

© Андрейчин М.А., Карімов І.З., 2005
УДК 616-022.7+616.981.49+616-071:615:577.1

М.А. Андрейчин, І.З. Карімов

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БЕМІТИЛУВ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Обстежено 58 хворих на сальмонельоз середнього ступеня тяжкості віком 17-58 років. З них 33 пацієнти одержували традиційне лікування, а 25 хворим додатково в комплексну терапію був включений бемітил. Показано, що бемітил сприяє скороченню курсу антибактерійної терапії, виявляє позитивний ефект на перебіг захворювання, про що свідчить швидша нормалізація показників пероксидації білків і ліпідів, регрес клінічних симптомів й зниження кількості ліжко-днів.

Одне з центральних місць в етіологічній структурі діарейних захворювань займає сальмонельоз. Епідеміологічна ситуація із захворюваністю на сальмонельоз в Україні визначається зараз як несприятлива і яка має тенденцію до погіршення [1-3].

Відповідно до сучасних уявлень, важливу роль у патогенезі запальних захворювань, в тому числі сальмонельозу, відіграють системи переокислювання, а також мембраностабілізуювальні процеси. Активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) при сальмонельозі в експерименті і в хворих відзначена як у клітинах-мішенях, так і в сироватці крові [1, 4]. Підвищена продукція вільних радикалів (ВР) може призводити до незворотних ушкоджень багатьох клітинних структур, включаючи мембрану, цитоскелет і ДНК [5]. Активні форми кисню (АФК) можуть модифікувати білки опосередковано, тобто через продукти їх первинної взаємодії з іншими біомолекулами. Останнім часом накопичуються результати досліджень, що свідчать про міцний зв'язок процесів окисної модифікації білків (ОМБ) і ПОЛ при патологічних станах [6, 7].

Показано, що білкова деградація виявляється сильніше, ніж ПОЛ, при розвитку септичного шоку і є раннім показником септичного процесу в хворих [8]. Підвищення рівня ОМБ при гострих кишкових інфекціях (ГКІ) і сальмонельозі зокрема відзначено також нами [9].

Слід зазначити, що терапія хворих на ГКІ істотно обмежена через розширення резистентності збудників до антибіотиків, хіміопрепаратів, а також розвиток дисбактеріозу, лактазної недостатності, зростання ризику формування хронічних захворювань кишечника [1, 2, 4]. Більш того, при лікуванні гастроінтестинальних форм сальмонельозу використання антибактерійних препаратів не показано [1, 4]. Разом з тим клініцисти при комплексному лікуванні сальмонельозу, поряд з регідратацією, дезінтоксикаційними засобами, сорбентами, пробіотиками, імунокоригуючою терапією, продовжують застосовувати антибактерійні засоби до одержання результатів бактеріологічного обстеження. Таким чином, у більшості випадків тривалість застосування антибіотиків і/чи хіміопрепаратів при сальмонельозі складає 5-6 діб, коли стають відомі результати бактеріологічного аналізу, відносно нормалізуються випорожнення і регресує інтоксикаційний синдром.

Виходячи з вищевикладеного, зрозуміла актуальність удосконалювання методів лікування сальмонельозу з урахуванням патогенетичних особливостей, що дозволило б скоротити чи взагалі виключити антибактерійну терапію, а це можливо лише при відносно швидкій позитивній динаміці, коли ознаки інтоксикації та дегідратації ліквідуються раніше, ніж будуть отримані результати бактеріологічного дослідження. З погляду практичного лікаря, очевидно й те, що, якщо в перші 1-2 доби при проведенні хворому з підозрою на сальмонельоз адекватної патогенетичної терапії буде відзначатися виражена позитивна динаміка, то лікар не буде схилитися до призначення антибактерійної терапії з метою «перестраховки». У цій ситуації в комплексі терапевтичних заходів призначення в гострому періоді препарату, що володіє могутньою антиоксидантною, мембраностабілізуювальною, антигіпоксичною дією, може бути цілком доцільним.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Грунтуючись на цьому припущенні, ми застосували для лікування хворих середнього ступеня тяжкості препарат бемітил (bemithyl) – 2-етилтіобензімідазолу гідробромід моногідрат. Форма випуску бемітилу: таблетки по 0,125 і 0,25 г (Київський вітамінний завод). Препарат протипоказаний при гіпоглікемії.

