

УДК 616-092+ 616.322.002.1/45: 579+616.94+616-08:615-052.2

© Н. В. Римаренко, 2009.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ «ТРИГЛОБУЛІН» ПРИ ЛІКУВАННІ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ З БАКТЕРІАЛЬНИМИ АНГІНАМИ (ВПЛИВ НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОГО ЕНДОТОКСИНУ, КЛІНІЧНУ ДИНАМІКУ)

Н. В. Римаренко

EFFICACY OF A PREPARATION «TRIGLOBULIN» AT TREATMENT OF HIV-INFECTED CHILDREN WITH BACTERIAL ANGINAS (INFLUENCE ON A LEVEL OF ENDOGENOUS ENDOTOXIN, CLINICAL DYNAMICS).

N. V. Rymarenko

SUMMARY

39 HIV-infected children with bacterial anginas of moderate severity are examined, which at the moment of entering had no immunosuppression. The positive effect from use of a preparation «Triglobulin» in a complex with enterosorbentum «Atoxil» is received, that was shown by reduction of a level of endogenous ET in 2,4 times in blood serum of patients, and also more dynamical regress of the basic clinical manifestation of disease.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ТРИГЛОБУЛИН» ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ АНГИНАМИ (ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОГО ЭНДОТОКСИНА, КЛИНИЧЕСКУЮ ДИНАМИКУ)

Н. В. Рымаренко

РЕЗЮМЕ

Обследовано 39 ВИЧ-инфицированных детей с бактериальными ангинами средней тяжести, которые на момент поступления не имели иммуносупрессии. Получен положительный эффект от применения препарата «Триглобулин» в комплексе с энтеросорбентом «Атоксил», что проявлялось динамичным регрессом основных клинических проявлений заболевания, снижением в 2,4 раза уровня эндогенного ЭТ в сыворотке крови больных.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, бактеріальні ангіни, ендотоксин, «Триглобулін», діти.

Ендотоксин (ЕТ) грамнегативної флори кишечника здатний проникати в системний кровоток, при цьому присутність в крові малих доз ЕТ (0-1 МЕЕ/мл) вважається фізіологічною. Підвищене проникнення кишкового ЕТ в системний кровоток призводить до розвитку ряду патофізіологічних реакцій, аж до розвитку ДВС і септичного шоку [1, 2]. У наших попередніх дослідженнях було показано, що на тлі перебігу бактеріальних і грибкових ангін у ВІЛ-інфікованих дітей відбувається підвищене проникнення ендотоксину (ЕТ) із кишечника в системний кровоток з розвитком ендотоксинемії [3]. Це викликано, з одного боку, посиленням росту умовно-патогенних грамнегативних бактерій на слизистих в умовах депресії нормальної мікрофлори [4]. З іншого боку, порушенням і неспроможністю захисних бар'єрів організму (слизистих оболонок, фагоцитарної системи, гуморальних факторів, системи антитіл) в результаті перебігу різних інфекційних захворювань [2]. Для хворих з ВІЛ-інфекцією неспроможність захисних протиінфекційних бар'єрів посилюється наявністю імунодефіциту в результаті прогресії ВІЛ-інфекції.

Процес проникнення підвищеної кількості ЕТ із кишечника в системний кровоток неспецифічний і небезпечний тим, що реалізація патофізіологічних ефектів ЕТ може посилити тяжкість інфекційного процесу.

Сьогоднішні підходи до лікування інфекційних захворювань з позакишковою локалізацією запального процесу, в тому числі і у ВІЛ-інфікованих хворих, практично не передбачають заходів, направлених на нейтралізацію ЕТ в порожині кишечника.

