На правах рукописи

ЗАХАРЕНКО СЕРГЕЙ МИХАЙЛОВИЧ

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, МИКРОФЛОРА ТОЛСТОЙ КИШКИ

И КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОЗА У БОЛЬНЫХ

ОСТРОЙ ДИЗЕНТЕРИЕЙ ФЛЕКСНЕРА 2А

14.00.10 - инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 1997

Работа выполнена в Военно-медицинской академии

Научный руководитель - член-корреспондент РАЕН академик МАНЭБ профессор Лобзин Ю.В.

Научный консультант - доктор медицинских наук профессор Кацалуха В.В.

Официальные оппоненты:

академик МАНЭБ профессор Рахманова А.Г.

доктор медицинских наук профессор Подлевский А.Ф.

Ведущее учреждение:

Санкт-Петербургская Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова.

Защита диссертации состоится “22” сентября 1997 г.

в 10 час. на заседании специализированного совета Д 106.03.05 в Военно-медицинской академии (194044 г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева 6).

 С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке академии.

 Автореферат разослан “20” июня 1997 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор Ляшенко Ю.И.

Актуальность темы. Острая дизентерия (шигеллез) остается актуальнейшей проблемой инфектологии и в настоящее время. Значимость кишечных инфекций в войсках особенно возрастает при ведении боевых действий, оказывая иногда ощутимое влияние на боеспособность (Смирнов Е.И. и соавт., 1988; Перепелкин В.С. и соавт., 1991; Карцев А.Д., 1996).

Заболеваемость шигеллезом в 1995 г. в России по сравнению с 1994 г. возросла на 23,9 %, а по сравнению с 1992-1993 гг. - в 2 раза, и составила 184,1 на 100 000 населения; уровень смертности в 1995 г. по сравнению с 1991 г. увеличился в 6,6 раза (Шаханина И.Л. и соавт., 1996, Котова Е.А., 1996). В Санкт-Петербурге заболеваемость дизентерией в 1994 г. составила 203,7 на 100 000 населения (Ставицкая Е.Л., 1997). В 1995 г. в Российской Федерации было зарегистрировано более 100 вспышек острых кишечных инфекции, дизентерии в том числе, с числом пострадавших более 10 тыс. человек, тогда как в 1994 г. их было в 2 раза меньше. По экономической значимости среди инфекционных заболеваний шигеллез занимает 4 место и экономический ущерб на 1 случай забо­левания в ценах на 01.12.95 г. оценивается в 727 тыс. рублей, а сум­марный экономический ущерб по Российской Федерации от дизентерии в 1995 г. составил 199 млрд. рублей (Шаханина И.Л. и соавт., 1996, Котова Е.А., 1996).

В конце 80-х - начале 90-х годов произошла смена доминирую­щего штамма возбудителя дизентерии Зонне на Флекснера. За несколько лет шигеллез Флекснера стал ведущей этиологической формой и определил в 1994 году подавляющее большинство случаев бактериологически подтвержденной дизентерии (70,2 %). Вместе с тем, изменилось клиническое течение, а также значительно увеличилась летальность при шигеллезе Флекснера 2а (Подлевский А.Ф. и соавт., 1967; Рахманова А.Г. и соавт., 1996; Рахманова А.Г. и Куликов В.П., 1996; Шувалова Е.П. и Кроткова М.Р., 1996).

Увеличение доли полирезистентных штаммов шигелл, снижение эффективности применявшихся схем лечения потребовали внедрения в клиническую практику новых эффективных антибактериальных препаратов (Неверов В.А. и соавт., 1995; Прохорчик А.А. и соавт., 1995; Зубик Т.М. и Финогеев Ю.П., 1997). Не решенной до настоящего времени остается проблема дисбактериозов, развивающихся при острых кишечных инфекциях, в том числе и вследствие антибактериальной терапии. Повсеместное применение препаратов на основе отдельных штаммов бифидобактерий, лактобактерий и кишечной палочки не позволяет полностью решить эту проблему. В тоже время, отечественная промышленность приступила к производству новых комбинированных пробиотиков (биоспорин, бифацид, двухкомпонентный лактобактерин и др.), клиническая эффективность которых еще недостаточно изучена, в том числе и при шигеллезе.

Цель работы. Целью настоящего исследования явилось изучение клинического течения дизентерии Флекснера 2а, характера изменений нормальной микрофлоры толстой кишки и возможностей коррекции развивающихся дисбиотических нарушений с помощью современных бактериопрепаратов.

Задачи исследования.

1. Изучить клиническое течение современной дизентерии Флекснера 2а.

2. Определить характер и степень нарушения нормальной микрофлоры толстой кишки при острой дизентерии.

3. Установить клиническую эффективность препарата фторхинолоновой группы циплокса при лечении острой дизентерии Флекснера 2а и особенности изменения кишечного микробиоценоза на фоне проводимой антибактериальной терапии.

4. Исследовать функциональное состояние циркулирующих и тканевых нейтрофильных гранулоцитов как показателя неспецифической резистентности у больных острой дизентерией и особенности влияния на него современных пробиотиков.

5. Оценить эффективность коротких курсов современных пробиотиков в комплексном лечении больных дизентерии Флекснера 2а.

Научная новизна. В результате проведенного исследования установлено, что клиническое течение современного шигеллеза Флекснера 2а в общем характеризуется относительно невысокой лихорадкой в начальном периоде заболевания и доминированием в клинической картине признаков гастроэнтерита у 20,00 % больных с последующими выраженными симптомами колита у всех пациентов. При типичном течении заболевания реже встречаются язвенные процессы в дистальном отделе толстой кишки (3,43 %).

Установлено, что шигеллез Флекснера 2а в 87,67 % случаев сопровождается развитием дисбактериоз кишечника. У 43,15 % больных, перенесших шигеллез Флекснера 2а, полного восстановления кишечного микробиоценоза к моменту выписки больного из стационара не происходит, что требует проведения дополнительной его коррекции в периоде реабилитации.

Впервые в отечественной практике изучено вли­я­ние препарата фторхинолоновой группы циплокса на нормальную микрофлору толстой кишки при острой дизентерии.