Клінічний досвід показав високу ефективність використання бемітилу при лікуванні хронічних захворювань печінки [10], печінкової недостатності [11], сифілісу [12]. Крім того, що бемітил володіє могутньою антиоксидантною, в тому числі супероксиддисмутазоподібною активністю [13], відзначена також його здатність знижувати генотоксичну дію прооксидантів на клітини хворих із системним червоним вовчаком [14] і має імунomodуювальну дію [11].

Метою роботи була оцінка ефективності застосування препарату бемітил у комплексному лікуванні хворих на сальмонельоз середнього ступеня тяжкості.

Матеріали і методи

Для вивчення клінічної ефективності бемітилу на базі 1-го і 2-го інфекційних відділень 7-ї міської лікарні м. Сімферополя було обстежено 58 хворих на сальмонельоз середнього ступеня тяжкості віком 17-58 років. У комплексну терапію основної групи – I (25 хворих) – був включений бемітил, контрольну групу – II (33 особи) – склали хворі, яким проводилася тільки традиційна терапія, що включала дезінтоксикацію, регідратацію, антибактерійні, ферментні засоби, пробіотики, ентеросорбенти. Хворих включали в дослідження рандомізовано при госпіталізації і встановленні попереднього діагнозу сальмонельоз середнього ступеня тяжкості. В обох групах хворі за статтю і віком розподілялися рівномірно. Клінічний діагноз виставляли на підставі клініко-епідеміологічних і бактеріологічних даних. Ідентифікацію збудників за видами проводили на основі визначення біохімічних і тинкторіальних властивостей бактерій загальноприйнятими методами.

Хворим I групи бемітил призначали по 1 таблетці (0,25 г) 3 рази на добу або по 2 таблетці 2 рази, перорально, після прийому їжі, курсом 4-6 днів. Ефективність лікування оцінювали шляхом зіставлення в обох групах регресу симптомів інтоксикації, дегідратації, біохімічних показників, що відбивають ОМБ і ПОЛ.

Забір крові здійснювали в гострому періоді захворювання – у першу добу перебування в стаціонарі, в динаміці (3-4-а доба) і в період реконвалесценції (6-10-а доба). Інтенсивність окисної модифікації білків у сироватці крові визначали на підставі реакції взаємодії окислених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітро-фенілгідрaziном (2,4-ДНФГ) [15]. Оптич-

ну щільність ДНФГ реєстрували на СФ-46 при довжині хвилі 370 нм. Вміст карбонільних груп розраховували, використовуючи коефіцієнт молярної абсорбції $21000 \text{ M}^{-1} \text{ див}^{-1}$ для ДНФГ-похідних. Результати виражали в наномолях на 1 мол сироватки крові. При вимірі оптичної щільності в дослідній пробі використовували контрольну пробу того ж індивідууму. Визначення в сироватці крові малонового діальдегіду (МДА) – кінцевого продукту ПОЛ – проводили за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично [16].

Для математичної обробки даних використовували методи описової статистики, t-критерій Стьюдента для парних порівнянь і деякі методи непараметричної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

У групі хворих, які одержували комплексну терапію з включенням бемітилу, зникали спрага, сухість слизових оболонок, зменшувалися частота (з 6-10 до 3-4 разів у добу) і об'єм випорожнень, відновлювався діурез на другу добу ($2,04 \pm 0,50$), а в контрольній групі – близько до третьої ($2,91 \pm 0,55$). У всіх хворих основної групи регресували блювота до ($1,8 \pm 0,4$) доби, діарея – до $4,2 \pm 0,8$, температура – до $3,8 \pm 0,7$, а в контрольній групі – до $2,5 \pm 0,4$; $5,3 \pm 1,7$; ($5,1 \pm 0,9$) доби відповідно. Усі хворі основної групи до ($3,7 \pm 1,2$) доби відзначали зменшення або зникнення метеоризму, болів у животі, тоді як у контрольній групі ці симптоми зберігалися довше – ($4,3 \pm 1,6$) доби.

Порівняльний аналіз біохімічних показників у хворих відповідно до особливостей проведеного лікування (табл. 1) показав, що в групі осіб, у комплекс лікування яких був включений бемітил, спостерігається швидша нормалізація показників, що відбивають рівень ОМБ і ПОЛ. Показники ОМБ і ПОЛ особливо динамічно знижуються в перші 3-4 доби в групі хворих, яким у комплекс лікування був включений бемітил (ОМБ – на 38 %, ПОЛ – на 33 %), у той час як у контрольній групі ОМБ – на 22 % і ПОЛ – на 18 %.

