

ДИНАМИКА ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ДИЗЕНТЕРИИ

Е.Ю. Карнаухова

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад.

И.П. Павлова, Санкт-Петербург

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Тел.: +7 (812) 499-7136

Введение

Бактериальная дизентерия (шигеллез) остается актуальной проблемой здравоохранения стран всего мира, сохраняя лидирующие позиции в структуре инфекционной заболеваемости и летальности от острых кишечных инфекций [3, 5, 15, 17].

Ключевые звенья патогенеза шигеллеза составляют свойства возбудителя [10, 12] и реактивность макроорганизма, которая в современных условиях подвергается воздействию различных неблагоприятных факторов [1, 7]. Отягощенный предшествующими болезнями и хроническими интоксикациями преморбидный фон, неблагополучный нутриционный статус, несвоевременность и зачастую неадекватность терапии причисляются авторами к компонентам серьезного прогноза заболевания [11, 18].

Несомненно, идеальным решением проблемы стало бы применение эффективной вакцины, поиском которой занимаются ученые разных стран [6, 13, 14, 16].

Другой точкой приложения усилий специалистов стали попытки совершенствования патогенетической терапии шигеллеза [4], нередко с применением иммунокорректирующих препаратов [2, 8, 9].

Цель исследования: охарактеризовать динамику факторов неспецифической резистентности больных острой дизентерией, в т. ч. на фоне комплексного лечения с использованием циклоферона.

Материалы и методы

Обследовали 91 больного острой дизентерией, находящегося на лечении в Городской инфекционной больнице № 30 имени С. П. Боткина в 2001 году. Больных отбирали по следующим критериям:

- среднетяжелое течение дизентерии;
- отсутствие сопутствующей онкопатологии.

Согласно классификации, предложенной В.И. Покровским (1991), 74 % больных переносили колитическую форму, 26 % – гастроэнтероколитическую форму острой дизентерии. Больных с гастроэнтеритической формой дизентерии мы не наблюдали.

Дата поступления: 11.12.2006.

Обследовали 45 мужчин и 46 женщин в возрасте от 15 до 77 лет. Больные поступали с 1-го по 15-й день болезни, в среднем на 4–5-й день. В первые три дня от начала заболевания госпитализированы 46 % больных, после третьего дня – 54 % больных, причем 13 человек из них поступили на второй неделе заболевания. Из обследованного 91 больного 72 (79 %) имели сопутствующую острой дизентерии патологию различных систем и органов.

Лечение больных острой дизентерией осуществляли согласно принятым в настоящее время стандартам лечения. Антибиотиком выбора считали ципрофлоксацин, который назначали обычно внутрь по 1,0 г в сутки курсом 5–7 дней. В половине случаев этиотропную терапию усиливали гентамицином в виде внутримышечных инъекций в суточной дозе 0,24 г в течение 3 – 7 дней. Основу патогенетической терапии составила дезинтоксикация и, в ряде случаев, регидратация, в том числе с применением инфузионных средств. Терапия острой дизентерии включала также ферментные средства, спазмолитические препараты. На этапе реконвалесценции – витамины, биопрепараты и средства, ускоряющие репаративные процессы (метилурацил, фитопрепараты).

Дополнительно в комплекс лечения наблюдавшихся больных включали иммуномодулирующий препарат циклоферон (производитель – НТФФ «Полисан», Россия) двойным слепым плацебоконтролируемым методом. Циклоферон применяли в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, по 0,15 г. В качестве плацебо использовали лактозу в таблетированной форме в оболочке, аналогичной циклоферону. Препарат (циклоферон или плацебо) назначали в первые 48 часов пребывания больного в стационаре внутрь по 2 таблетке 2 раза в день (утром и вечером) за 30 минут до еды в течение 5 дней.

Больные составили две группы: основную группу (из принимавших плацебо) – 44 человека и группу сравнения (получавших терапию циклофероном) – 47 человек.

Группы обследованных лиц оказались сходными по половому составу и этиологии заболевания (критерий χ^2 , $p>0,05$). Также группы не различались по возрасту больных и длительности заболевания (критерий Манна-Уитни, $p>0,05$).

До начала терапии циклофероном и в динамике — через двое суток после ее окончания — обследование больных дополняли изучением факторов неспецифической резистентности (ФНР). Первое определение ФНР проводили в первые две недели заболевания, в разгар клинических проявлений острой дизентерии. Подавляющему большинству больных (88 %) исследование выполняли с 3-го по 7-й день болезни. К моменту повторного изучения ФНР (через 1 неделю) более чем 90 % больных находились в периоде ранней реконвалесценции без симптомов интоксикации и с нормальным

стулом. Забор материала (кровь из периферической вены и слюна) осуществляли утром натощак. Методы анализа:

1. Оценка фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови с использованием в качестве тест-объектов фагоцитоза эритроцитов барана методом В.М. Бермана и Е.А. Славской в модификации А.И. Иванова и Б.А. Чухловина (1967). В результате рассчитывали фагоцитарный показатель (ФП, норма=45 %) и фагоцитарное число (ФЧ, норма = 3,4 эр/кл).

