На правах рукописи

Куликов Владимир Петрович

КЛИНИКО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ДИЗЕНТЕРИИ ФЛЕКСНЕРА С УЧЕТОМ

ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА

14. 00. 10 - инфекционные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 1997 г.

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД СПбМАПО.

Научные руководители:

академик МАНЭБ, доктор медицинских наук, профессор А.Г. Рахманова

доктор медицинских наук А.С. Шитикова

Официальные оппоненты:

член-корреспондент РАЕН, академик МАНЭБ,

доктор медицинских наук, профессор Ю.В. Лобзин

доктор медицинских наук, профессор Т.В. Сологуб

Ведущее учереждение:

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Защита диссертации состоится “\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_1998 г. в\_\_\_час.

на заседании диссертационного совета Д. 074. 16. 05 в

Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного

образования (193015, Санкт-Петербург, ул. Салтыкова-Щедрина, 41)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке академии.

Автореферат разослан “ ”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 1998 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент В.К. Пригожина

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ.

Среди этиологически верифицированных форм острых кишечных инфекций дизентерия имеет в нашей стране наибольший удельный вес. В начале 90-х годов после нескольких десятилетий относительного благополучия в Санкт-Петербурге был отмечен значительный рост заболеваемости дизентерией с преобладанием в этиологической структуре шигеллеза Флекснера 2а. Наблюдалось увеличение тяжелых форм болезни и рост летальности. (Рахманова А.Г. и соавт., 1993; Поплавская Ж.В. и соавт., 1994; Беляева Т.В., 1995; Журкин А.Т. и соавт., 1995; Ставицкая Е.Л., 1997).

В последние годы было показано, что утяжеление клинического течения дизентерии сопровождалось повышением устойчивости шигелл к антибактериальным средствам (Гаранин Б.А., 1990; Круглов Ю.В. и соавт., 1991; Рахманова А.Г. и соавт., 1993; Aleksic S. et al., 1993; 1993; Ling J.M. et al., 1993; Rawashdeh M.O. et al., 1994; Lima A.A. et al., 1995). С начала 80-х годов началось внедрение в клиническую практику новой группы антимикробных препаратов - фторхинолонов. Их эффективность в отношении энтеробактерий оказалась значительно выше традиционно применяемых антибиотиков широкого спектра действия (Падейская Е.Н., 1995). Однако, накопленный опыт показал, что даже при использовании таких высокоэффективных препаратов нередко наблюдаются различные осложнения, связанные с тяжелыми нарушениями гемостаза, такие как геморрагический инфаркт и перфорация стенки кишки, кишечные кровотечения, а также осложнения, обусловленные развитием дисбактериоза и присоединением вторичной инфекции: пневмонии, кандидозы и др. (Комарова Д.В. и соавт., 1995; Неверов В.А. и соавт., 1995; Цинзерлинг В.А. и соавт., 1995; Захаренко С.М., 1997). Вышеизложенное определило необходимость изучения изменений гемостаза у больных тяжелыми формами дизентерии.

Фундаментальные исследования состояния свертывающей системы крови у инфекционных больных в основном были выполнены отечественными учеными в 70-80-х годах. Работы В.Г. Патеюк и соавт. (1976; 1984), Б.И. Кузника и соавт. (1984) показали, что изменения свертываемости крови при инфекционных заболеваниях независимо от этиологии возбудителя носят фазный характер и протекают по типу тромбогеморрагического синдрома, который, по мнению авторов, является обязательным для патогенеза инфекционных заболеваний. Выявленные Т.В. Жернаковой и соавт. (1984) изменения гемостаза у больных шигеллезами были расценены авторами как ДВС синдром 1-2 стадии. Для коррекции наблюдаемых нарушений авторами был предложен гепарин, иногда в сочетании с переливаниями свежей плазмы или крови. Однако, данные об эффективности гепаринотерапии при дизентерии немногочисленны и часто носят противоречивый характер. Как известно, наиболее важным направлением в профилактике и лечении ДВС синдрома является своевременное и адекватное лечение причинного заболевания, вызвавшего это состояние (Баркаган З.С., 1980). В терапии шигеллезов это может быть достигнуто проведением адекватной антибиотикотерапии в возможно более ранние сроки.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Изучить состояние гемостаза у больных тяжелыми формами дизентерии Флекснера 2а, в сопоставлении с микробиологическими особенностями возбудителей для совершенствования методов терапии.

**ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ :**

1. Представить клиническое течение среднетяжелых и тяжелых форм дизентерии Флекснера 2а.
2. Оценить в динамике заболевания характер изменений показателей гемостаза у больных тяжелыми и среднетяжелыми формами дизентерии с учетом применения фторхинолонов.
3. Изучить биологические свойства шигелл Флекснера 2а и их чувствительность к антибактериальным препаратам.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Впервые в сравнительном аспекте представлены особенности нарушений гемостаза у больных со среднетяжелым и тяжелым течением дизентерии Флекснера 2а, в том числе у больных с летальными исходами заболевания.

Впервые у больных дизентерией был применен метод визуальной оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов и установлено, что у больных тяжелыми формами дизентерии Флекснера 2а в период разгара заболевания на фоне снижения количества тромбоцитов наблюдается усиление их внутрисосудистой активации и агрегации. Это может приводить к нарушению микроциркуляции в жизненно важных органах и являться основой формирования внутрисосудистых тромбозов.

В дополнение к данным литературы расширены представления о взаимосвязи выраженности синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с тяжестью течения дизентерии и научно обоснована необходимость этиотропной терапии для предупреждения осложнений.

**ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ.**

Описаны основные факторы, способствующие развитию тромбозов и геморрагических осложнений у больных дизентерией, и определены критерии прогноза.

Установлена эффективность антибактериальных препаратов из группы фторхинолонов (офлоксацина и ципрофлоксацина) и отработаны схемы лечения фторхинолонами больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами дизентерии Флекснера 2а. Проведен анализ антибактериальной терапии у больных, умерших от дизентерии Флекснера 2а.