Впервые исследованы изменения функционального состояния тканевых нейтрофильных гранулоцитов у больных острой дизентерией и влияние на него современных пробиотиков.

Практическая значимость работы. На основе отечественных специальных питательных сред разработана новая методика микробиологической диагностики дисбактериозов кишечника, включающая качественное и количественное определение основных анаэробных и аэробных микроорганизмов, входящих в состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

Установлен положительный эффект (сокращение сроков восстановления показателей функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов, а также нормализации кишечного микробиоценоза) при применении отечественного комплексного пробиотика биоспорина.

Предложена схема терапии острой дизентерии, предусматривающая использование препаратов фторхинолоновой группы с последующей коррекцией дисбиотических нарушений новым пробиотиком биоспорином.

Основные положения, выносимые на защиту. В работе обосновываются следующие положения:

1. Острая дизентерия Флекснера 2а сопровождается выраженным нарушением микробиоценоза толстой кишки и снижением функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов циркулирующего и тканевого пула.

2. Микроэкологические нарушения, развивающиеся в толстой кишке, являются одним из факторов, обусловливающих сохранение некоторых клинических симптомов заболевания в периоде ранней реконвалесценции.

3. Дополнительное применение комбинированного пробиотика биоспорина в периоде ранней реконвалесценции ускоряет восстановление нормального микробиоценоза кишечника, а также функциональной активности циркулирующих и тканевых нейтрофильных гранулоцитов.

Апробация и реализация результатов работы. Основные положения работы доложены на научно-практической конференции “Актуальные вопросы военно-морской и клинической медицины” (Санкт-Петербург, 1995), на юбилейной научной конференции, посвященной 100-летию первой в России кафедры инфекционных болезней “Инфектология. Достижения и перспективы” (Санкт-Петербург, 1996), на 2-й Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 1996), на 1-й Международной встрече по лечению инфекционных болезней (Флоренция, 1996), на научной конференции “Актуальные вопросы современной медицины” (Санкт-Петербург, 1996), научной конференции “Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения” (Санкт-Петербург, 1997), заседании Санкт-Петербургского общества инфекционистов (1996).

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе “Методические рекомендации по микробиологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебных учреждениях Армии и Флота” (1996).

Результаты исследования используются при лечении больных дизентерией в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии и в Городской инфекционной больнице № 30 им. С.П. Боткина (г. Санкт-Петербург), в работе лаборатории анаэробных инфекций НИИ Военной медицины, а также в педагогическом процессе на кафедре инфекционных болезней.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 222 отечественных и 107 иностранных источников. В диссертации имеется 19 таблиц, 2 диаграммы и 6 приложений.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И

МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

В период с 1994 г. по 1997 г. нами обследовано 146 больных острой дизентерией Флекснера 2а, находившихся на стационарном лечении в городской инфекционной больнице №30 им. С.П. Боткина г. Санкт-Петер­бурга. У всех пациентов диагноз подтвержден выделением из испражнений шигелл Флекснера 2а. Все они являлись мужчинами, преимущественно молодого возраста: от 17 до 40 лет - 75,34 % (40-48 лет - 24,66 %). Большинство больных (67,81 %) поступили в стационар в первые 4 дня от начала заболевания, на 5-6 сутки болезни - 21,92 % и на 7 сутки и позже - 10,27 % от общего количества больных. При тщательном клиническом и лабораторном обследовании ни у одного больного не выявлено каких-либо сопут­ствующих заболеваний.

Оценку степени тяжести дизентерии и характера клинического течения заболевания проводили на основании критериев, изложенных в Методических указаниях “Диагностика, лечение и профилактика дизентерии и других острых кишечных диарейных инфекций в Советской Армии и Военно-морском Флоте” (1991). В большинстве случаев заболевание протекало остро (86,30%) и лишь у 20 больных (13,70 %) имело место затяжное течение. Было сформировано 4 групп наблюдения. Первую группу составили 36 пациентов с легким типичным течением острой дизентерии. Во вторую были включены 76 больных со среднетяжелым типичным течением шигеллеза. Больные с тяжелым течением болезни - 14 человек - составили 3 группу. В отдельную 4-ю группу были выделены больные с затяжным течением шигеллеза Флекснера 2а.

Клиническое течение, микробиоценоз и характер воспалительных изменений в дистальном отделе толстой кишки в различные периоды болезни изучены нами у всех больных с острым и затяжным течением дизентерии. В более представительной и однородной по составу группе больных среднетяжелой формой острой дизентерии исследованы и некоторые показатели неспецифической резистентности (циркулирующего и тканевого пула нейтрофильных гранулоцитов) и эффективность нового отечественного пробиотика биоспорина. Результаты исследования функциональной активности нейтрофилов, микрофлоры толстой кишки сопоставляли с данными контрольной группы здоровых лиц, которые принимали за норму для наших условий исследования. Контрольную группу составили 40 здоровых мужчин в возрасте от 20 до 40 лет, сопоставимые по условиям жизни и быта, питания и времени обследования с обследованными больными.

Наряду с общепринятым клиническим обследованием больных использовали ряд лабораторных и инструментальных методов исследования.

При поступлении в стационар всем больным выполняли клинический анализ крови и мочи, копроцитологическое исследование кала, посевы кала для выделения возбудителя. Контрольные посевы кала выполняли на 4, 6, 8 и 9 сутки от начала антибактериальной терапии.

Изучение нормальной микрофлоры толстой кишки здоровых людей и характера ее изменений при дизентерии, проводилось на базе анаэробной лаборатории Научно-исследовательского института Военной Медицины. В работе применена новая методика микробиологического исследования испражнений, которая была использована при составлении “Методических рекомендациях по микробиологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебных учреждениях Армии и Флота” (1996). Определение антибиотикочувствительности бактериопрепаратов проводили унифицированным диско-диффузионным методом в соответствии с “Методическими указаниями по применению унифицированных методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам” (1980) и “Методическими рекомендациями по лабораторным методам контроля эффективности антибактериальной терапии” (1986).