2. Оценка метаболической активности моноцитов периферической крови в тесте восстановления красителя нитросинего тетразолиевого (НСТ) в диформазан методом В. Park (1968) в модификации С.А. Селькова (1996). Результаты выражали в единицах оптической плотности, норма равна 0,111 ед. опт. пл.

3. Определение активности спонтанной миграции моноцитов (СММН) и полиморфноядерных лейкоцитов (СМНФ) периферической крови методом М. Soborg (1967) с использованием 5-канальных плоскопараллельных капилляров. Норма СМНФ равна 1,8 – 4,0 усл. ед. Норма СММН равна 2,3 – 5,0 усл. ед.

4. Анализ содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в периферической крови методом Ю.А. Гриневича и А.Н. Алферова (1981). Метод основан на селективной преципитации комплексов антиген – антитело в 3,75 % полиэтиленгликоле с последующим фотометрическим определением плотности преципитата. Ответ выражали в единицах оптической плотности, норма равна 0,082 ед. опт. пл.

5. Определение концентрации секреторного иммуноглобулина А в слюне (sIgA) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Норма равна 70,0 мкг/мл.

Нормы получены при обследовании 45 здоровых доноров.

В динамике наблюдения из исследования выбыла часть больных (из основной группы 11 человек, из группы сравнения – 6). Причина – досрочная выписка вследствие самовольного ухода больного из стационара. Таким образом, у 19 % больных отсутствуют данные повторного исследования факторов неспецифической резистентности, но при этом сохранилась сопоставимость групп сравнения по основным критериям (пол и возраст больных, длительность заболевания).

Для обработки полученных результатов использовали статистический пакет SPSS 12.0RU for Windows. При анализе динамики факторов неспецифической резистентности больных острой дизентерией сравнивали:

1. данные исходные с полученными в динамике внутри основной группы и группы сравнения;

2. данные исходные и полученные в динамике между основной группой и группой сравнения;

3. данные исходные и полученные в динамике в основной группе и группе сравнения с нормой.

Использовали параметрические и непараметрические методы сравнения исходя из характера распределения числовых данных, а также критерий χ^2 для анализа качественных признаков.

Результаты и обсуждение

В большинстве случаев заболевание началось остро, с почти одновременным развитием интоксикационного и гастроинтестинального синдромов. Лихорадка была у 84 % больных, причем у $\frac{2}{3}$ из них температура тела превышала 39 °С. Рвота имела место у 40 % больных, почти у половины – повторная или многократная. На боли в животе жаловались 85 человек. Тенезмы выявляли у 52 % больных. При поступлении в стационар четверть больных указала на частоту стула до 10 раз в сутки, 40 % больных – до 20 раз в сутки, у 36 % больных стул был «без счета». При осмотре фекалий почти у четверти больных выявляли стул по типу «ректального плевка». Ложные позывы к дефекации беспокоили каждого восьмого пациента. На наличие примесей в стуле в виде слизи указали 27 % больных, в виде слизи и крови – 60 % больных.

Среднее количество лейкоцитов в крови больных не превышало норму (одновыборочный t-критерий, $p > 0,05$). У 97 % больных отмечали сдвиг в формуле лейкоцитов влево вследствие увеличения относительного содержания палочкоядерных лейкоцитов (ПЯЛ). Абсолютное содержание ПЯЛ в крови превышало норму ($t = 11,905$; $p < 0,001$, одновыборочный t-критерий). Более чем у 80 % больных относительное содержание сегментоядерных лейкоцитов (СЯЛ) и моноцитов в крови соответствовало норме. Относительное количество лимфоцитов в крови большинства больных было в норме. В среднем абсолютное содержание СЯЛ, моноцитов и лимфоцитов в крови больных средней тяжести дизентерией соответствовало норме, равно как и количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и скорость оседания эритроцитов у наблюдавшихся больных не отличались от нормы (одновыборочный t-критерий, $p > 0,05$).

В общем анализе мочи у 32 % больных выявили протеинурию, у четырех человек – глюкозурию, у 37 % – патологические изменения в осадке (лейкоцит-, эритроцит-, цилиндрурию). В 95 % случаев изменения были временными и отсутствовали при повторных анализах мочи, следовательно, это можно трактовать как проявление интоксикации.