Слід зазначити, що у двох хворих, що одержували в ході лікування бемітил, відзначалася виражена гіперемія обличчя і біль голови, у зв'язку з чим доза препарату була знижена вдвічі, але стверджувати, що ці явища були пов'язані з прийомом даного препарату, ми не можемо. Застосування бемітилу в комплексному лікуванні дозволило в більшості випадків трохи скоротити тривалість, а в 16 % хворих навіть уникнути використання антибактерійної терапії. У середньому тривалість курсу антибактерійної терапії в основній групі склала ($4,51 \pm 1,26$), а в контрольній – ($5,94 \pm 1,87$) доби.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники ОМБ і ПОЛ у сироватці крові хворих на сальмонельоз залежно від варіанту лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма (n=17)	Динаміка	I група (n=25)	II група (n=33)
ОМБ, нмоль/мл	119,05±12,55	1	239,35±20,73	241,78±19,54
		2**	148,15±16,44	187,32±22,86
		3*	126,34±10,21	148,21±13,78
МДА, мкмоль/мл	10,64±1,28	1	21,32±4,56	22,14±4,85
		2**	14,82±3,12	18,85±2,94
		3*	11,57±2,33	13,16±1,78

Примітка: I – група хворих, що одержували традиційне лікування + бемітил; II – група хворих, що одержували традиційне лікування; 1, 2, 3 – у динаміці захворювання; ** – різниця між I і II групами на рівні $P < 0,01$; * – на рівні $P < 0,05$.

Термін перебування у стаціонарі хворих I групи був (7,3±1,9) ліжко-днів, а II групи – (8,7±2,1), і загальноклінічні показники в основній групі при виписці в цілому були наближені до нормальних.

Висновки

1. Використання бемітилу в комплексній терапії сальмонельозу середнього ступеня тяжкості сприяє швидшому зниженню інтоксикаційного синдрому і потенціює регрес дегідратації, що приводить до швидшого клінічного поліпшення, скорочення курсу антибактерійної терапії і термінів перебування у стаціонарі.

2. Бемітил необхідно включати в комплексну терапію хворих з підозрою на сальмонельоз у ранній стадії недуги, що забезпечує швидше зниження процесів пероксидації і підвищення ефективності лікування хворих.

Література

1. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – К.: Здоров'я, 1998. – 412 с.
2. Андрейчин М.А. Досягнення в терапії бактерійних діарей і шляхи її оптимізації // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 1. – С. 5-11.
3. Незгода І.І. Стратегія антибактерійної терапії при сальмонельозній інфекції у дітей // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 30-34.
4. Пак С.Г., Турьянов М.Х., Пальцев М.А. Сальмонеллез. – М.: Медицина, 1988. – 304 с.
5. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 8-13.
6. Kim J.G., Taylor W.R., Parthasarathy S. Demonstration of the presence of lipid peroxide-modified proteins in human atherosclerotic

lesions using a novel lipid peroxide-modified anti-peptide antibody // Atherosclerosis. – 1999. – V. 143, N 2. – P. 335-340.

7. Griffiths H.R. Antioxidants and protein oxidation // Free Radic. Res. – 2000. – V. 33. – P. 47-58.

8. Winterbourn C.C., Buss I.H., Chain T.P. et al. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients // Crit. Caremed. – 2000. – V. 28. – P. 143-149.

9. Карімов І.З., Аршинов П.С., Лось-Яценко Н.Г. та ін. Зміна окисної модифікації білків сироватки крові та ДНК лейкоцитів при гострих кишкових інфекціях // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 3. – С. 44-48.

10. Оковитый С.В., Иванова О.В., Смирнов А.В. Иммунотропные эффекты бемитила у больных хроническими заболеваниями печени // От Materia medica к современным технологиям: Тез. докл. всеросс. научн. конф. (Санкт-Петербург, 13-15 мая 1998 г.). – СПб, 1998. – С. 126.

11. Лахин Р.Е. Влияние бемитила на перекисное окисление липидов у больных печеночной недостаточностью // Там же. – СПб, 1998. – С. 93.

12. Смирнов В.С., Урсов Р.Р. Фармако-биохимические аспекты применения бемитила в лечении сифилиса // Там же. – СПб, 1998. – С. 162.