Оценку реактогенности биоспорина осуществляли путем активного выявления реакций на его введение лицам контрольной группы по единой методике. Влияние 6-дневного приема нового отечественного пробиотика био­спорина (назначали по 2 дозы через день) на функциональное состояние иммунной системы человека у лиц контрольной группы оценивали в динамике (до начала приема препарата и на 7, 14 и 28 сутки). С этой целью исследовали содержание иммуноглобулина Е методом иммуноферментного анализа, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови - по методике L. Jager (1980). Для определения количества и относительного содержания Т- и В-лимфоцитов применяли традиционный метод розеткообразования с соответствующими эритроцитами. Содержание иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по стандартной методике G. Mancini (1965).

Влияние биоспорина на неспецифический иммунитет оценивали на основании исследования поглотительной способности фагоцитов крови, функционального состояния их кислородзависимой и кислороднезависимой ферментатив­ных систем, изменения концентрации лизоцима (Буха­рин О.В., 1974), неспецифических эстераз (Nardiello S. et al., 1982), миелопероксидазы ( Bainton D.F. et al., 1971) и интерферона ( Пак Н.В., 1989) в сыворотке крови. Для определения миелопероксидазы нейтрофилов использовали методику В.В. Рого­вина (1977).

Исследование функционального состояния кислороднезависимой антимикробной системы нейтрофильных гранулоцитов осуществляли с помощью лизосомально-катионного теста (ЛКТ) (В.Е. Пигаревский и Ю.А. Мазинг, 1987). Для оценки лизосомальной секреторной активности гранулоцитов (ЛСГ) использовали метод “Диагностический очаг воспаления” (ДОВ) по В.Е. Пигаревскому (1988). Изучение тканевого пула нейтрофилов проводили по методике, предложенной Ю.В. Лобзиным и А.Л. Позняком (1992). Исследования проводили на 1-3 день болезни, затем 7 - 9, 14 - 16 и 20 - 25 сутки от начала заболевания.

Для оценки характера и степени выраженности поражения слизистой оболочки нижних отделов толстой кишки при поступлении в стационар и перед выпиской всем больным проводили ректороманоскопию.

Комплексное лечение больных дизентерией включало: режим, диетическое питание на протяжении всего периода нахождения больных в стационаре, в необходимом объеме проводилась стандартизированная инфузионная терапия, назначали поливитаминные комплексы. При выраженном болевом синдроме и спазме толстой кишки применяли спазмолитики (но-шпа, папаверин).

В качестве этиотропного средства использовали препарат фторхинолоновой группы “Циплокс”, который назначали по 250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Больным с легким и тяжелым типичным течением дизентерии и пациентам с затяжным течением заболевания назначали жидкий бифидумбактерин (Гигиенический сертификат № 001749), содержащий 106 - 108 микробных клеток в 1 мл, по 15 мл 3 раза в день в течение 7 суток со дня отмены антибиотика. Больные со среднетяжелым типичным течением дизентерии были разделены на три подгруппы. Больным подгруппы 2А после завершения антибиотикотерапии назначали бифидумбактерин в течение 7 дней по 15 мл 3 раза в день, подгруппы 2Б - новый комплексный отечественный пробиотик биоспорин по 2 дозы 2 раза в день в течении 7 суток со дня отмены антибиотика. Больные 2В подгруппы не получали никаких бактериопрепаратов, т.е. служили контролем для оценки терапевтической эффективности пробиотиков.

При статистической обработке использовали пакет программ Statistica 5,0. Статистическая достоверность различий результатов определялась критерием Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

У большинства больных с типичной клинической картиной шигеллеза заболевание характеризовалось острым началом, с максимальной температурой тела до 37,9 0С (57,14 %). Повышение температуры тела от 38 до 38,9 0С наблюдали у 29,36 %, а выше 39 0С - у 13,5 % пациентов.

Клиническое течение дизентерии Флекснера 2а характеризовалось симптомами колита различной степени выраженности у всех больных. В 20,00 % случаев отмечались признаки гастроэнтерита, проявлявшегося тошнотой, рвотой, болями ноющего характера в эпигастральной области. Он наблюдался преимущественно при тяжелом и среднетяжелом течении острой дизентерии и лишь в первые 2-3 дня болезни. Тяжесть колитического синдрома, как правило, соответствовала тяжести течения болезни.

Затяжное течение шигеллеза, наблюдавшееся у некоторых больных, характеризовалось относительно постепенным началом заболевания, умеренно выраженными симптомами общей интоксикации, менее выраженным колитическим синдромом. У них отсутствовали жалобы на тошноту и рвоту. В 80,00 % случаев стул сохранял каловый характер, а у 20,00 % пациентов он был скудным. У всех больных отмечались спазм толстой кишки и примесь слизи в испражнениях.

По данным ректороманоскопии у всех больных определялись признаки поражения толстой кишки, При этом, чаще всего выявляли катаральный (44,52 %) и катарально-геморрагический (34,93 %) характер воспалительного процесса. Более редкие эрозивные и язвенные поражения дистального отдела толстой кишки обнаруживались преимущественно при среднетяжелом и тяжелом течении дизентерии. В то же время при затяжном течении заболевания эрозивно-геморрагический и катарально-эрозивный проктосигмоидит был отмечен у каждого четвертого больного.

При поступлении в стационар дисбиотические нарушения выявлены у 87,67 % больных дизентерией Флекснера 2а. При этом, у 26,03 % пациентов отмечались признаки тяжелого дисбактериоза кишечника (дисбактериоз IV степени). Дисбактериоз I степени установлен у 18,49% больных, дисбактериоз II степени - у 21,92 % и дисбактериоз III степени - у 21,23 % пациентов. При затяжном течении дизентерии Флекснера 2а выраженный дисбактериоза кишечника (IV степени) развивался в 45,00 % случаев.

Во всех группах, как следует из представленных в таблице 1 данных, наблюдалось достоверное снижение по сравнению с контрольной группой концентрации бифидобактерий, бактероидов и лактобактерий (р < 0,05). Наибольшее уменьшение содержания бифидобактерий обнаружено при затяжном течении заболевания 5,16+0,30 lg КОЕ/г (р < 0,05), а бактероидов и лактобактерий - при тяжелом (6,00+0,35 lg КОЕ/г и 6,05+0,24 lg КОЕ/г соответственно, р < 0,05). Достоверное снижение до 1,60+0,24 lg КОЕ/г концентрации клостридий в кишечном содержимом отмечено при легкой степени тяжести дизентерии. У остальных больных этот показатель практически не отличался от значений в контрольной группе (р > 0,05).