Метою нашого дослідження було вивчити клініко-лабораторну ефективність застосування імуноглобулінового препарату «Триглобулін» та ентеросорбента «Атоксил» та при лікуванні ВІЛ-інфікованих дітей з бактеріальними ангінами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням знаходились 39 ВІЛ-інфікованих дітей з бактеріальними ангінами середньої тяжкості. Хворі отримували антиретровірусну терапію (АРТ) впродовж 1-3 років і на момент надходження не мали імуносупресії. Вік дітей був від 2 до 8 років. Хлопчики склали 36% (14

Рівень ЕТ в сироватці крові ВІЛ-інфікованих хворих на бактеріальні ангіни

Група	Етап дослідження	ЕТ в плазмі крові (МЕЕ/мл), (M±m)	Стат. показник
1-а група (n=15)	При надходженні	2,78±0,30	p<0,001
	На 3-ю добу	3,86±0,36	p<0,001 p ₁ <0,05
	При виписці	0,29±0,03	p<0,001 p ₁ <0,001
2-а група (n=9)	При надходженні	2,87±0,33	p<0,001
	На 3-ю добу	2,77±0,31	p<0,001 p ₁ <0,2 p ₃ <0,05
	При виписці	0,30±0,05	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,2
3-я група (n=15)	При надходженні	2,88±0,28	p<0,001
	На 3-ю добу	1,22±0,15	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ <0,001
	При виписці	0,33±0,03	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ <0,2
Здорові іти (n=25)		0	

Примітки:

1. p - достовірність відмінностей, обчислена в порівнянні з відповідним показником в групі здорових дітей;
2. p₁ - достовірність відмінностей, обчислена в порівнянні з відповідним показником при надходженні в стаціонар в тій же групі хворих;
3. p₂ - достовірність відмінностей, обчислена в порівнянні з відповідним етапом дослідження у хворих 1-ї і 3-ї груп;
4. p₃ - достовірність відмінностей, обчислена в порівнянні з відповідним етапом дослідження у хворих 1-ї і 2-ї груп;
5. p₄ - достовірність відмінностей, обчислена в порівнянні з відповідним етапом дослідження у хворих 2-ї і 3-ї груп.

осіб), дівчатки – 64% (25 осіб). Хворі знаходились на лікуванні в КРУ «Дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Сімферополя в період з 2005 по 2008 рр. Основними збудниками захворювання були: *Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *S.aureus* (ізолювано, в комбінації один з одним і/або ін. збудниками). Ми провели дослідження рівня ЕТ в сироватці крові, яка забиралась в гострому періоді (при надходженні в стаціонар і на 3-ю добу перебування) та перед випискою із стаціонару. Оцінювались також строки регресу основних симптомів бактеріальної ангіни. Хворі були розподілені на групи залежно від складу терапії. В 1-у групу ввійшли 15 дітей, котрі отримували стандартний комплекс терапії, у 2-у групу – 9 дітей, в комплекс терапії яким був включений ентеросорбент «Атоксил» і в 3-ю групу – 15 хворих, склад терапії яких включав «Атоксил» і комплексний імуноглобуліновий препарат «Триглобулін» [5,6,7].

Стандартна терапія (поруч з продовженням АРТ) включала призначення антибіотика (цефалоспорин 3 покоління, амоксицилін з клавуланатом, макролід),

дезінтоксикаційної терапії, місцевої терапії (антисептики, протизапальні засоби), симптоматичної терапії (жарознижувальні засоби).

Основним при призначенні ентеросорбенту (в нашом випадку «Атоксилу») була його здатність фіксувати на своїй поверхні енто- і екзотоксини, імунні комплекси, біологічно активні речовини, токсичні метаболіти та виводити їх із організму. Препарат призначався згідно інструкції з медичного застосування, за 2 години до призначення інших оральних лікарських препаратів.

«Триглобулін» - комплексний імуноглобуліновий препарат для перорального введення виробництва «Біофарма» використовувався нами з метою нейтралізації ендотоксину в порожнині кишечника. Препарат представляє собою ліофілізований білковий розчин, який містить імуноглобуліни класів А, G і М, виділені із плазми і сироватки крові людини і перевірені на відсутність антитіл до ВІЛ-1, ВІЛ-2, вірусів гепатитів С і В. Імунологічно активні фракції, що містять антитіла проти ентеробактерій, знаходяться

в препараті в наступному співвідношенні: IgM – 15-25%, IgG – 50-70%, IgA – 15-25%. Вміст флакона (1 доза – 300 мг) перед введенням розчиняли в 5 мл кип'яченої води, струшували не довше 10 хвил. і використовували 2-4 рази на день – 7-10 днів. Випадків алергічних реакцій або інших ускладнень при використанні «Триглобуліну» не відмічалось.