13. Краюшкин С.И., Зайцев В.Г., Фирсов Д.В. и др. Влияние бемитила на систему «ПОЛ – антиоксиданты» // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: Росс. нац. науч.-практ. конф. (Смоленск, 19-22 сентября 2001 г.). – Смоленск, 2001. – С. 248-249.

14. Лисицына Т.А., Дурнев А.Д., Иванова М.М. и др. Влияние бемитила на продукцию антител к ДНК у больных системной красной волчанкой // Эксперим. и клинич. фармакол. – 1999. – Том 62, № 5. – С. 38-41.

15. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins // Methods Enzymology. – 1990. – V. 186. – P. 464-478.

16. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободно-радикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лабор. дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

EFFICIENCY OF BEMITHYL APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF SALMONELLOSIS

M.A. Andreychyn, I.Z. Karimov

SUMMARY. 58 patients with salmonellosis of medium severity in the age of 17-58 years have been examined. Among them 33 patients were treated traditionally,

complex therapy of 25 patients additionally included bemithyl. It has been shown, that inclusion of bemithyl in to complex therapy of the patients with salmonellosis promotes the shortening of antibacterial therapy course, has the positive effect on disease course. It is proved by rapid normalization of indices of protein and lipid peroxidation, regression of clinical symptoms and decrease of number of bed days.

© Басок О.С., Ольховська О.М.
УДК 616.98:579.842.14]-053.4-037:612.112.94.015.2

О.С. Басок, О.М. Ольховська

ПРОГНОСТИЧНА РОЛЯ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ПРИ САЛЬМОНЕЛЬОЗІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Харківський державний медичний університет

Представлені результати дослідження кількісного вмісту інтерлейкінів (IL) 1 β , 2, 4, 6, 8 крові дітей, хворих на сальмонельоз, в дебюті захворювання. Визначено декілька типів інтерлейкінової реакції. Встановлено прогностичне значення прозапальних і протизапальних інтерлейкінів.

Актуальність сальмонельозної інфекції у дітей визначається значним її розповсюдженням, особливо серед дітей раннього віку, відсутністю стійкого зниження захворюваності, тяжкістю та тривалістю хвороби, складністю антибактерійної терапії хворих [1, 2]. Підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів можна досягти лише за умови розширення та поглиблення уявлень про патогенез хвороби, де значне місце відводиться стану імунної системи, своєчасності включення та інтенсивності реакції захисних систем макроорганізму, спрямованих на обмеження розповсюдження збудника та його елімінацію, а також на повне відновлення структурно-функціональних порушень, які виникають під час інфекційного процесу [2, 3].

Дані досліджень останніх років свідчать про важливу роль інтерлейкінів у формуванні імунної відповіді при сальмонельозі та в патогенезі хвороби в цілому [4-6]. Розрізняють інтерлейкіни з переважною прозапальною та протизапальною дією. Порушення динамічної рівноваги кількісного вмісту інтерлейкінів периферичної крові може призводити

до клінічної маніфестації захворювання, формування рецидивної або хронічної патології [7].

Мета роботи – удосконалення прогнозування клінічного перебігу сальмонельозу в дітей на підставі визначення рівнів інтерлейкінів у крові.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. Під спостереженням перебувало 78 дітей віком 1 міс.–3 роки, хворих на кишкову форму сальмонельозу. Діагноз встановлювали за сукупністю клініко-анамнестичних, епідеміологічних і лабораторних даних. При бактеріологічному дослідженні випорожнень у 64 хворих виділено *S. typhimurium*, у 13 – *S. enteritidis*, в 1 – *S. infantis*. Захворювання перебігало переважно у середньотяжкій (63 дитини) та тяжкій (15 дітей) формах.

Основними клінічними проявами хвороби у дітей раннього віку були симптоми інтоксикації та гастроентериту – у 54, гастроентероколіту – у 13, ентероколіту – в 11 хворих.

При госпіталізації дітей у сироватці периферичної крові визначали кількісний вміст IL-1 β , -2, -4, -6, -8 на початку хвороби перед проведенням лікування. Інтерлейкіни визначали за допомогою стандартних наборів реагентів *ProCon*, виготовлених ТОВ «Протеиновый контур» (С.-Петербург) твердофазним імуноферментним методом.

Група контролю – 20 здорових дітей, які істотно не відрізнялись за віком, статтю, преморбідним фоном та іншими показниками від хворих групи спостереження.