

ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БРЮШНОГО ТИФА

Профессор В.И. ЛУЧШЕВ, к.м.н. С.В. БУРОВА, доцент Л.В. СОКОЛОВА

Российский государственный медицинский университет, Москва,
Российская Федерация

Проведено открытое компаративное рандомизированное исследование эффективности и безопасности этиотропной терапии современными антибактериальными препаратами. Показан высокий клинический эффект эндолимфатической антимикробной терапии брюшного тифа.

Актуальность проблемы поиска оптимальных терапевтических подходов к ведению больных брюшным тифом обусловлена складывающейся в мире эпидемической ситуацией. По данным ВОЗ 2001 г., ежегодно в мире регистрируется до 16 млн больных брюшным тифом, из них 800 тыс. умирает. Изменения эпидемической ситуации имеют место и на территории Российской Федерации. Так, в последние годы отмечается появление новых эпидемических очагов (Дагестан, Краснодарский край, Смоленская и Воронежская области, Чеченская республика и др.), которые, как правило, характеризуются увеличением числа больных тяжелыми формами заболевания. Одновременно возрастает резистентность возбудителя брюшного тифа к антибактериальным препаратам, что значительно затрудняет проведение этиотропной терапии.

Одним из звеньев патогенеза брюшного тифа является проникновение возбудителя в лимфоидные образования тонкой кишки — солитарные фолликулы и пейеровы бляшки, где происходит его интенсивное размножение, развитие воспалительного процесса с образованием специфических брюшнотифозных гранулем и реакций гиперчувствительности замедленного типа. С током лимфы *Salmonella Typhi* проникает в мезентериальные и забрюшинные лимфатические узлы. В конце 1–2-й нед в результате некротизации центральных частей пораженных солитарных фолликулов и пейеровых бляшек повреждается целостность слизистой оболочки, в некоторых случаях процесс может распространиться на всю толщу кишечной стенки. Изменения в кишечнике сочетаются с поражением мезентериальных лимфатических узлов, где происходят те же процессы, что и в лимфатических образованиях тонкой кишки.

В конце инкубационного периода в результате нарушения проницаемости гематолимфатического барьера возбудитель брюшного тифа из лимфатического аппарата тонкой кишки попадает через сеть лимфатических сосудов и узлов в грудной лимфатический проток и кровяное русло.

Лимфатическая система тонкой кишки представлена своеобразными образованиями, выполняющими разные функции и имеющими разное строение. Центральные млечные синусы ворсинок, сливаясь с сетью лимфатических капилляров слизистой оболочки кишки, образуют в мышечном и серозном слоях единую лимфатическую внутриорганный сеть, сосуды которой широко анастомозируют между собой. По

отводящим лимфатическим сосудам лимфа направляется к регионарным лимфатическим узлам, расположенным в брыжейке тонкого кишечника в несколько уровней. Далее через центральные лимфатические узлы корня брыжейки лимфа отводится в чревные, парааортальные, ретроперитонеальные лимфатические узлы и кишечный лимфатический ствол.

Методом нижней восходящей лимфографии было установлено, что паховые, чревные и парааортальные лимфатические узлы являются регионарным бассейном для лимфы, поступающей как от нижних конечностей, так и от органов брюшной полости, в том числе от тонкого и толстого кишечника [1].

В настоящее время для лечения брюшного тифа применяются полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, гентамицин, макролиды (азитромицин) и другие препараты как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях (ампициллин и гентамицин, цефалоспорины и фторхинолоны и т.д.) с учетом чувствительности возбудителя. Несмотря на достигнутые успехи в этой области, в ряде случаев антибактериальная терапия оказывается недостаточно эффективной или неэффективной, что приводит к прогрессированию заболевания и развитию осложнений. Сохраняется возможность рецидивирования течения брюшного тифа, формирования хронического бактерионосительства. В работах многих отечественных и зарубежных авторов [2–4 и др.] показано увеличение резистентности возбудителя брюшного тифа не только к препаратам, применявшимся длительное время ранее (левомицетину, ампициллину), но и к современным антибактериальным средствам — цефалоспорином, фторхинолоном, котримоксазолу.