У всех больных, кроме пациентов с легким течением болезни, выявлено снижение содержания кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью. Наиболее низкие значения наблюдались при тяжелом и затяжном течении заболевания (5,54+0,35 lg КОЕ/г и 6,03+0,23 lg КОЕ/г соответственно, р < 0,05). При затяжном течении дизентерии в большей мере возрастала концентрация кишечной палочки с пониженной ферментативной активностью - до 6,03+0,23 lg КОЕ/г и лактозонегативных штаммов - до 6,44+0,24 lg КОЕ/г (р < 0,05). Следует отметить, что только при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания обнаружено достоверное увеличение количества условно-патогенных бактерий семейства Enterobacteriaceae (Enterobacter, Citrobacter, Klebsiella) 4,21+0,13 lg КОЕ/г и 4,28+0,18 lg КОЕ/г соответственно (р < 0,05).

Концентрация энтерококков в испражнениях в остром периоде заболевания во всех группах не отличалась от значений в контрольной группе (р > 0,05). Достоверно выше нормы было общее содержание стафилококков, но наибольшее увеличение концентрации их отмечено при среднетяжелом и тяжелом течении дизентерии (5,30+0,29 lg КОЕ/г и 5,07+0,55 lg КОЕ/г соответственно, р < 0,05). У всех больных, кроме пациентов с легким течением дизентерии, увеличивалось содержание золотистого стафилококка. При типичном течении заболевания обнару­жено увеличение концентрации дрожжеподобных грибов рода

Таблица 1

Микробиоценоз толстой кишки у больных дизентерией Флекснера 2а в остром периоде заболевания

| Микро­организмы | Здоровые лица | Характер течения заболевания |
| --- | --- | --- |
|  | Контрольная группа (n=40) | легкое1группа (n=36) | среднетяжелое2 группа (n=76) | тяжелое3 группа (n=14) | затяжное4 группа (n=20) |
|  |  | Концентрация микроорганизмов, lg КОЕ/г |
| Бифидобак­терии | 8,66 + 0.21 | 6,80+0,38 \* 4) | 5,86+0,32 \* | 5,50+0,64 \* | 5,16+0,30 \* 1) |
| Бактероиды | 8,94 + 0,24 | 6,88+0,49 \* | 6,79+0,38 \* | 6,00+0,35 \* | 6,15+0,25 \* |
| Клостридии | 2,35 + 0,17  | 1,60+0,24 \* 2) | 2,50+0,29 1) | 2,21+0,40 | 2,33+0,34 |
| Лактобакте­рии | 7,91 + 0,15 | 6,90+0,25 \* 3) | 6,24+0,28 \* | 6,05+0,24 \* 1) | 6,52+0,28 \* |
| Кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью | 7,67 + 0,21 | 7,40+0,37 3) | 6,43+0,34 \* 4) | 5,54+0,35 \* 1) | 6,14+0,19 \* 1) |
| Кишечная палочка с пониженной ферментативной активностью | 5,10 + 0,30 | 5,83+0,49 | 5,33+0,44 | 5,23+0,39 | 6,03+0,23\* |
| Кишечная палочка лактозонегативная | 4,50 + 0,35 | 6,04+0,44 \* | 5,44+0,35 4) | 5,14+0,58 4) | 6,44+0,24 \* 2)3) |
| Кишечная палочка гемолитическая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Другие условно-патогенные бактерии,семейства Enterobacteriaceae | 3,62 + 0,11 | 4,00+0,40 | 4,21+0,13 \* 4) | 4,28+0,18 \* 4) | 3,21+0,20 2) |

Продолжение таблицы 1

| Микро­организмы | Здоровые лица | Характер течения заболевания |
| --- | --- | --- |
|  | Контрольная группа (n=40) | легкое1группа (n=36) | среднетяжелое2 группа (n=76) | тяжелое3 группа (n=14) | затяжное4 группа (n=20) |
|  |  | Концентрация микроорганизмов, lg КОЕ/г |
| Энтерококки | 5,81 + 0,25 | 6,40+0,34 | 5,90+0,27 | 6,38+0,38 | 5,50+0,28  |
| Общее количество стафилококков | 3,54 + 0,24 | 4,25+0,25 \* 2) | 5,30+0,29 \* 1) | 5,07+0,55 \* | 4,50+0,21\* |
| Золотистый стафилококк | 0 | 0 | 2,33+0,40 \* | 2,50+0,47 \* | 2,00+0,29 \* |
| Дрожжеподоб­ные грибы рода Candida | 2,26 + 0,32 | 4,50+0,29 \* 4) | 4,53+0,48 \* 4) | 5,04+0,63 \* 4) | 1,96+0,20 1) 2)3) |

Примечания:

\* - различия с показателями контрольной группы достоверны, р< 0,05

1) 2) 3) 4)- различия с показателями 1, 2, 3 и 4 групп достоверны, р < 0,05

Candida (р < 0,05), максимальные значения были в группе больных с тяжелым течением болезни - 5,04+0,63 lg КОЕ/г.

Следовательно, дизентерия Флекснера 2а сопровождается развитием дисбактериоза кишечника. Степень его выраженности, как правило, соответствует тяжести течения болезни. Дисбактериоз III и IV степени чаще встречался при тяжелом и затяжном течении заболевания. В большей мере угнеталась анаэробная микрофлора. В испражнениях больных наблюдалось увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов (Enterobacter, Citrobacter, Klebsiella). Результаты исследований свидетельствуют о необходимости коррекции кишечного микробиоценоза при проведении комплексной терапии больных шигеллезом.