На основании определения чувствительности к антибактериальным препаратам штаммов шигелл Флекснера 2а, выделенных от больных тяжелыми и среднетяжелыми формами дизентерии, а также полученных в результате постмортальных бактериологических исследований кишечного содержимого показана их чувствительность к фторхинолоноам и в меньшей степени к другим антимикробным препаратам (цефалоспоринам, аминогликозидам).

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

Обосновывается положение о зависимости частоты возникновения геморрагического синдрома от тяжести течения дизентерии и наличия инфекционно-токсического шока.

Клиническая картина у больных тяжелым течением дизентерии Флекснера 2а в период эпидемического подъема 1994-1996 гг. характеризовалась выраженными симптомами интоксикации с развитием инфекционно-токсического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острой почечной недостаточности. Причиной смерти больных являлась тяжелая интоксикация, связанная с распространенными восполительными изменениями в кишке, развитие осложнений, обусловленных нарушениями гемостаза, среди которых наиболее характерными были геморрагическое инфарцирование стенки подвздошной кишки, перитониты, кишечные кровотечения, тромбэмболии, а также осложнений, связанных с развитием дисбактериоза и присоединением вторичной инфекции.

Показано, что популяция штаммов шигелл Флекснера 2а, циркулировавших в 1994-1995 годах в Санкт-Петербурге, была неоднородна по своим биологическим свойствам. Установлена циркуляция 5 ферментативных вариантов и 11 вариантов по чувствительности к колицинам из коллекции Фредерика. Наблюдалась высокая устойчивость выделенных культур Флекснера 2а к антимикробным препаратам, наиболее высокая чувствительность отмечена к фторхинолонам (офлоксацину, ципрофлоксацину). Связи между микробиологическими особенностями возбудителя и характером течения заболевания выявлено не было.

На защиту выносится положение о высокой терапевтической эффективности фторхинолонов при шигеллезе Флекснера 2а. Своевременное использование данных препаратов приводит к элиминации возбудителя, ранней реконвалесценции, сопровождается улучшением показателей гемостаза и тем самым способствует предупреждению тромбогеморрагических осложнений.

**АПРОБАЦИЯ И РЕАЛИЗАЦИЯ РАБОТЫ**.

Основные положения настоящего исследования были доложены на Международной конференции “Идеи Пастера в борьбе с инфекциями” (СПб, 1996), Международном симпозиуме “Таривид - 10 лет в России” в г. Суздале, 1996 г. Апробация диссертации проведена на кафедре инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД СПбМАПО.

По материалам диссертации опубликовано 4 научные работы.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней СПбМАПО. Разработанные схемы лечения использованы при составлении методических рекомендаций по лечению острых кишечных инфекций (1996) и внедрены в практику работы Городской инфекционной больницы № 30 им. С.П. Боткина и Республиканской инфекционной клинической больницы.

**ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ.**

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, обсуждения, выводов и практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 132 отечественных и 80 иностранных источника. В диссертации имеется... таблиц и 5 рисунков.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящее исследование выполнено в 1994-1997 гг. на базе Городской инфекционной больницы N30 им. С.П. Боткина (Главный врач - профессор А.А. Яковлев).

В работе представлены результаты клинического и лабораторного обследования 112 больных с бактериологически подтвержденной дизентерией Флекснера 2а. Среди них было 52 мужчины и 60 женщин. Оценка тяжести течения дизентерии производилась на основании критериев, изложенных в монографии В.И. Покровского и Н.Д. Ющука (1994). Были выделены следующие группы больных: первая группа - больные со среднетяжелым течением дизентерии (48 человек), вторая группа - больные с тяжелым течением дизентерии (64 человека). В зависимости от исхода заболевания больные с тяжелым течением разделились на тех, у которых заболевание закончилось выздоровлением (28 человек), и больных с летальными исходами (36 человек). Возраст пациентов находился в диапазоне от 30 до 80 лет. Средний возраст больных был 55,1 ±2,1 лет. Достоверных различий по полу, возрасту в указанных группах больных выявлено не было. Во всех случаях заболеваний диагноз был подтвержден бактериологически. Сроки госпитализации от начала заболевания составили в среднем у больных со среднетяжелым течением - 5,1 ±0,4 дней, у выздоровевших больных тяжелым течением -6,2 ±0,6 дней, в группе умерших больных - 6,8 ±0,5 дней. Состояние при поступлении в группе больных со среднетяжелым течением заболевания было расценено как удовлетворительное у 12 (25,0 %) больных и как среднетяжелое у 36 (75,0 %) больных. В группе выздоровевших больных с тяжелым течением заболевания 8 (28,6 %) больных поступили в среднетяжелом и 20 (71,4 %) в тяжелом состоянии. Среди умерших больных среднетяжелое состояние при поступлении отмечалось у 9 (25,0 %) и тяжелое у 27 (75,0 %) человек . Признаки инфекционно-токсического шока при поступлении наблюдались у 44 (68,8 %) больных с тяжелым течением дизентерии. При изучении анамнеза, клиническом и лабораторном обследовании, а также на основании данных секционных исследований, выполненных у умерших больных, было выявлено наличие сопутствующих хронических заболеваний более чем у половины пациентов среднетяжелыми формами и практически у всех больных тяжелыми формами дизентерии. Среди сопутствующих заболеваний наиболее распространенным был хронический алкоголизм, который наблюдался преимущественно среди мужчин, чаще у больных с тяжелым течением заболевания. Так, в группе со среднетяжелым течением дизентерии 17 (35,4 %) больных систематически злоупотребляли алкоголем. В группе больных с тяжелым течением 12 (42,9 %) выздоровевших больных (7 мужчин и 5 женщин) и 23 (63,9 %) умерших (15 мужчин и 8 женщин) были хроническими алкоголиками. У 12 (33,3 %) умерших и у 4 (14,3 %) выздоровевших больных с тяжелым течением выявлены признаки истощения. Заболевания сердечно-сосудистой системы отмечались преимущественно у женщин, наиболее часто (61,1 %) в группе умерших пациентов. Таким образом, у большинства больных с тяжелым течением отмечалось наличие отягощенного преморбидного фона, что по-видимому во многом обусловливало тяжесть течения заболевания и влияло на его исход. При этом, были исключены больные хроническим вирусным гепатитом, туберкулезом, онкологическими заболеваниями. Следует отметить, что высокая частота сопутствующих заболеваний в группе умерших больных объясняется также более полным выявлением их при секционном исследовании.