Изучение фармакодинамики антибактериальных препаратов в эксперименте на животных и в клинических условиях показало, что концентрация препаратов в крови, лимфе, лимфатических узлах варьирует в больших пределах в зависимости от способов их введения [1, 5]. Концентрации антибактериальных препаратов (ампициллин, гентамицин) при внутримышечном введении в сыворотке крови и лимфе существенно не различались; при оральном и внутривенном введении их концентрация в лимфе была в 2 раза меньше, чем в сыворотке крови. Концентрация же антибактериальных препаратов в лимфе при эндолимфатическом введении в десятки раз превышала таковую в сыворотке крови. После однократного эндолимфатического введения гентамицина в дозе

1 мг/кг в регионарных лимфатических узлах создавались высокие и длительно сохраняющиеся концентрации препарата. В первую очередь высокие дозы антибиотика создавались в паховых лимфатических узлах (до 100 мкг/мл через 1–3 ч). Через 6–8 ч максимальные уровни гентамицина определялись в тазовых лимфатических узлах, причем здесь антибиотик сохранялся до 72 ч и дольше в концентрациях, в несколько раз превышающих терапевтические. Даже в шейных лимфатических узлах через 3 ч после эндолимфатического введения определялось довольно высокое (до 56 мкг/мл) содержание гентамицина, хотя к 8 ч антибиотик здесь уже не обнаруживался. В парааортальных лимфатических узлах в первые 10 ч создавались высокие (56 мкг/мл) концентрации гентамицина, которые поддерживались на значительном уровне (36,8 мкг/мл) в течение 24 ч, а затем постепенно снижались и оставались до 13 суток на уровне 5,5 мкг/мл, в 2–3 раза превышающем средние терапевтические. При внутримышечном введении концентрация гентамицина в лимфатических узлах не превышала 0,67 мкг/мл.

На современном этапе в терапии брюшного тифа в качестве основных используют, как правило, традиционные способы введения химиотерапевтических препаратов: оральный, внутримышечный или внутривенный. Для лечения гнойно-воспалительных заболеваний разной локализации специалистами многих областей (хирургии, урологии, гинекологии, травматологии, трансплантологии, отоларингологии, ангиологии и др.) разработан и успешно применяется новый метод терапии — эндолимфатическое введение антибактериальных препаратов, который пока недостаточно изучен и апробирован в клинике инфекционных болезней.

Характер патогенеза заболевания, обусловленный в большой степени строением лимфатической системы кишечника и брюшной полости в целом и особенностями фармакодинамики антибактериальных препаратов при различных путях введения, вызывает закономерный интерес к методу эндолимфатической терапии как к одному из способов преодоления резистентности возбудителя и повышения эффективности терапевтических мероприятий у больных брюшным тифом.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности этиотропной терапии цефалоспоридами, фторхинолонами и гентамицином при использовании различных способов введения у больных брюшным тифом разной степени тяжести.

В обследование были включены 69 пациентов со среднетяжелым (35, или 51%) и тяжелым (34, или 49%) течением брюшного тифа. После рандомизации

43 пациента получали указанные препараты традиционными методами введения (орально, внутримышечно, внутривенно). Эндолимфатическая антибактериальная терапия теми же препаратами была проведена 26 пациентам.

Диагноз брюшного тифа ставился на основании клинико-эпидемиологических данных и в 75,4% случаев был подтвержден выделением возбудителя, а в 24,6% — серологическими реакциями (РПГА — нарастанием титров антител).

Клиническая картина заболевания у обследованных пациентов характеризовалась острым (49,3%) или постепенным (50,7%) началом, фебрильной температурой, адинамией (97,1%), анорексией (88,4%), головной болью (87%), нарушением сна (85,5%). При осмотре больных обращала на себя внимание бледность кожных покровов (75,4%), розеолезная сыпь (60,9%), увеличение размеров печени (100%) и селезенки (95,7%). Из симптомов, отражающих изменения желудочно-кишечного тракта, имели место «тифозный» язык (94,2%), метеоризм (97,1%), диарея (51,2%) или запоры (24,6%). Поражение сердечно-сосудистой системы проявлялось ослаблением I тона на верхушке сердца (92,8%), гипотонией (37,7%), относительной брадикардией (66,7%), систолическим шумом на верхушке (30,4%). До включения в исследование и начала курса антибактериальной терапии течение брюшного тифа у части больных было осложнено кишечным кровотечением (21,7%), пневмонией (23,2%), миокардитом (11,6%), пиелонефритом (14,5%), панкреатитом (21,7%).

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и срокам заболевания.

Распределение больных по группам и суточные дозы антибактериальных препаратов приведены в таблице.