Визначення кількісного вмісту ендотоксину в сироватці крові хворих було оснований на хромогенному аналізі за кінцевою крапкою, в якому після змішування ЛАЛ-реактива EndosafeR Endochrome з досліджуваним зразком проводився вимір жовтого забарвлення, що розвивався в реакційній суміші за допомогою спектрофотометра, при довжині хвилі 405-410 [8]. Для здійснення дослідження нами використовувався ЛАЛ-реактив EndosafeR Endochrome (виробник Charles River Endosafe, a Division of Charles River Laboratories, Inc.,

США). Контрольний стандарт ендотоксину Endosafe приготовлений із E.coli штамм O55:B5. Результат виражався у міжнародних ендотоксिनних одиницях (МЕЕ/мл).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно із табл. 1, рівень ЕТ перевищував фізіологічний у хворих всіх груп на момент надходження в стаціонар ($p < 0,001$). В подальшому, у хворих 1-ї групи концентрація ЕТ зростала до 3-го дня терапії в 1,4 рази ($p_1 < 0,05$) та знижувалась до фізіологічного рівня (від 0 до 1 МЕЕ/мл) до моменту виписки. У хворих 2-ї групи (отримували «Атоксил») показник рівня ЕТ достовірно не змінювався до 3-го дня терапії і досягав фізіологічної норми на момент виписки. В той же час у хворих, котрі отримували в комплексі терапії «Триглобулі» (3-я група), рівень ЕТ знижувався в 2,4 рази до 3-го дня лікування ($p_1 < 0,001$) і повертався в межі норми на момент виписки.

Таблиця №2

Показники динаміки регресу клінічних симптомів у ВІЛ-інфікованих хворих на бактеріальну ангіну (дні)

Клінічний симптом	1-а група (n=15) M±m	2-а група (n=9) M±m	3-я група (n=15) M±m
Гарячка	3,5±0,13 -	1,9±0,13 $p < 0,001$	2,0±0,14 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,2$
Млявість	3,9±0,20 -	4,1±0,23 $p < 0,2$	3,0±0,34 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Зниження апетиту	2,8±0,30 -	2,6±0,25 $p < 0,2$	2,5±0,27 $p_1 < 0,2$ $p_2 < 0,2$
Блідість	3,3±0,19 -	3,1±0,20 $p < 0,2$	3,5±0,24 $p_1 < 0,2$ $p_2 < 0,2$
Зміна виражених запальних змін у ротоглотці на помірні	4,1±0,25 -	3,8±0,24 $p < 0,2$	3,1±0,18 $p_1 < 0,002$ $p_2 < 0,02$
Виразне зменшення запальних змін регіонарних лімфовузлів	4,7±0,25 -	4,1±0,30 $p < 0,1$	3,5±0,24 $p_1 < 0,2$ $p_2 < 0,1$
Нормалізація показників периферичної крові	6,1±0,24 -	5,9±0,18 $p < 0,2$	4,9±0,20 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Тривалість інфузійної терапії	1,5±0,29 (4 хворих) -	2 дня (1 хворий)	2 дня (1 хворий) -
Тривалість перебування в стаціонарі	11,0±0,38 -	10,8±0,5 $p < 0,2$	9,1±0,22 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітки:

p - достовірність відмінностей, обчислена між показниками у хворих 1-ї і 2-ї груп,

p_1 - достовірність відмінностей, обчислена між показниками у хворих 1-ї і 3-ї груп,

p_2 - достовірність відмінностей, обчислена між показниками у хворих 2-ї і 3-ї груп.