Признаки воспалительного поражения толстой кишки по данным копрограммы выявляли у 76 % больных, у 4/5 из них диагностирован гемоколит.

Бактериологическое исследование кала было положительным у 82 % больных. У 63 человек получен рост *Shigella flexneri* spp., у 12 человек – *Shigella sonnei*.

Почти у $\frac{1}{3}$ больных обследование дополняли ректороманоскопией. Выявили типичную для острой дизентерии морфологическую картину поражения слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки. В 75 % случаев отметили катаральное воспаление, которое у каждого четвертого обследованного сочеталось с более глубокими очаговыми поражениями слизистой оболочки в виде эрозий или язв. Почти в четверти случаев воспаление имело геморрагический компонент. У шести больных выявили более тяжелую морфологическую картину эрозивно-язвенного и язвенно-геморрагического проктосигмоидита в разгар заболевания и хорошую положительную динамику процесса репарации слизистой оболочки кишки при последующих исследованиях.

Серологическое исследование крови (РНГА с дизентерийным диагностикумом) выполнили 36 % больных. Всего у двух больных определен диагностический титр антител $\frac{1}{200}$ с антигенами *Shigella flexneri* 1–5 и *Shigella flexneri* 6 на 13-й и 6-й день болезни соответственно, в посевах кала у этих больных получен рост *Sh. flexneri* 2a. В остальных случаях результат РНГА с дизентерийным диагностикумом был отрицательный, в том числе при повторных исследованиях и наличии бактериологически подтвержденного шигеллеза.

У большинства больных средней тяжести дизентерией к седьмому дню болезни нормализовалась температура тела, к девятому дню болезни значительно улучшилось самочувствие, больные отмечали прекращение болей в животе, к десятому дню болезни купирована диарея. Таким образом, мы наблюдали типичное циклическое течение средней тяжести дизентерии. Все случаи закончились выздоровлением и санацией больных от возбудителя. Одно-трехкратные контрольные бактериологические исследования кала больных в период реконвалесценции были отрицательны. Осложнений острой дизентерии и явлений непереносимости циклоферона не было.

Результаты определения показателей ФНР в разгар заболевания представлены в таблице 1. В этот период у больных острой дизентерией не отличались от нормы ФЧ, НСТ-тест, СММН и СМНФ. Не достигали нормы значения ФП ($p < 0,01$) и уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови ($p < 0,001$). Концентрация sIgA в слюне превышала норму ($p < 0,001$).

Таблица 1. Показатели факторов неспецифической резистентности больных острой дизентерией в период разгара

Показатель	N	Нормальные значения показателя	M±s	Me (25%; 75%)	Результат сравнения с нормой (одновыборочный t-критерий)
ФП	88	45,0 %	43,1 ± 6,57	–	t=-2,79; p=0,006
ФЧ	88	3,4 ^{эп/кл}	3,36 ± 0,59	–	t=-0,60; p>0,05
НСТ	89	0,111 ед.опт.пл.	–	0,109 (0,088; 0,122)	t=-1,57; p>0,05
СММН	89	2,3–5,0 усл.ед.	–	3,1 (2,5; 4,1)	–
СМНФ	89	1,8–4,0 усл.ед.	–	3,7 (2,7; 5,1)	–
ЦИК	87	0,082 ед.опт.пл.	–	0,062 (0,045; 0,079)	t=-5,26; p<0,001
LgIgA	84	1,85	–	2,10 (1,75; 2,80)	t=5,11; p<0,001

N – число больных;

M – среднее арифметическое;

s – стандартное отклонение;

Me (25%; 75%) – медиана (25й и 75й процентиля).

Исследование ФНР повторили через одну неделю. У 90 % больных забор материала осуществляли в период с 10-го по 17-й день болезни.

В таблице 2 представлены данные динамики ФНР у больных основной группы. Изменения показателей ФП, ФЧ, НСТ и уровня ЦИК в динамике заболевания в этой группе не были значимыми (p>0,05). К периоду реконвалесценции острой дизентерии у больных основной группы увеличились значения СММН (p=0,001) и СМНФ (p=0,01), концентрация sIgA в слюне не изменилась (p>0,05).