Лечение больных включало в себя: антимикробную терапию, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами, витамины. Большинство больных с тяжелым течением помимо этого получали коллоидные растворы, по показаниям плазму, препараты крови, внутривенно преднизолон. Кроме того, 1 выздоровевшей и 5 умершим больным с тяжелым течением заболевания проводились оперативные вмешательства, необходимость которых была обусловлена появлением перитониальных симптомов или симптомов острой кишечной непроходимости. Необходимо отметить, что 14 выздоровевшим и 21 умершему больному с тяжелым течением производилась катетеризация магистральных вен, в связи с чем они получали внутривенно минимальные дозы гепарина (в среднем 2,5 тысячи единиц в сутки).

В терапии больных дизентерией использовались следующие антимикробные препараты: ципрофлоксацин (внутривенно и перорально), гентамицин, цефалоспорины (1, 2 и 3 поколения), фуразолидон, ампициллин. Следует отметить, что больные с тяжелым течением дизентерии получали антимикробные препараты преимущественно парентеральным путем, что было связано с наличием у них инфекционно-токсического шока и нарушениями сознания. В группе больных со среднетяжелым течением заболевания чаще применялись пероральные формы антимикробных преаратов.

Для лечения группы больных среднетяжелыми формами дизентерии Флекснера 2а (30 человек) был использован один из наиболее активных препаратов группы фторхинолонов - “Таривид” (офлоксацин). С целью выбора наиболее эффективной схемы этиотропной терапии были предложены следующие схемы введения: первая группа больных (18 человек) получала офлоксацин перорально по 200 мг 2 раза в день, в течение 5-7 дней; вторая группа (12 человек) получала вначале внутривенные инфузии офлоксацина по 200 мг 2 раза в день, в течение 2-3 дней, затем перорально 200 мг 2 раза, в теченние 5 дней. Третью группу (20 человек) составили больные дизентерией, в терапии которых использовались комбинации из нескольких антибактериальных препаратов, не включавшие фторхинолонов. Группы формировались методом случайной выборки.

Лабораторное обследование включало в себя наряду с общеклиническими и биохимическими анализами исследование показателей плазменно-коагуляционного гемостаза: определение времени свертывания крови производилось по Lee и White; определение времени рекальцификации цитратной плазмы определялось по методу Bergerhof и Roka; определение протромбинового времени производилось по методу Квика; определение фибриногена B в плазме крови (модификация В.П. Балуда); этаноловый тест (модификация В.Г. Лычева); определение активности антитромбин-III-гепаринового комплекса проводилось по Marbet и Winterstein (модификация Ю.Л. Кацадзе и М.А. Котовщиковой). Для изучения состояния тромбоцитарного звена гемостаза был использован метод морфологической оценки повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов (Шитикова А.С., 1991). Изучение показателей гемостаза проводилось в динамике заболевания: на 5-10 день болезни (обычно после идентификации возбудителя) и на 15-21 день болезни. Контрольную группу составили 40 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте 40 - 65 лет, сопоставимые по условиям жизни и быта с обследованными больными.

Ректороманоскопическое исследование проводилось на 7-14 день болезни 32 больным со среднетяжелым течением и 24 больным с тяжелым течением (15 выздоровевшим и 9 умершим.)

Микробиологическое исследование культур шигелл выполнено в лаборатории кишечных инфекций НИИЭМ им. Пастера (Заведующая отделением - канд. мед. наук Н.В. Сафонова). Исследовано 80 штаммов шигелл Флекснера 2а, из которых 40 были выделены при поступлении в стационар, от больных среднетяжелым (24 штамма) и тяжелым течением дизентерии (16 штаммов), а другие 40 штаммов получены при постмортальных бактериологических исследованиях кишечного содержимого. Были изучены ферментативные свойства шигелл, чувствительность к 17 колицинам из коллекции Фредерика и чувствительность к антибактериальным препаратам.

Результаты клинических, лабораторных и других дополнительных исследований заносились в специально созданную для этих целей базу данных на основе компьютерной программы разработки СУБД “Microsoft Access 7.0”, входящей в пакет “Microsoft Office 95 Professional Edition”.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с вычислением средних величин, относительных показателей, средней ошибки, среднего квадратичного отклонения. Статистическая достоверность оценивалась по критерию Стьюдента (Каминский Л.С. 1964).

**РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Анализ результатов показал, что клиническая картина у больных со среднетяжелым и тяжелым течением дизентерии Флекснера 2а были представлена преимущественно синдромом интоксикации и колитическим синдромом. Симптомы интоксикации были выражены значительно сильнее у больных с тяжелым течением заболевания. У 9 (32,1 %) выздоровевших больных с тяжелым течением и у 20 (55,6 %) умерших при поступлении в стационар отмечалось нарушение сознания, у 13 (46,4 %) выздоровевших и 28 (77,8 %) умерших больных имелась выраженная адинамия. Рвота наблюдалась преимущественно в дебюте заболевания у 1/2 больных с тяжелым течением и у 1/4 больных со среднетяжелым течением заболевания. Наиболее часто, в 22 случаях (61,1 %), рвота выявлялась в группе умерших больных. Максимальная температура тела в период разгара заболевания более чем у половины больных среднетяжелыми и тяжелыми формами находилась в диапазоне от 38,1 до 39,0 С. Повышение температуры выше 39,0 С чаще выявлялось в группе со среднетяжелым течением заболевания - у 15 больных (35,7 %), тогда как среди больных тяжелым течением лишь у 5 выздоровевших (20,9 %) и 4 (14,3 %) умерших. Субфебрильная температура (от 37,1 до 38,0 С) определялась наиболее часто среди умерших больных - у 10 (35,7 %) пациентов. Описывая особенности колитического синдрома, необходимо отметить, что частота стула более чем у 1/2 пациентов со среднетяжелым течением и у 1/4 больных с тяжелым течением дизентерии не превышала 10 раз в сутки. Боли в животе встречались в обеих группах больных практически с одинаковой частотой, более чем в 80 % случаев заболеваний. В группе со среднетяжелыми формами заболевания боли носили чаще схваткообразный (периодический) характер - у 28 (58,3 %) больных, ноющие (постоянные) боли наблюдались у 12 (25,0 %) больных этой группы. В группе больных с тяжелым течением заболевания у 12 (42,9 %) выздоровевших и у 23 (63,9 %) умерших пациентов были ноющие боли в животе. Болезненность при пальпации живота при поступлении в больницу выявлена у 41 (85,4 %) больного со среднетяжелым течением и у 58 (90,6 %) больных с тяжелым течением дизентерии. При этом у пациентов со среднетяжелым течением болезненность определялась преимущественно в области сигмовидной кишки. Среди больных с тяжелым течением у 19 (67,9 %) выздоровевших и 16 (44,4 %) умерших отмечалась болезненность при пальпации по ходу всей толстой кишки, а у 3 (10,7 %) выздоровевших 12 (33,3 %) умерших - болезненность во всех отделах живота без четкой локализации. Данные различия можно объяснить большей распространенностью и выраженностью патологического процесса среди тяжелых больных. Признаки геморрагического синдрома отмечались у 1/3 больных с тяжелым течением заболевания, в том числе возникновение геморрагий в местах инъекций наблюдалось у 8 (28,6 %) выздоровевших и 14 (38,9 %) умерших больных, появление крови в стуле на фоне проводимой терапии отмечено у 4 (14,3 %) выздоровевших и 8 (22,2 %) умерших пациентов. У 5 пациентов с тяжелым течением (1выздоровевшего и 4 умерших) развивались желудочно-кишечные кровотечения.

Анализ данных ректороманоскопического исследования показал, что у больных со среднетяжелым течением дизентерии наблюдался преимущественно катарально-геморрагический (46,9 %) и катарально-эрозивный (34,4 %) проктосигмоидит. У больных с тяжелым течением чаще обнаруживались деструктивные изменения в дистальном отделе толстой кишки. В группе выздоровевших пациентов данный характер воспаления был выявлен у 56,3 % больных, а у 43,8 % был обнаружен катарально-геморрагический проктосигмоидит. Из 9 умерших больных у 4 был выявлен язвенно-геморрагический, у 3 - катарально-геморрагический и у 2 катарально-эрозивный проктосигмоидит.

Изучение данных патологоанатомических исследований показало, что у 91,7 % умерших наряду с тотальным поражением толстой кишки воспалительный процесс распространялся на подвздошную, реже тощую кишки. Преобладали смешанные формы воспаления. Наиболее выраженные изменения наблюдались обычно в толстой кишке, где у 55,6 % умерших обнаружен язвенный процесс, а в 16,7 % случаев наблюдался флегмонозно-некротический характер воспаления. В подвздошной кишке чаще выявлялись катаральный, катарально-геморрагический и фибринозный характер воспаления. В большинстве случаев (66,7 %) непосредственной причиной смерти больных была острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне тяжелой интоксикации, связанной с воспалительными изменениями в кишке.

Анализ осложнений у больных с летальными исходами показал, что наиболее частым осложнением, связанным непосредственно с желудочно-кишечным трактом был перитонит (7 случаев), тяжесть которого варьировала от ограниченных серозно-фибринозных до разлитых гнойных форм с перфорацией стенки кишки (2 случая.). Реже наблюдались желудочно-кишечные кровотечения (4 случая), геморрагическое инфарцирование стенки подвздошной кишки (4 случая), парез кишечника (4 случая). Среди осложнений не связанных непосредственно с желудочно-кишечным трактом чаще всего встречались: отек легких (16 случаев) и отек мозговых оболочек (10 случаев), пневмонии (8 случаев), которые в 3 случаях имели септическую природу. У 4 больных была обнаружена септикопиемия, которая в 2 случаях была обусловлена грибами рода Кандида, а в двух других была вызвана золотистым стафилококком. Тромбоэмболии мелких и средних ветвей легочной артерии выявлены в 4 случаях, в 1 случае выявлен сегментарный тромбоз верхней брызжеечной артерии. Практически у всех умерших имелась паренхиматозная дистрофия печени, почек, миокарда.

При анализе показателей гемоглобина и гематокрита на 5-10 день болезни достоверных различий по сравнению с таковыми у здоровых лиц выявлено не было. У пациентов со среднетяжелым течением и у выздоровевших пациентов с тяжелым течением отмечалась тенденция к увеличению средней концентрации гемоглобина обусловленная сгущением крови в связи с потерей жидкости.

Изучение данных показателей в динамике заболевания показало, что на 15-21 день у больных отмечалось снижение среднего содержания гемоглобина по сравнению со здоровыми, которое в группах с тяжелым течением заболевания было достоверным (p < 0,001), и снижение среднего показателя гематокрита, которое было статистически значимым в группе умерших больных (p < 0,01). Наиболее выраженное снижение концентрации гемоглобина (83 ±7,2 г/л) и показателя гематокрита (32,4 %) в группе умерших свидетельствует о развитии анемии у этих пациентов.

При исследовании концентрации креатинина в плазме на 5-10 день болезни было установлено, что у больных с тяжелым течением дизентерии наблюдалось статистически значимое увеличение среднего показателя концентрации креатинина по сравнению с контрольной группой (p < 0,001). В дальнейшем, на 15-21 день болезни у больных с тяжелым течением наблюдалась тенденция к снижению среднего показателя концентрации креатинина. Однако, в группе умерших больных данный показатель оставался достоверно выше по сравнению с таковым у выздоровевших больных (p < 0,05), что свидетельствует о развитии у них почечной недостаточности.