В качестве этиотропного средства мы применяли препарат фторхинолоновой группы - циплокс. Положительная клиническая динамика отме­чалась уже со вторых суток от начала антибиотикотерапии. Уже в течение первых 2-3 дней нормализовалась температура тела, уменьшалась общая слабость, снижалась интенсивность болей в животе. У тяжелобольных и при затяжном течении острой дизентерии несколько дольше сохранялись жалобы на боли в животе (до 4,72+0,51 и 5,60+0,98 суток соответственно, р < 0,05). Во всех группах еще до окончания курса антибиотикотерапии исчезали тенезмы, ощущение незавершенности дефекации, ложные позывы. Достоверных различий в длительности сохранения тенезмов в различных группах не выявлено.

Достоверно дольше сохранялись жалобы на ощущение незавершенности акта дефекации при тяжелом течении заболевания - 3,92+0,44 дня, а ложные позывы - у больных с затяжным течением шигеллеза - 4,22+0,52 дня (р < 0,05). В то же время, спазм толстой кишки выявлялся до 6,14+0,60 суток при легком и 7,51+0,50 суток при среднетяжелом и 9,70+0,40 суток при тяжелом и 8,71+1,30 - при затяжном течении шигеллеза (р < 0,05). При легком и среднетяжелом течении шигеллеза кровь в испражнениях обнаруживалась до 3-х суток лечения (2,05+0,21 суток и 2,15+0,20 суток, p < 0,05), а при тяжелом и затяжном течении - до 4-х суток от начала терапии (3,00+0,30 и 3,00+0,35 суток).

При повторном ректороманоскопическом обследовании перед выпиской из стационара у 64,00 % с легким течением заболевания и у 68,00 % больных со среднетяжелым течением дизентерии не выявлено патологических изменений в дистальном отделе толстой кишки. При тяжелой же дизентерии полного восстановления слизистой оболочки толстой кишки по данным ректороманоскопии не выявлено. Воспалительные изменения при затяжном течении дизентерии отсутствовали лишь у 25 % больных.

Четырехкратные посевы испражнений, проведенные на 4, 6, 8 и 9 сутки от начала антибиотикотерапии, ни в одном случае не выявили повторного выделения возбудителя. После отмены циплокса (на 6-7 сутки лечения) у 30 больных со среднетяжелым типичным течением заболевания были выполнены посевы кала для уточнения характера изменения кишечной микрофлоры. Выявлено увеличение концентрации бифидобактерий 6,39+0,17 lg КОЕ/г, не изменилось содержание лактобактерий (р > 0,05). На фоне снижения концентрации основных представителей облигатной микрофлоры значительно увеличилась концентрация микроорганизмов рода Entero­coccus - 7,00+0,24 lg КОЕ/г (р < 0,01). Уменьшилось содержание кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью (5,80+0,60 lg КОЕ/г) и практически не изменилась концентрация кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью - 4,46+0,63 lg КОЕ/г. Содержание лактозонегативных эшерихий уменьшилось до нормальных значений (4,90+0,51 lg КОЕ/г). Отмечена тенденция к уменьшению содержания микроорганизмов родов Enterobacter, Citrobacter, Klebsiella. Более заметным было снижение концентрации дрожжеподобных грибов рода Кандида - 3,68+0,41 lg КОЕ/г (р < 0,05).

Таким образом, лечение больных дизентерией Флекснера 2а препаратом фторхинолоновой группы циплоксом существенно не усиливало уже имеющихся дисбиотических нарушений в кишечнике больных при освобождении организма от шигелл к 3-4 суткам от начала антибиотикотерапии. Сохранение некоторых клинических проявлений болезни в периоде ранней реконвалесценции, скорее всего, обусловлено сохраняющимися дисбактериозом.

При выборе рациональной схемы бактериотерапии с целью коррекции дисбиотических нарушений в кишечнике мы исходили из антибиотикочувствительности применяемых пробиотиков. По нашим данным бифидумбактерин и биоспорин были чувствительны к циплоксу, таривиду, цефалоспоринам, традиционно используемым антибиотикам - гентамицину, амикацину, тетрациклину. Биоспорин оказался устойчивы к клафорану, фортуму, полимиксину, бензилпенициллину, левомицетину, умеренно чувствителен к эритромицину. Исходя из этого, для предупреждения гибели бактерий, входящих в состав пробиотиков, бактериотерапию начинали лишь после окончания курса циплокса.

В результате комплексного лечения с использованием бифидумбактерина во всех группах была отмечена тенденция к восстановлению нормальной микрофлоры толстой кишки (табл. 2). Концентрация бифидобактерий при легком и среднетяжелом течении заболевания составила 9,58+0,38 lg КОЕ/г и 9,08+0,23 lg КОЕ/г. В то же время при тяжелом и затяжном течении болезни она сохранялась достоверно ниже нормы - 7,41+0,34 lg КОЕ/г и 7,28+0,29 lg КОЕ/г соответственно (р < 0,05). Не произошло восстановления до средних значений в контрольной группе (см. табл. 1) количества бактероидов и лактобактерий. При этом наименьшая концентрация бактероидов обнаружена при тяжелом течении дизентерии Флекснера 2а - 6,8+0,54 lg КОЕ/г (р < 0,05), а лактобактерий - при затяжном - 6,67+ 0,21 lg КОЕ/г (р < 0,05). Концентрация кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью не отличалась от таковых у здоровых лиц (см. табл. 1), за исключением больных со среднетяжелым течением заболевания, где она возрастала до 6,92+0,31 lg КОЕ/г (р < 0,05).