Таблица 2. Динамика факторов неспецифической резистентности больных острой дизентерией в основной группе

Показатель	число больных	M±s	Me (25%; 75%)	Результат сравнения показателей
ФП ₁	30	42,0 ± 5,88	–	t=-1,18; p>0,05*
ФП ₂		43,2 ± 4,32	–	
ФЧ ₁	32	–	3,6 (2,9; 3,9)	Z=-0,22; p>0,05**
ФЧ ₂		–	3,6 (3,2; 3,8)	
НСТ ₁	32	–	0,107 (0,088; 0,116)	Z=-0,87; p>0,05**
НСТ ₂		–	0,108 (0,095; 0,117)	
СММН ₁	31	2,98 ± 1,01	–	t=-3,81; p=0,001*
СММН ₂		3,80 ± 0,81	–	
СМНФ ₁	32	–	3,15 (2,20; 4,57)	Z=-2,59; p=0,010**
СМНФ ₂		4,48 ± 1,61	4,15 (3,10; 5,50)	
ЦИК ₁	31	–	0,064 (0,045; 0,091)	Z=-0,99; p>0,05**
ЦИК ₂		–	0,054 (0,041; 0,083)	
LgIgA ₁	26	2,40 ± 0,63	–	Z=-0,01; p>0,05**
LgIgA ₂		2,30 ± 0,82	–	

* – t-критерий для парных выборок;

** – критерий знаковых рангов Вилкоксона для двух связанных выборок.

Как видно из данных таблицы 3, различия величин ФП, ФЧ, НСТ и ЦИК в группе сравнения в динамике заболевания не выявлены ($p>0,05$). Показатель СМНФ в группе сравнения с течением заболевания не изменился ($p>0,05$), а величина СММН увеличилась ($p<0,05$). В отличие от основной группы отмечено снижение концентрации sIgA в слюне у больных группы сравнения в динамике острой дизентерии ($p=0,01$).

Таблица 3. Динамика факторов неспецифической резистентности больных острой дизентерией в группе сравнения

Показатель	число больных	$M \pm s$	Me (25%; 75%)	Результат сравнения показателей
ФП ₁ ФП ₂	39	42,7 ± 6,80 44,4 ± 4,11	– –	t=-1,68; p>0,05*
ФЧ ₁ ФЧ ₂	40	– –	3,3 (3,1; 3,6) 3,3 (3,0; 3,6)	Z=-0,95; p>0,05**
НСТ ₁ НСТ ₂	40	– –	0,109 (0,089; 0,118) 0,109 (0,095; 0,115)	Z=-0,13; p>0,05**
СММН ₁ СММН ₂	39	3,49 ± 1,11 4,05 ± 1,12	– –	t=-2,45; p=0,019*
СМНФ ₁ СМНФ ₂	40	– –	4,0 (3,1; 5,5) 4,3 (3,2; 5,7)	Z=-0,89; p>0,05**
ЦИК ₁ ЦИК ₂	39	– –	0,060 (0,048; 0,074) 0,051 (0,044; 0,066)	Z=-0,73; p>0,05**
LgIgA ₁ LgIgA ₂	32	2,02 ± 0,60 1,70 ± 0,48	– –	t=2,62; p=0,014*

* – t-критерий для парных выборок;

** – критерий знаковых рангов Вилкоксона для двух связанных выборок.

При сопоставлении показателей между основной группой и группой сравнения различия величин ФП, ФЧ, НСТ, СММН, СМНФ и уровня ЦИК не выявлены ($p>0,05$). Концентрация секреторного иммуноглобулина А в слюне у больных основной группы была больше, чем у больных группы сравнения ($t=3,08$; $p=0,012$; t-критерий для независимых выборок).

В обеих группах больных низкий уровень ЦИК значимо отличался от нормы ($t=-2,91$; $p<0,001$ для основной группы и $t=-4,71$; $p<0,001$ для группы сравнения). Величина LgIgA в основной группе была выше нормы ($t=2,69$; $p=0,012$), в группе сравнения – в пределах нормы ($p>0,05$).

Иными словами, большинство изученных показателей факторов неспецифической резистентности не различались в сравниваемых группах больных средней тяжести дизентерии. Однако концентрация секреторного иммуноглобулина А в слюне больных из

группы сравнения по окончании терапии была на 20 % ниже чем у больных основной группы и соответствовала нормальным значениям показателя.

Выводы

1. В динамике средней тяжести дизентерии в наибольшей степени изменяются показатели спонтанной миграции моноцитов и нейтрофилов периферической крови. В течение заболевания значения обоих показателей увеличиваются на 25 %, но сохраняют соответствие норме.

2. Остальные факторы изменяются в меньшей степени. При этом показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и метаболической активности моноцитов периферической крови остаются близкими к норме в динамике средней тяжести дизентерии.