Эффективность этиотропной терапии оценивалась по срокам нормализации аксиллярной температуры тела, исчезновения синдрома интоксикации и других признаков активности воспалительного процесса. Учитывалась также частота рецидивирующего течения и осложнений.

Эффективность различных методов химиотерапии иллюстрируется приводимым рисунком.

Эндолимфатическая терапия цефалоспоридами оказывала более выраженный клинический эффект по сравнению с другими сравниваемыми методами введения: достоверно быстрее исчезал синдром интоксикации ($p < 0,001$) и уменьшались размеры селезенки ($p < 0,05$). Быстрее нормализовалась температура тела и уменьшались размеры печени, но достоверной

Терапевтические схемы, использованные в исследовании

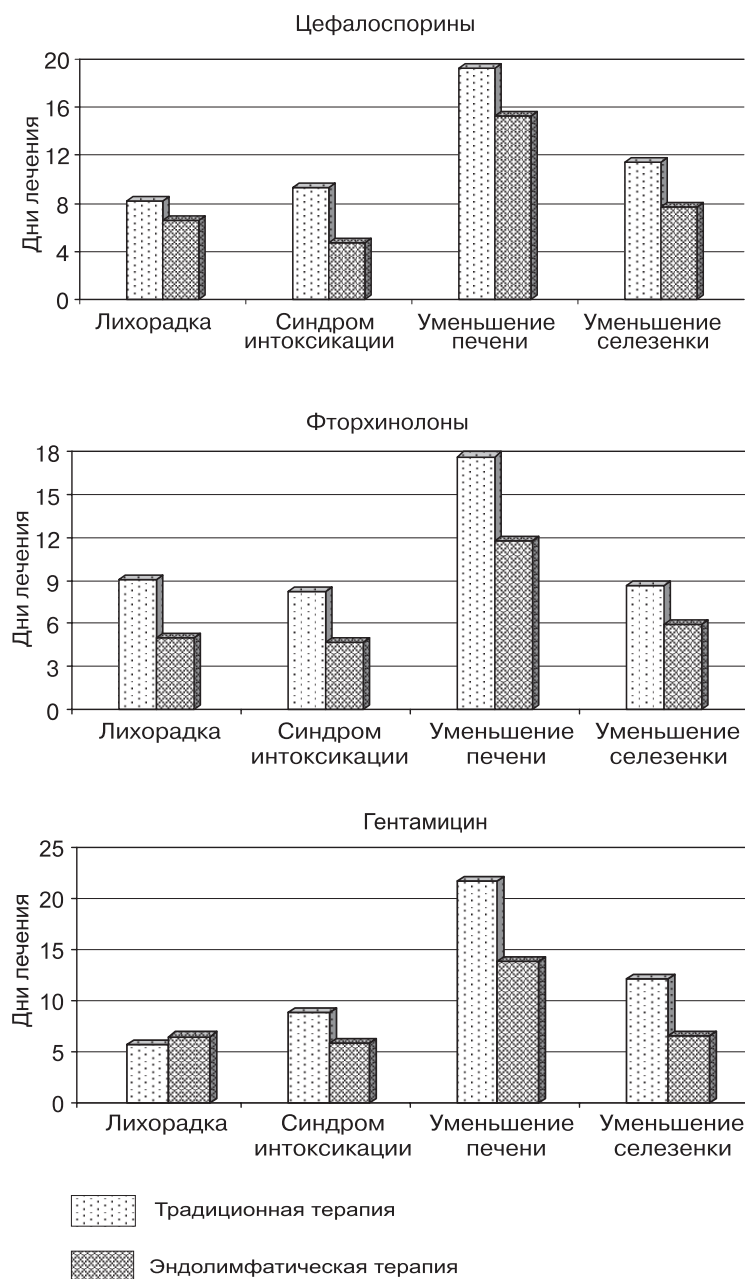
Препараты	Традиционная антибактериальная терапия, n = 43		Эндолимфатическая антибактериальная терапия, n = 26	
	количество больных	суточные дозы	количество больных	суточные дозы
Цефалоспорины	21	1,0–4,0	8	0,5–1,0
Фторхинолоны	11	400–800 мг	10	10–20 мг
Гентамицин	11	160–320 «	8	40–80 «

разницы по сравнению с внутримышечным введением препаратов не выявлено. Для достижения клинического эффекта потребовались вдвое меньшие дозы цефалоспоринов и длительность курса при эндолимфатическом введении, чем при пероральном способе и других парентеральных методах введения.

