02	10,2±0,69*

Примечание. * - достоверность различия при сравнении с аналогичным показателем в группе больных МА, получавших В₅, и в группе больных МА, не получавших В₅ (p<0,05).

токсикации и к нормализации лабораторных показателей.

Примечателен тот факт, что в группе больных, получавших витамин В₅, с зарегистрированным фенотипом медленного ацетилирования частота применения инфузионной терапии составила 18% по сравнению с группой МА, не получавшей В₅, когда она потребовалась в 50% случаев. У легких больных шигеллезом — МА, не получавших В₅, отмечены достоверные различия в длительности применения инфузионной терапии — $3,2 \pm 0,41$ дн., по сравнению с группой МА, лечение которых проводилось с использованием В₅ — $1,5 \pm 0,51$ дн. ($p < 0,05$).

Учитывая, что не было достоверной разницы в сроках пребывания больных 2 быстрых ацетилаторов, получавших В₅, и больных “быстрых ацетилаторов”, лечение которых проводилось без данного витамина, представлял интерес подсчет стоимости пребывания одного больного в группе больных “медленных ацетилаторов”, получавших В₅, в сравнении с больными “медленными ацетилаторами”, не получавшими В₅. С учетом стоимости витамина В₅ (5 руб. за 1 упаковку по 0,1; №10) и стоимости пребывания одного больного в стационаре, которая складывалась из длительности нахождения пациента в отделении острых кишечных инфекций (стоимость 1 койко-дня 981 руб.) и пребывания отдельными пациентами в отделении реанимации и интенсивной терапии (стоимость 1 койко-дня 3 тыс. 14 руб.) — стоимость лечения одного больного с “медленным” фенотипом ацетилирования, получавшего В₅, составила 10 085 руб. 40 коп., что на 10 777 руб. 20 коп. меньше стоимости пребывания больного в стационаре с “медленным” фенотипом ацетилирования, не получавшего В₅.

Таким образом, введение больным с шигеллезом с установленным фенотипом “медленного” ацетилирования в комплексную терапию пантотената кальция позволяет не только сократить длительность пребывания в стационаре, но и уменьшить затраты на больного более чем в 2 раза, что, несомненно, экономически выгодно.

Выводы

1. Среди детей, больных острой дизентерией, чаще встречаются “быстрые ацетилаторы” (58,1%).
2. В группе “медленных ацетилаторов” преобладают тяжелые формы болезни. У “быстрых аце-

тилаторов” чаще регистрируется легкая форма заболевания.

3. У больных с “быстрым” фенотипом ацетилирования продолжительность интоксикационного, колитического и диарейного синдромов, а также нормализация лабораторных показателей происходят на 1,5-2 дня раньше, чем у “медленных ацетилаторов”.

4. Назначение больным с “медленным” фенотипом ацетилирования в комплексной терапии витамина В₅ приводит к уменьшению длительности интоксикационного синдрома на 1,5 дня, диарейного синдрома — на 4 дня.

5. В группе “медленных ацетилаторов” использование в схеме лечения витамина В₅ позволяет уменьшить частоту назначения инфузионной терапии и длительность ее применения, что сокращает пребывание больных в стационаре, снижая затраты на лечение больного более чем в 2 раза.

Л и т е р а т у р а

1. Бабахолжаев С.Н., Мухтарова С.М., Хакимов М.М. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001. №3. С. 13-14.
2. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. М.: Медицина, 2001. 474 с.
3. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы. Минск: Интерпрессервис, 2002. 544 с.
4. Коденцова В.М., Харитончик Л.А., Вржесинская О.А. // Вопросы питания. 2001. №3. С. 15-19.
5. Лучшев В.И., Шахмарданов М.З., Исаева Н.П. // Российский медицинский журнал. 1997. №4. С. 20-22.
6. Осипова Г.И., Захарова Е.А., Добровольская Е.В. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1997. №4. С. 44-47.
7. Рябчук Ф.Н. // Педиатрия. 1990. №7. С. 19-22.
8. Учайкин В.Ф. // Дальнев. журнал эпидемиологии и микробиологии. 2002. №1. С. 9-12.
9. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина, 1985. С. 201-203.
10. Lipton P. // J. Pharmacogenomics. 2003. Vol. 1, P. 12-15.
11. Weber W.W. // Mol. Diagn. 1999. Vol.4, P. 229-307.