3. Напротив, при отсутствии изменений в динамике средней тяжести дизентерии показатели уровня циркулирующих иммунных комплексов и концентрации секреторного иммуноглобулина А в слюне значимо отличаются от нормы на протяжении заболевания. Уровень циркулирующих иммунных комплексов сохраняется на 30 % ниже нормы, а концентрация секреторного иммуноглобулина А в слюне больных на 20 % превышает норму.

4. Комплексную терапию средней тяжести дизентерии с использованием таблетированного циклоферона хорошо переносят больные разного возраста, с разной сопутствующей патологией.

5. Включение в терапию средней тяжести дизентерии таблетированного циклоферона приводит к нормализации концентрации секреторного иммуноглобулина А в слюне к периоду реконвалесценции.

Список литературы

1. Беляева Т.В. Общие и частные вопросы нозовариантологии дизентерии // Мат. VI Рос. Съезда врачей-инфекционистов. – СПб., 2003. – С.34-35.
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Ворновский В.А., Соломахин Г.Г., Высоцкая А.Т. Коррекция иммунологической реактивности в зависимости от антигенов системы АВ0 у больных с гнойными инфекциями мягких тканей и шигеллезом // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 1. – С. 75-77.
3. Ковалевская Е.В., Майорова С.О., Мустафаев Ю.А., Лебедева Н.Н., Парков О. В. Оценка заболеваемости и смертности от острых кишечных заболеваний в Санкт-Петербурге (с анализом случаев из семейного очага) // Актуальные инфекции

начала XXI века : Сб. науч. тр. / Под ред. проф. А.Г. Рахмановой. – СПб.: Изд-во ССЗ, 2001. – С. 74-81.

4. Нагоев Б.С., Маржохова М.Ю. Субпопуляции Т-лимфоцитов и фактор некроза опухоли α у больных острой дизентерией Флекснера // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 4. – С. 72-74.
5. Онищенко Г.Г. О состоянии инфекционной заболеваемости в Российской Федерации в 2000г. и принимаемых мерах по ее стабилизации // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 5. – С. 3-7.
6. Покровский В.И., Семенов Б.Ф. Вакцинопрофилактика. Итоги XX века и перспективы следующего столетия // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1999. – № 5. – С. 6-8.
7. Редько А. А., Раевский К. К., Лопатин С.А. Основные факторы риска инфекционной заболеваемости, обусловленные экологическим неблагополучием // Мат. VI Рос. Съезда врачей-инфекционистов. – СПб., 2003. – С.329.
8. Рубцов И.В., Покровский В.И., Малеев В.В. Инфекционная антигенемия в диагностике и патогенезе острых кишечных инфекций // Мат. VI Рос. Съезда врачей-инфекционистов. – СПб., 2003. – С.323-324.
9. Тихомирова О. Шигеллез у детей – этапность терапии // Врач. – 2004. – № 4. – С. 50-51.
10. Шахмарданов М.З. Инвазивные свойства возбудителя в патогенезе шигеллеза Флекснера 2a // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2000. – № 1. – С. 25-28.
11. Ющук Н.Д., Розенблюм А.Ю., Пархоменко Ю.Г., Ефремова Л.В., Тишкевич О.А., Карманов М.И., Каншина Н.Н., Буров В.П., Бергман Г.А. Клинико-морфологические особенности шигеллеза Флекснера у больных с отягощенным преморбидным фоном // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2002. – № 2. – С. 77-79.
12. Ashkenazi S. Shigella infections in children: new insights // Semin. Pediatr. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 15, № 4. – P. 246-252.
13. Martino M.C., Rossi G., Martini I., Tattoli I., Chiavolini D., Phalipon A., Sansonetti P.J., Bernardini M.L. Mucosal lymphoid infiltrate dominates colonic pathological changes in murine experimental shigellosis // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192, № 1. – P. 136-148.
14. Mukhopadhyaya A., Mahalanabis D., Chakrabarti M.K. Role of Shigella flexneri 2a 34 kDa outer membrane protein in induction of protective immune response // Vaccine. – 2006. – Vol. 24, Issues 33-34. – P. 6028-6036.
15. Niyogi S.K. Shigellosis // J. Microbiol. – 2005. – Vol 43, № 2. – P. 133-143.

16. Singer M., Sansonetti P.J. IL-8 is a key chemokine regulating neutrophil recruitment in a new mouse model of Shigella-induced colitis // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173, № 6. – P. 4197-4206.
17. Sur D., Ramamurthy T., Deen J., Bhattacharya S.K. Shigellosis: challenges & management issues // Indian J. Med. Res. – 2004. – Vol. 120, № 5. – P. 454-462.
18. Weir E. Shigella: Wash your hands of the whole dirty business // CMAJ. – 2002. – Vol. 167, № 3. – P. 281.