Исследование состояния плазменно-коагуляционного звена гемостаза и внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных со среднетяжелым и тяжелым течением дизентерии на 5-10 день болезни выявило преобладание признаков гиперкоагуляции. Так, по сравнению с данными у контрольной группы было отмечено статистически значимое укорочение времени свертывания крови (p <0,05) и времени рекальцификации плазмы (p <0,01). При этом во всех группах имелись отдельные больные, у которых полученные величины находились в пределах нормы. Средний показатель протромбинового индекса в рассматриваемых группах больных достоверно не отличался от нормы, но отмечалась тенденция к его снижению при тяжелом течении заболевания, особенно в группе умерших больных. Концентрация фибриногена в среднем была достоверно выше чем у здоровых лиц (p <0,05). В группе больных со среднетяжелым течением дизентерии данный показатель был повышен у 26 (86,7 %) человек, а у 4 (13,3 %) находился в пределах нормы. Среди выздоровевших пациентов с тяжелым течением концентрация фибриногена была повышена у 15 (62,5 %) больных, не отличалась от нормы у 6 (25,0 %) больных и у 3 (12,5 %) была ниже нормы. В группе умерших больных повышенная концентрация фибриногена отмечена у 19 (63,3 %) пациентов, находилась в пределах нормы у 7 (23,3 %) больных, а у 4 (13,3 %) была ниже нормы. У 63,3 % больных со среднетяжелым течением и у 73,0 % пациентов с тяжелым течением обнаруживался фибриноген В, что, вероятно, было обусловлено тромбинемией. Более чем у половины обследованных определялся положительный этаноловый тест, свидетельствующий о наличии продуктов деградации фибрина. Отмечено, что увеличение активности коагуляционного потенциала крови и уровня фибриногена у этих больных сопровождалось повышением активности антитромбина III, которое было в меньшей степени выраженным у больных с тяжелым течением заболевания. Возрастание активности антитромбина III - антикоагулянта, несущего около 80 % противосвертывающей активности крови, по-видимому, следует расценивать как защитную реакцию на гиперкоагуляцию, а меньшая степень повышения данного показателя в группе больных тяжелым течением заболевания может быть связана с внутрисосудистым свертыванием и потреблением антитромбина III у этих больных.

Описанные изменения плазменно-коагуляционного звена гемостаза у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания сопровождались уменьшением количества тромбоцитов, которое было статистически значимым во всех группах больных (p < 0,01). Вместе с тем, было отмечено статистически значимое усиление внутрисосудистой активации тромбоцитов, которое проявлялось в уменьшении интактных форм тромбоцитов (дискоцитов) и увеличении доли активных форм (дискоэхиноцитов, сфероцитов, сфероэхиноцитов), а также тенденция к увеличению количества кровяных пластинок, вовлеченных в агреганты. Следует отметить, что достоверных различий показателей плазменно-коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных различными формами дизентерии в этот период наблюдения нами выявлено не было.

При изучении в динамике заболевания (15-21 дни болезни) были установлены различия в развитии процесса у больных со среднетяжелым и тяжелым течением дизентерии. У большинства пациентов со среднетяжелым течением заболевания в этот период наблюдалось клиническое выздоровление, что сопровождалось улучшением показателей плазменно-коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза - средние показатели время свертывания крови и рекальцификации плазмы нормализовались. Концентрация фибриногена оставалась повышенной у 10 (33,3 %) больных среднетяжелым течением, а у остальных снизилась до нормы. Частота положительных паракоагуляционных тестов у этих больных уменьшилась. Активность антитромбина III в среднем понизилась, но все же оставалась выше или в пределах нормальных значений у всех пациентов этой группы. Количество тромбоцитов в среднем нормализовалось у всех больных этой группы. Уменьдилось число тромбоцитов, вовлеченных в агреганты (p <0,01). Показатели внутрисосудистой активации и агрегации пластинок уменьшились, но оставались достоверно выше, чем у здоровых лиц.

Таблица 1

Показатели плазменно-коагуляционного гемостаза у больных дизентерией

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели гемостаза | | Контрольная | Течение заболевания | | |
|  | | группа n=20 | Среднетяжелое | Тяжелое | | |
|  | |  | n=30 | Выздоровевшие n=22 | Умершие n=30 | |
| Сроки наблюдения,  день болезни | |  | 5-10  15-21 | 5-10  15-21 | 5-10  15-21 | |
| Время свертывания, мин | | 6,5 ±0,3 | 4,5 ±0,6 \*  7,5 ±0,5 | 4,2 ±0,7 \*  8,2 ±0,6 | 4,3 ±0,9 \*  7,9 ±1,1 | |
| Время рекальцификации, сек | | 102,0 ±4,2 | 86,1 ±4,5 \*  112,3 ±8,4 | 82,9 ±6,4 \*  139,5 ±10,2\* | 85,2 ±5,2 \*  146,1 ±13,2\* | |
| Протромбиновый индекс, % | | 86,2 ±1,6 | 86,5 ±2,1  82,5 ±2,3 | 83,4 ±3,3  74,3 ±3,6\* | 80,3 ±3,1  71,2 ±1,8\* | |
| Концентрация фибриногена, г/л | | 3,2 ±0,1 | 4,6 ±0,4\*  4,1 ±0,3\* | 4,5 ±0,5\*  3,3 ±0,4 | 4,9 ±0,5\*  2,8 ±0,3 | |
| Антитромбин Ш, % | | 100,0 ±6,0 2\* | 212,6 ±12,9\*  151,4 ±11,5\* | 176,2 ±13,5\*  132,3 ±12,4 | 144,7 ±17,6\*  97,8 ±16,2 | |
| Этаноло-вый тест | частота положительных | нет | 53,3  30,0 | 54,5  36,4 | 56,7  36,7 | |
| Фибрино-ген В | результатов, % | нет | 63,3  40,0 | 72,7  50,0 | 73,3  53,3 | |

\* - p < 0,05 достоверность различий показателей у больных и контрольной группы обследованных.