Проведенные нами исследования показали, что для полной нормализации кишечного микробиоценоза 7-дневного курса бактериотерапии бифидумбактерином оказалось недостаточно. Об этом свидетельствовало повышенное содержание стафилококков, особенно при тяжелом и затяжном тече

Таблица 2

Влияние жидкого бифидумбактерина на микробиоценоз толстой кишки у больных дизентерией Флекснера 2а

| Микро­организмы | Характер течения заболевания |
| --- | --- |
|  | легкое1 группа (n=36) | среднетяжелое2 группа (n=36) | тяжелое3 группа (n=14) | затяжное4 группа (n=20) |
|  | Концентрация микроорганизмов, lg КОЕ/г |
| Бифидобак­терии | 9,58+0,38 \* # | 9,08+0,23 # | 7,41+0,34 \* # | 7,28+0,29 \* # |
| Бактероиды | 7,50+0,36 \* | 7,27+0,40 \* | 6,80+0,54 \* # | 7,51+0,31 \* # |
| Клостридии | 2,00+0,20 3) 4) | 2,67+0,33 4) | 3,82+0,41 \* #  | 4,33+0,40 \* # 1) 2) |
| Лактобакте­рии | 7,00+0,53 \* | 6,70+0,36 \* | 6,94+0,35 \* # | 6,67+0,21 \* |
| Кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью | 8,00+0,38 2) | 6,92+0,31 \* 1) | 6,92+0,44 #  | 7,33+0,26 # |
| Кишечная палочка с пониженной ферментативной активностью | 5,00+0,16 2) | 6,75+0,25 \* # 1) 3) 4) | 5,51+0,34 | 5,50+0,32 2) |
| Кишечная палочка лактозонегативная | 6,06+0,70 \* | 6,00+0,52 \*  | 6,24+0,37 \* | 6,00+0,33 \* |
| Кишечная палочка гемолитическая | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Другие условно-патогенные бактерии, семейства Enterobacteriaceae | 3,85+0,28 2) | 5,46+0,30 \* # 1) 3) | 4,03+0,30 | 3,46+0,24 3) |
| Энтерококки | 7,60+0,37 \* # | 7,08+0,26 \* # | 7,54+0,34 \* # | 6,67+0,32 \* # |
| Общее количество стафилококков | 5,00+0,40 \* | 5,26+0,27 \* | 5,38+0,49 \* | 6,00+0,34 \* # |
| Золотистый стафилококк | 0 | 4,67+0,60 # 4) | 2,20+0,24 | 1,91+0,19 2) |
| Дрожжеподоб­ные грибы | 5,00+0,34 \* 4) | 4,78+0,22 \*4) | 5,01+0,20 \* 4)  | 2,18+0,24 1) 2) 3) |

Примечания: \* - различия с показателями контрольной группы достоверны, р< 0,05

 # - различия с показателями до лечения достоверны, р < 0,05

 1) 2) 3) 4)- различия с показателями 1, 2, 3 и 4 групп достоверны, р < 0,05

нии заболевания (5,38 + 0,49 lg КОЕ/г и 6,00 + 0,34 lg КОЕ/г соответственно, (р < 0,05). Выше, чем в остром периоде было содержание золотистого стафилококка при среднетяжелом течении дизентерии (4,67+0,60 lg КОЕ/г, р < 0,05). Во всех группах достоверно выше нормы (р < 0,05) сохранялась концентрация дрожжеподобных грибов рода Кандида. При среднетяжелом течении заболевания обнаружено увеличение содержания условно-патогенных микроорганизмов (Enterobacter, Citrobacter, Klebsiella) до 5,46+0,30 lg КОЕ/г, а в остальных группах оно не изменилось (р > 0,05).

В связи с этим необходимо применение более эффективных пробиотиков. Для этих целей выбран для использования новый пробиотик биоспорин, выпускаемый по усовершенствованной технологии Центром военно-технических проблем противобактериологической защиты Научно-исследователь­ского института микробиологии Министерства Обороны Российской Федерации.

Проведенное нами специальное изучение реактогенности биоспорина при назначении его лицам контрольной группы показало, что после приема препарата у всех испытателей не отмечалось повышение температуры тела. Переносимость препарата была удовлетворительной. Жалоб на ухудшение самочувствия не было. Не выявлено статистически значимых изменений в концентрации эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитарной формуле крови по сравнению с первоначальным значением. Помимо клинического анализа крови, в эти же сроки производили общий анализ мочи, показатели которого также не отличались от нормы. В то же время, повышение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови регистрировали уже спустя 7 суток от начала приема биоспорина, при этом индекс переваривания возрастал с 1,18 + 0,14 усл. ед. до 2,02 + 0,34 усл. ед. (р < 0,05). Еще в большей степени возрастала активность нейтрофилов на 14 сутки наблюдения (2,12 + 0,36 усл. ед., р < 0,05). К концу срока наблюдения происходило некоторое ее снижение, однако величина индекса переваривания продолжала превышать фоновое значение.

Нами установлено, что на 7 и 14 сутки от начала приема биоспорина статистически достоверно возрастала секреция нейтрофилами периферической крови неспецифических эстераз - 1,36+0,04 усл. ед. и 1,55+0,05 усл. ед., соответственно (при норме 1,22+0,04 усл. ед., р < 0,05); миелопероксидазы - 0,40+0,03 усл. ед. и 0,49+0,05 усл. ед. соответственно (при норме 0,22+0,02 усл. ед., р < 0,05). Однако, несмотря на увеличение секреции бета-лизинов на протяжении всего периода наблюдения, уровень достоверности был ниже 95 %. Только на 14 сутки от начала приема препарата показатели секреции лизоцима (9,75+0,75 мкг/мл) и интерферона (8,6+1,1 ед/мл) становились достоверно выше фоновых значений (5,45+1,81 мкг/мл и 4,4+0,7 ед/мл соответственно, р < 0,05).

За время всего периода наблюдения в контрольной группе не было выявлено статистически значимого увеличения концентрации иммуноглобулинов Е в сыворотке крови - 81+12 г/л на 7-е и 81+14 г/л на 14 сутки наблюдения при норме 79+10 г/л (р > 0,05), что свидетельствует об отсутствии выраженного аллергизирующего эффекта у данного препарата.

Изучение динамики содержания Т- и В-лимфоцитов в периферической крови также существенных изменений не выявило. Среднее значение этих показателей практически не отличалось от фоновых (р > 0,05). Так на 7 сутки после начала приема биоспорина концентрация Т-лимфоцитов составила 1036+158 кл/мкл, на 14-е - 1048+156 кл/мкл и на 28 сутки наблюдения - 1036+144 кл/мкл (при норме 1030+160 кл/мкл). Концентрация В-лимфоцитов составила на 7 сутки наблюдения 1211+125 кл/мкл, на 14-е - 1205+136 кл/мкл и на 28 сутки - 1212+144 кл/мкл (при норме 1209+136 кл/мкл).