Цей ефект, очевидно, зумовлений тим, що імуноглобуліни можуть зв'язувати антигени (в тому числі і ЕТ грамнегативних бактерій) безпосередньо в кишковому тракці, попереджати їх адгезію на рецептори кишкового епітелію та прискорювати елімінацію із організму [5].

Таким чином, застосування «Триглобуліну» та «Атоксилу» виявилось ефективним. Однак, якщо застосування «Атоксилу» лише перешкоджало наростанню ендотоксинемії в гострому періоді захворювання, то додання в комплекс терапії «Триглобуліну» супроводжувалось значним зниженням рівня ЕТ в сироватці крові хворих на відповідному етапі дослідження. Одержаний ефект підтверджується даними клінічного моніторингу (табл. 2).

Як видно із табл. 2, у хворих, котрі отримували «Атоксил» в комплексі терапії (2-а група), тривалість гарячки була в середньому на 1,6 дня менше ($p < 0,001$), ніж у хворих, які отримували стандартне лікування (1-а група). Однак, найбільш виражений клінічний ефект отриманий в групі хворих, які отримували «Триглобулін» (3-я група). Тривалість гарячки зменшилась на 1,5 добу ($p_1 < 0,001$), на 1-у добу швидше купірувались запальні зміни в зіві ($p_1 < 0,002$) та нормалізувались показники периферичної крові ($p_1 < 0,001$), на 2-у добу скоротилась тривалість перебування в стаціонарі ($p_1 < 0,001$).

Таким чином, застосування «Триглобуліну» в комплексі з «Атоксилом» у ВІЛ-інфікованих дітей з бактеріальними ангінами було патогенетично обґрунтованим і клінічно ефективним, що проявлялось купіруванням симптомів інтоксикації та основних клінічних симптомів захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Отриманий позитивний ефект від застосування імуноглобулінового препарату «Триглобулін» в комплексі з ентеросорбентом «Атоксил» для лікування ВІЛ-інфікованих дітей з бактеріальними ангінами.

2. Застосування «Атоксилу» перешкоджало наростанню ендотоксинемії в гострому періоді захворювання.

3. Ефективність застосування «Триглобуліну» підтверджувалось зниженням рівня ендотоксинемії (зменшенням концентрації ЕТ в 2,4 раза) в гострому періоді хвороби, що клінічно проявлялось динамічним регресом основних клінічних проявів захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксикологической теории физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – Т.29, №4. – С.154-165.

2. Исаков Ю.Ф. Сепсис у детей / Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова. – М., 2001. – 369 с.

3. Римаренко Н.В. Рівень ендотоксину кишкового походження в сироватці крові у ВІЛ-інфікованих дітей з бактеріальними ангінами і кандидозним ураженням ротоглотки / Н.В. Римаренко // Таврический медико-биологический вест. – 2009. – Т.12, №1. – С.92-85.

4. Римаренко Н.В. Стан мікробіоценозу ротоглотки і товстої кишки у ВІЛ-інфікованих дітей / Н.В. Римаренко // Таврический медико-биологический вестн. – 2007. – Т.10, №4. – С.81-84.

5. Шунько Є.Є. Використання Триглобуліну в комплексному лікуванні новонароджених з неонатальними інфекціями / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова, К.Б. Ястремский/ <http://biofarma.kiev.ua> 29.03.2007.

6. Оцінка ефективності та безпечності препарату «Триглобулін» у лікуванні секреторних діарей ротавірусної етіології у дітей перших трьох років життя / Л.І. Чернишова, І.В. Дзюблик, С.Г. Вороненко, та ін. // Современная педиатрия. – 2008. – №1(18). – С. 98-100.

7. Годованець Ю.Д. Досвід використання Триглобуліну при перинатальних інфекціях у новонароджених дітей / Ю.Д. Годованець, А.Г.Бабінцева. <http://biofarma.kiev.ua> 29.03.2007.

8. Priscilla F. Roslansky., Serum testing using chromogenic and Gel-Clot methods / F. Priscilla // LAL APDATE. – 1990. – Vol. 8, №4. – P.1-4.