2\* - среднее значение (по данным НИИ Гематологии и переливания крови)

Таблица 2

Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных дизентерией

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Течение заболева- | Кол-во исслед | Кол-во  тромбоци- | Различные формы тромбоцитов | | | | | Сумма актив-ных форм | Число тромбоцитов, |
| ния | ований | тов | Дискоциты % | Дискоэхиноциты % | Сфероциты % | Сфероэхиноциты % | | тромбоцитов% | в агрегантах % |
| Сроки наблюде-ния, день болезни | | 7-14  15-21 | 7-14  15-21 | 7-14  15-21 | 7-14  15-21 | 7-14  15-21 | 7-14  15-21 | | 7-14  15-21 |
| Контроль 3\* | n=30 | 282±15,0 | 86,6 +0,6 | 9,8 ±0,5 | 1,7 ±0,1 | 1,3 ±0,1 | | 12,8 ±0,5 | 6,8 ±0,4 |
| Среднетя желое | n=18 | 219 ±16,5\*  281 ±16,4 2\* | 51,4 ±3,2\*  76,8 ±2,8\* | 25,3 ±1,8 \*  17,5 ±1,6\* | 11,5 ±0,7\*  2,8 ±0,6 2\* | 11,8 ±0,8\*  2,9±0,6\* 2\* | | 48,5 ±3,1\*  23,2 ±2,8\* | 8,2 ±1,2  3,2 ±0,6\* |
| Тяжелое |  |  |  |  |  |  | |  |  |
| Выздоровевшие | n=12 | 202±17,4\*  232 ±16,5\*2\* | 48,2 ±3,8\*  68,4 ±3,5\* | 27,4±1,9\*  20,5 ±1,8\* | 11,6 ±0,9\*  5,2 ±0,8\* 2\* | 12,8 ±1,1\*  5,9 ±0,9\* 2\* | | 51,6 ±3,8\*  31,6 ±3,5\* | 7,8 ±1,6  3,5 ±0,8\* |
| Умершие | n=4 | 169 ±19,8\*  182 ±21,6\* | 46,1 ±4,6\*  60,2 ±4,8\* | 29,5 ±2,1\*  25,4 ±2,5\* | 11,5 ±1,2\*  6,3 ±1,1\* | 12,9 ±1,3  8,1 ±1,3\* | | 53,8 ±4,6\*  39,8 ±4,8\* | 7,9 ±2,1  4,1 ±1,1\* |

\* - p <0,05 достоверность различий показателей у больных и здоровых лиц

2\* - p < 0,05 достоверность различий показателей у больных со среднетяжелым и тяжелым течением.

3\* - показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов у здоровых лиц по работе А.С. Шитиковой и др. (1996).

В группе с тяжелым течением дизентерии у большинства выздоровевших и умерших больных клинического выздоровления в этот период не наблюдалось, поэтому на момент обследования они продолжали получать антибактериальную и инфузионную терапию. Установлено, что у этих больных преобладали признаки гипокоагуляции. Была отмечена тенденция к удлинению времени свертывания крови и статистически значимое увеличение среднего показателя времени рекальцификации плазмы (p < 0,01). Однако, у 4 выздоровевших и 5 умерших больных данные показатели находились в пределах нормы. Кроме того, у больных с тяжелым течением наблюдались признаки, которые могут быть расценены как результат процесса потребления. Так, было выявлено статистически значимое снижение протромбинового индекса (p < 0,01). Отмечена также тенденция к уменьшению концентрации фибриногена. Индивидуальные колебания данного показателя среди выздоровевших больных находились в пределах от 2 до 7,7 г/л, а среди умерших от 1,1 до 5,3 г/л, причем, у 8 умерших концентрация фибриногена не превышала 2 г/л. Частота положительных паракоагуляционных тестов уменьшилась, но оставалась выше чем у больных со среднетяжелыми формами дизентерии. Произошло снижение активности антитромбина III по сравнению с исходным уровнем, в наибольшей степени выраженное у умерших больных. Следует отметить, что наиболее значительное уменьшение активности антитромбина III (до 60,0 %) отмечалось у умерших больных, а также в группе выздоровевших больных с тяжелым течением (до 85,0 %), которые на момент обследования получали массивную инфузионную терапию и внутривенно (в катетер) минимальные дозы гепарина. Это, по-видимому, было связано с образованием комплексов гепарин-антитромбин III и, следовательно, с более интенсивным потреблением антитромбина III у этих больных.

При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза у больных тяжелым течением отмечена тенденция к увеличению количества тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем. Однако среднее содержание тромбоцитов у выздоровевших и умерших больных было достоверно ниже, чем у больных со среднетяжелым течением. Наблюдалось также уменьшение показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов и статистически значимое снижение количества пластинок, вовлеченных в агреганты (p <0,05). При этом доля активных форм тромбоцитов в среднем оставалась достоверно выше, чем у больных со среднетяжелым течением (p < 0,05). Необходимо отметить, что уменьшение внутрисосудистой активации и агрегации тромбоцитов на фоне возможного усиления тромбинемии, приводящей к потреблению факторов свертывания могло быть связано с появлением рефрактерных форм тромбоцитов в результате их дезагрегации или длительного контакта с агрегирующими агонистами. Нельзя также исключить ингибиторного действия на них продуктов деградации фибрина.