Не наблюдалось и активации процессов, ответственных за образование циркулирующих иммунных комплексов. На протяжении всего периода наблюдения после приема биоспорина этот показатель не отличался от исходных значений - 0,11+0,06 усл. ед. (р > 0,05).

При пероральном применении био­спорин не оказывал отрицательного влияния на синтез и секрецию в кровь иммуноглобулинов основных классов. Концентрация иммуноглобулина А на 7 сутки после начала приема препарата составила 1,41+0,13 г/л, а на 14 и 28 сутки - 1,68+0,28 г/л и 1,54+0,16 г/л соответственно (при норме 1,58+0,26 г/л. р > 0,05). Концентрация иммуноглобулина G до назначения биоспорина составляла 13,43+0,58 г/л и в дальнейшем существенно не отличалась от этих значений: на 7 сутки наблюдения 12,85+0,44 г/л, на 14 и 28 сутки - 14,24+0,66 г/л и 12,11+0,68 г/л соответственно (р > 0,05). Аналогичная динамика была характерна для содержания иммуноглобулина М - 1,43+0,26 г/л на 7 сутки наблюдения, 1,56+0,26 - на 14-е и 1,54+0,20 г/л на 28 сутки, в то время как при первичном обследовании она составила 1,66+0,16 г/л (р > 0,05).

Таким образом, произведенные по новой технологии биоспорин не обладает аллергизирующим и иммуносупрессивным действием. Вместе с тем, препарат повышает функциональную активность нейтрофилов. Это обстоятельство дает основание полагать, что биоспорин может оказаться эффективным как для коррекции биоценоза кишечника после перенесенной острой дизентерии, так и для восстановления неспецифической резистентности организма

Изучение влияния биоспорина на восстановление нормальной микрофлоры толстой кишки при проведении коротких кусов бактериотерапии (7 суток) проводили у больных со среднетяжелым течением дизентерии Флекснера 2а.

У больных со среднетяжелым течением дизентерии Флекснера 2а, которым не назначали пробиотики, дисбиотические нарушения после завершения лечения сохранялись в 90 % случаев. При проведении 7-дневного курса терапии бифидумбактерином дисбактериоз выявлен у 50,00 % пациентов. В то же время, после 7-дневного приема биоспорина нарушения кишечного микробиоценоза обнаружены лишь у 23,33 %.

У больных, не получавших бактериопрепараты, сохранялась низкая концентрация основных представителей нормальной микрофлоры толстой кишки. Концентрация бифидобактерий составила 6,33 + 0,45 lg КОЕ/г, бактероидов - 6,09 + 0,38 lg КОЕ/г, лактобактерий - 5,84 + 0,28 lg КОЕ/г, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью - 5,61 + 0,29 lg КОЕ/г, что достоверно ниже (р < 0,05), чем у здоровых лиц (см. табл. 1). Количество атипичных кишечных палочек, условно-патогенных энтеробактерий, энтерококков, стафилококков и дрожжеподобных грибов было выше нормы (р < 0,05). Выявлена тенденция к уменьшению количества бактероидов, лактобактерий, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью.

Биоспорин, как видно из представленных в таблице 3 данных, оказывал более выраженное влияние на восстановление нормальной микрофлоры толстой кишки, чем бифидумбактерин. Об этом свидетельствовало более значительное увеличение концентрации основных представителей микрофлоры толстой кишки (бактероидов - 7,27+0,40 lg КОЕ/г при применении бифидумбактерина и 8,14+0,40 lg КОЕ/г - биоспорина, лактобактерий 6,70+0,36 и 7,77+0,23 lg КОЕ/г соответственно) по сравнению со значениями этих показателей в остром периоде (р < 0,05), а также снижение общего количества стафилококков (5,26+0,27 и 4,06+0,25 lg КОЕ/г), дрожжеподобных грибов рода Кандида (4,68+0,22 и 3,25+0,32 lg КОЕ/г соответственно).

Установлено, что у больных со среднетяжелым типичным течением дизентерии Флекснера 2а в остром периоде заболевания происходит нарушение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов как циркулирующего (периферическая кровь), так и тканевого (небные миндалины) пула.

Содержание катионных белков в нейтрофилах периферической крови было достоверно ниже нормы - 1,01+0,05 усл. ед. у больных, получавших биоспорин, и 0,99+0,02 усл. ед. у больных, получавших бифидумбактерин (р < 0,01). Возрастали показатели секреции катионных белков по данным “Диагности­ческого очага воспаления". В группе больных, получавших бифидумбактерин через 4 часа она составляла 23,00+2,03 усл. ед. и через 24 часа 42,80+2,13 усл. ед. (при норме 0,23+0,04 усл. ед. через 4 часа и 1,97+0,19 усл. ед через 24 часа, р < 0,001). В группе больных, получавших биоспорин, эти показатели составили - 22,90+1,08 усл. ед. и 44,20+1,99 усл. ед. соответственно.

Таблица 3

Сравнительная эффективность биоспорина у больных дизентерией Флекснера 2а

|  |  |
| --- | --- |
| Микроорга­низ­мы | Группы обследованных больных |
|  | получали бифидумбактерин2А группа (n=36) | получалибиоспорин2Б группа (n=30)  | не получали пробиотики2В (n=10) |
|  | Концентрация микроорганизмов, lg КОЕ/г |
| Бифидо­­бактерии | 9,08+0,23 # \*\* | 7,58+0,45 # Б) | 6,33+0,45  |
| Бактероиды | 7,27+0,40  | 8,14+0,40 # \*\* | 6,09+0,38  |
| Клостридии | 2,67+0,33  | 2,30+0,45  | 2,50+0,39  |
| Лакто­бактерии | 6,70+0,36 | 7,77+0,23 # Б) \*\* | 5,84+0,28  |
| Кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью | 6,92+0,31 \*\* | 7,35+0,31 \*\* | 5,61+0,29  |
| Кишечная палочка с пониженной ферментативной активностью | 6,75+0,25 # | 4,60+0,36 Б) \*\*  | 5,33+0,44 |
| Кишечная палочка лактозонегативная | 6,00+0,52 | 6,06+0,34 | 6,04+0,44 |
| Другие условно-патогенные бактерии, семейства Enterobacteriaceae | 5,46+0,30 # | 4,00+0,37 Б) \*\*  | 5,80+0,25 # |
| Энтерококки | 7,08+0,26 # | 7,06+0,23 # | 7,20+0,27  |
| Общее количество стафилококков | 5,26+0,27  | 4,06+0,25 # Б) \*\*  | 5,33+0,32  |
| Золотистый стафилококк | 4,67+0,60 # | 2,20+0,24 Б) \*\*  | 4,45+0,38 |
| Дрожжеподоб­ные грибы | 4,68+0,22 | 3,25+0,32 #Б) \*\*  | 4,80+0,28  |