На фоне эндолимфатического введения фторхинолонов достоверно быстрее по сравнению с общепринятыми способами их применения нормализовалась температура тела ($p < 0,001$), исчезал синдром интоксикации ($p < 0,01$), уменьшались размеры печени ($p < 0,05$). Быстрее нормализовались также размеры селезенки, но достоверной разницы по сравнению с традиционными методами введения фторхинолонов

не было выявлено. Для эндолимфатической терапии использовались препараты фторхинолонового ряда в суточной дозе в 20 раз меньшей, а курс антибактериальной терапии был в 1,9 раза короче при сопоставимом клиническом эффекте.

Эндолимфатическое введение гентамицина приводило к достоверно более быстрому исчезновению синдрома интоксикации ($p < 0,01$), нормализации размеров печени и селезенки ($p < 0,01$). Температура тела нормализовалась в одинаковые сроки при эндолимфатическом и внутримышечном лечении препаратом. Дозы гентамицина для эндолимфатической терапии и длительность антибактериальной терапии были в 2 раза меньше.



Эффективность традиционной и эндолимфатической антибактериальной терапии у больных брюшным тифом

Последующее наблюдение за больными показало, что рецидивирующее течение брюшного тифа отмечалось в 5,97% случаев только у пациентов, получавших традиционную этиотропную терапию. Осложнения, наблюдавшиеся у 24,6% пациентов, развивались независимо от группы антибактериального препарата и способа его введения, чаще на фоне традиционного лечения. Острое бактерионосительство сохранялось к моменту выписки у 4,65% пациентов, прошедших курс антибактериальной терапии перорально или широко применяемыми парентеральными способами.

Резюмируя изложенные выше данные, следует отметить, что результаты сравнительного исследования, проведенного в параллельных группах больных, свидетельствуют о высокой клинической эффективности эндолимфатической антимикробной терапии брюшного тифа современными антибактериальными препаратами. Положительный клинический и эрадикационный ответ при эндолимфатическом введении был получен при применении значительно более низких доз антибактериальных препаратов, чем при традиционном пероральном и внутримышечном применении тех же препаратов. Сократились также сроки антибиотикотерапии, что закономерно сопровождалось значительным снижением частоты побочных эффектов применения парентеральных антибиотиков.

В группе пациентов, прошедших курс эндолимфатической антимикробной терапии, не было отмечено случаев рецидивирующего течения брюшного тифа и острого бактерионосительства.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения в комплексной терапии больных с брюшным тифом среднетяжелого и тяжелого течения эндолимфатической антимикробной терапии современными генерациями антибиотиков, продемонстрировавшей высокую эффективность при одновременном снижении длительности курса антибиотикотерапии и уменьшении курсовых доз применяемых препаратов.

Литература

1. Эндолимфатическая антибиотикотерапия / Р.Т. Панченков, Ю.Е. Выренков, И.В. Ярема, Э.Г. Щербакова.— М.: Медицина, 1984.— 240 с.
2. *Soewandjo E., Suharto, Hadi U.* Typhoid fever in Indonesia clinical picture, treatment and status after therapy // Med. J. Indones.— 1998.— Suppl. I.— P. 95–103.
3. *Шумилов П.К., Евченко Ю.М.* Вспышка брюшного тифа в Ачхой-Мартановском районе Чеченской республики // Мед. катастроф.— 2000.— № 2.— С. 30–32.
4. *Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Коваленко А.Н.* Клиника, ранняя диагностика и лечение брюшного тифа у военнослужащих российской армии в Таджикистане // Воен.-мед. журн.— 2001.— № 12.— С. 41–48.
5. *Синенченко Г.И.* Антеградная эндолимфатическая инфузия в диагностике и лечении внутрибрюшных абсцессов и инфильтратов: Вопросы диагностики, клиники и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1991.— 23 с.

Поступила 03.06.2004

ENDOLYMPHATIC ANTIBACTERIAL THERAPY FOR TYPHOID FEVER

V.I. Luchshev, S.V. Burova, L.V. Sokolova

S u m m a r y

Open comparative randomized study of the efficacy and safety of etiotropic therapy with modern antibacterial drugs was done. High clinical efficacy of endolymphatic antimicrobial therapy for typhoid fever was shown.