Таким образом, у больных с тяжелым течением дизентерии наблюдаются характерные фазные изменения в системе гемостаза со сменой фазы гиперкоагуляции, фазой гипокоагуляции, с потреблением некоторых факторов плазменно-коагуляционного, тромбоцитарного звеньев гемостаза. Данные изменения у больных с выраженными деструктивными изменениями в тканях при вероятном поступлении в кровоток эндотоксинов, вызывающих резкую активацию реакций гемостаза, а также появление как геморрагических, так и тромботических осложнений свидетельствуют о наличием ДВС синдрома, что согласуется с данными В.Г. Патеюк с соавт. (1984), Т.В. Жернаковой с соавт. (1984). Это подтверждают и результаты патоморфологических исследований, проведенных в патологоанатомическом отделении больницы № 30 им. С.П. Боткина, при которых нередко наблюдались такие характерные для ДВС синдрома проявления как микротромбозы и очаговые кровоизлияния в подслизистом слое кишки, тромбозы ветвей легочной артерии, кишечные кровотечения, кровоизлияния в легкие и другие внутренние органы (Комарова Д.В. с соавт., 1995; Цинзерлинг В.А. с соавт., 1997).

Исследование чувствительности 80 выделенных штаммов шигелл к антибактериальным препаратам методом дисков показало, что все они были устойчивы к левомицетину, тетрациклину, ампициллину, стрептомицину, мономицину, канамицину, рифампицину и умеренно чувствительны к цефалоспоринам и аминогликозидам. Так, 80 % изученных штаммов оказались чувствительными к Цефоперазону, 15 % - умеренно чувствительными, остальные 5 % - резистентными. К гентамицину наблюдалась умеренная чувствительность у 77,5 % выделенных штаммов, а 22,5 % штаммов были резистентны. Наиболее высокая чувствительность шигелл (100 %) отмечена к офлоксацину и ципрофлоксацину, что было подтверждено исследованием методом серийных разведений. Изученные штаммы различались по способности ферментировать некоторые углеводороды. Более половины изученных штаммов были отнесены к 6 биовару по классификации Хоменко - Киселевой, 15 % штаммов отнесены к 1 биовару, 11 % - к 12 биовару, остальные к 4 и 7 биоварам. При сопоставлении микробиологических особенностей шигелл с течением заболевания и характером патоморфологических изменений связи выявлено не было.

Для оценки эффективности этиотропной терапии больных с тяжелым течением дизентерии Флекснера 2а фторхинолонами (при пероральном и парентеральном введении) и другими антибактериальными препаратами был проведен ее анализ у 52 пациентов с тяжелым течением дизентерии (28 выздоровевших и 24 умерших), длительность пребывания в стационаре которых была не менее 7 суток. Установлено, что практически все эти больные получали начиная с 1-2 суток от момента поступления комбинации из нескольких антибактериальных препаратов, включавшие у 23 выздоровевших и 18 умерших ципрофлоксацин.

В зависимости от пути введения и способа применения ципрофлоксацина выздоровевшие больные с тяжелым течением дизентерии распределились следующим образом: 11 человек получали ципрофлоксацин только внутривенно по 200 мг 2 раза в сутки 4-10 дней, другие 12 человек получали ципрофлоксацин внутривенно в той же дозе в течении 4-9 дней, и перорально по 250 мг 2 раза в сутки. Остальные 5 человек получали комбинации из нескольких различных антибактериальных препаратов, не включавшие фторхинолонов. Анализ результатов лечения показал, что у пациентов с пероральным приемом ципрофлоксацина во всех случаях отмечалось освобождение от возбудителя, тогда как при других способах лечения у 2 больных наблюдалось повторноге выделение возбудителя, что потребовало проведения дополнительных курсов антимикробной терапии.

В группе умерших больных 12 человек получали ципрофлоксацин внутривенно в дозе 200 мг по 2 раза в сутки (5-10 дней), 5 человек получали ципрофлоксацин внутривенно, в той же дозе (4-9дней) и перорально в дозе 250 мг 2 раза в сутки (2-3 дня), 1 больной получал ципрофлоксацин перорально по 250 мг 2 раза в сутки, в течение 3 дней. Применение ципрофлоксацина у этих больных сочеталось с использованием гентамицина (10 человек), цефалоспоринов (7 человек), ампициллина (4 человека), фуразолидона (4 человека). Остальные 6 человек получали комбинации из гентамицина и других антибактериальных препаратов других групп, не включавшие фторхинолонов. При этом у большинства умерших длительное время сохранялся неустойчивый стул (до 30 суток и более), в связи с чем им проводились повторные курсы антибактериальной терапии. При повторном бактериологическом исследовании у 3 больных при жизни и у 4 пациентов при исследовании секционного материала был обнаружен возбудитель - шигеллы Флекснера 2а. Анализируя причины неблагоприятных исходов у данных больных необходимо отметить, что половина из них поступили в стационар на поздних сроках (7 и более суток) от начала заболевания. Следует также учесть, что внутривенное введение ципрофлоксацина совмещалось обычно с инфузиями кристаллоидных и коллоидных растворов, что вероятно усиливало выведение препарата и вызывало снижение его концентрации в крови. Кроме того, использование комбинаций из нескольких антибактериальных препаратов, по-видимому, способствовало развитию дисбактериоза и сохранению диарейного синдрома у этих больных.

После получения вышепредставленных данных мы использовали для лечения группы больных со среднетяжелым течением дизентерии Флекснера 2а (30 человек) другой препарат из группы фторхинолонов - офлоксацин (Таривид). Анализ результатов показал, что улучшение состояния: уменьшение интоксикации, нормализация температуры в обеих группах, получавших офлоксацин, отмечалось обычно на 2 сутки лечения (в среднем 2,1 ±0,1 и 2,2 ±0,1 сутки соответственно), а в контрольной группе на 2-4 сутки (в среднем 2,5 ±0,2 сутки). Нормализация стула наблюдалась раньше при пероральном приеме офлоксацина, в среднем на 4,5 ±0,4 день, тогда как при смешанном приеме - в среднем 6,3 ±0,5 день. В контрольной группе нормализация стула происходила в среднем на 9,0 ±0,6 день. При обоих способах применения офлоксацина у всех больных имело место освобождение от возбудителя, подтвержденное двухкратным лабораторным контролем. В группе сравнения при контрольном бактериологическом исследовании испражнений у двух больных был обнаружен возбудитель, в связи с чем им был проведен повторный курс лечения антибактериальными препаратами.

**ВЫВОДЫ**

1. Клиническая картина тяжелых форм дизентерии Флекснера 2а в период эпидемического подъема 1994-1996 гг характеризовалась выраженными симптомами общей интоксикации и колитическим синдромом с преобладанием в дистальном отделе толстой кишки катарально-геморрагического, эрозивно-язвенного воспаления. Заболевание сопровождалось развитием инфекционно-токсического шока, геморрагическим синдромом, острой почечной недостаточностью.
2. Клиническая картина у умерших больных характеризовалась относительно невысокой лихорадкой, небольшой частотой стула, расстройствами сознания, адинамией. У 91,7 % умерших наряду с тотальным поражением толстой кишки воспалительный процесс распространялся на подвздошную, реже тощую кишки. Наиболее выраженные изменения наблюдались обычно в толстой кишке, где у 55,6 % умерших обнаружен язвенный процесс, а в 16,0 % случаев наблюдался флегмонозно-некротический характер воспаления. Данные воспалительные изменения сопровождались развитием дистрофических изменений и нарушением функций внутренних органов (миокарда, почек, печени), что утяжеляло состояние больных и способствовало наступлению летального исхода. В большинстве случаев причиной смерти больных была тяжелая интоксикация, связанная с воспалительными изменениями в кишке. Наступлению летальных исходов способствовали различные осложнения, среди которых наиболее частыми были отек легких и отек мозговых оболочек, пневмония, перитонит, септицемия, тромбэмболия ветвей легочной артерии.
3. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением дизентерии Флекснера в период разгара заболевания (на 5-10 день болезни) преобладали признаки гиперкоагуляции, связанной с повышением активности плазменно-коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Эти изменения сопровождались повышением активности наиболее важного антикоагулянта - антитромбина III, в меньшей степени выраженным у больных тяжелыми формами заболевания. При своевременной антибактериальной терапии фторхинолонами и адекватной инфузионной терапии у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами, как правило, наблюдалось клиническое выздоровление, что сопровождалось улучшением и постепенной нормализацией показателей гемостаза.
4. У больных тяжелыми формами дизентерии при наличии гемоколита и выраженных эрозивно-язвенных изменений в кишке наблюдалось потребление факторов свертывания, антитромбина III, тромбоцитов с преобладанием признаков гипокоагуляции. Клинически развитие ДВС синдрома сопровождалось кровоточивостью в местах инъекций, гемоколитом, а также развитием тромботических осложнений. При этом оперативные вмешательства, а также простые диагностические и лечебные манипуляции с возможным повреждением тканей и сосудов усиливали процесс потребления факторов плазменно-коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза у данных больных и тем самым способствовали прогрессированию ДВС синдрома с развитием тромбогеморрагических осложнений.
5. Популяция штаммов шигелл Флекснера 2а, циркулировавших в 1994-1995 годах в Санкт-Петербурге, была неоднородна по своим биологическим свойствам. Установлена циркуляция 5 ферментативных вариантов и 11 вариантов по чувствительности к колицинам из коллекции Фредерика. Однако, связи между микробиологическими особенностями возбудителя и характером течения заболевания выявлено не было. В этот период наблюдалась высокая устойчивость выделенных культур Флекснера 2а к традиционно используемым антибактериальным препаратам. Отмечена высокая чувствительность (100 % выделенных культур) к фторхинолонам (офлоксацину, ципрофлоксацину).
6. Установлена терапевтическая эффективность фторхинолонов (офлоксацина и ципрофлоксацина) при среднетяжелых и тяжелых формах дизентерии. В лечении больных со среднетяжелым течением дизентерии оптимальным является пероральный прием данных препаратов. При тяжелых формах заболевания целесообразно увеличение дозы фторхинолонов и совмещение их перорального приема с парентеральным введением.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

Рекомендуется провести исследование возможности применения дезагрегантной терапии у больных дизентерией с выраженными признаками внутрисосудистого свертывания, с целью профилактики тромботических осложнений.

Выявленные клинико-лабораторные особенности позволяют рекомендовать исследование антитромбина III, количества тромбоцитов, их внутрисосудистой активации и агрегации, как высокоинформативных показателей прогноза развития тромбогеморрагических осложнений у больных с тяжелыми формами дизентерии.

В качестве средства этиотропной терапии больных дизентерией Флекснера 2а могут быть рекомендованы препараты группы фторхинолонов (офлоксацин и ципрофлоксацин) при среднетяжелом течении заболевания перорально в дозе 200-250 мг 2 раза в сутки в течение 5 суток, а при тяжелом течении дизентерии целесообразно пероральное применение данных препаратов в дозе 400-500 мг 2 раза в сутки и паралельно их внутривенное введение в дозе 200 мг 2 раза в день.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Патоморфоз шигеллеза Флекснера 2а в Санкт-Петербурге // Международные симпозиумы, посвященные году Пастера “Идеи Пастера в борьбе с инфекциями”. - Тез. докл. СПб., 1995. - С. 64. (Соавторы Цинзерлинг В.А., Неверов В.А., Ремезов А.П., Комарова Д.В., Васин Ю.В., Чуприна В.Д.)

2. Лечение дизентерии Флекснера офлоксацином // Антибиотики и химиотерапия 1996 Т.41. - № 9, - С. 95. (Соавтор Рахманова А.Г.)

3. О лечении среднетяжелых и тяжелых форм дизентерии Флекснера 2а (Соавторы Рахманова А.Г., Неверов В.А., Цинзерлинг В.Ф., Романенкова Н.И., Васин Ю.В., Гольцова Е.Ю., Фазылов В.Х.) // Казанский мед. журн. - 1997. - № 4. - С. 82-85.

4. Применение офлоксацина (Таривида) в терапии шигеллеза Флекснера // Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции. - СПб.: “ССЗ”, С. 136-139. (Соавторы Рахманова А.Г., Неверов В.А., Цинзерлинг В.Ф.)