Примечания: # - различия с показателями до лечения достоверны, р < 0,05

 Б) - различия с показателями 2А группы (при лечении бифидумбактерином) достоверны , р <0,05

 \*\* - различия с показателями 2B группы ( без применения пробиотиков) достоверны, р< 0,05

Уровень катионных белков (СЦК) в нейтрофилах небных миндалин существенно повышался по сравнению с таковым у здоровых лиц и составил 1,54+0,05 усл. ед (р < 0,05) у больных, получавших бифидумбактерин, и 1,52+0,03 усл. ед. у больных, получавших биоспорин (р < 0,05). Изучение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов небных миндалин выявило в периоде разгара болезни ее достоверное снижение по сравнению со здоровыми лицами (р < 0,05) - фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ) на 1-3 сутки болезни составили 50,80+4,73 % и 4,01+0,61 усл. ед. при применении бифидумбактерина и, соответственно, 54,20+3,17 % и 4,12+0,92 усл. ед. - при применении биоспорина. Обнаружено значительное снижение как внеклеточной (КБА1), так и внутриклеточной (КБА2) бактерицидной активности катионных белков в обеих группах (p < 0,001). У больных, получавших бифидумбактерин, эти показатели составили 47,90+8,12 % (КБА1) и 50,80+9,93 % (КБА2), а при применении биоспорина - КБА1 был равен 45,80+6,82 %, а КБА2 - 49,90+9,12 %. Достоверно выше была микробной нагрузки на нейтрофил (МНН) - 7,69+0,93 усл. ед. у больных, которым назначали бифидумбактерин, и 7,42+0,73 усл. ед. - у больных, которые получали биоспорин (р < 0,001). Вместе с тем, у больных обеих групп угнеталась миграционная активность нейтрофилов (МАН): 2,38+0,19 усл. ед. у больных, получавших бифидумбактерин, и 2,31+0,15 усл. ед. у больных, получавших биоспорин (р < 0,001).

Сравнительный анализ влияния пробиотиков на функциональное состояние нейтрофилов циркулирующего и тканевого пулов выявил большую активность биоспорина по сравнению с бифидумбактерином. Так, при назначение больным острой дизентерией биоспорина в более ранние сроки (во втором -7-9 сутки, или третьем -14-16 сутки - периоде наблюдения, р < 0,05) восстанавливалась фагоцитарная и миграционная активность нейтрофилов слизистой оболочки небных миндалин (тканевой пул), а также бактерицидная активность их катионных белков (средний цитохимический коэффициент катионных белков - 1,38+0,05 усл. ед., коэффициент внутриклеточной бактерицидной активности - 83,40+6,12 %, коэффициент внеклеточной бактерицидной активности - 80,30+5,19 %, микробная нагрузка на нейтрофил - 4,29+0,84 усл. ед., миграционная активность нейтрофилов - 5,93+0,73 усл. ед.). На 14-16 сутки от начала болезни происходило восстановление содержания катионных белков нейтрофилов периферической крови (СЦК - 1,53+0,04 усл. ед.), снижались показатели лизосомальной секреции гранулоцитов - 5,20+0,69 усл. ед. через 4 часа и 16,40+1,28 усл. ед. через 24 часа (р < 0,05). У больных, получавших бифидумбактерин, изучаемые показатели нормализовались только к 20-25 суткам от начала заболевания, а значения таких показателей функциональной активности нейтрофилов тканевого пула как коэффициент внутриклеточной и внеклеточной бактерицидной активности, микробная нагрузка на нейтрофил, миграционная активность даже в последнем периоде наблюдений достоверно отличались от таковых у здоровых лиц (р < 0,05).

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что биоспорин не только способствует более быстрой нормализации кишечной микрофлоры у перенесших острую дизентерию Флекснера 2а, но и положительно влияет на восстановление неспецифической резистентности организма.

Выявленные в настоящем исследовании особенности клинического течения дизентерии Флекснера 2а в значительной мере согласуются с данными, приведенными в работе Беляевой Т.В. (1995), а также в более ранних исследованиях (Сеппи И.В., 1963; Подлевский А.Ф. и соавт., 1967; Шувалова Е.П. и Осипова Г.И., 1976; Покровский В.И. и соавт., 1979).

Установлено, что препарат фторхинолоновой группы циплокс оказывает достаточно быстрый санирующий и клинический эффект при лечении больных острой дизентерией Флекснера 2а. Однако в периоде ранней реконвалесценции еще сохраняются у части больных элементы колитического синдрома. Выявлены существенные дисбиотические нарушения. В связи с этим представляет практический интерес определение взаимосвязей клинических и микробиологических данных.

Анализ клинического течения дизентерии Флекснера 2а в сопоставлении с характером дисбиотических нарушений в кишечнике выявил ряд статистически значимых корреляционных связей (р < 0,05). Так, длительность сохранения болей в животе коррелировала с концентрацией стафилококков (r = +0,95) и дрожжеподобных грибов (r = +0,60) как в остром периоде, так и после проведенного курса антибактериальной терапии.

Сроки сохранения тенезмов и ощущения незавершенности акта дефекации коррелировали со степенью снижения концентрации энтерококков в остром периоде заболевания (r = -0,60). Снижение количества кишечной палочки с четко выраженными ферментативными свойствами (r = -0,47) и появление в остром периоде большого количества дрожжеподобных грибов (r = +0,60) в сочетании с увеличением концентрации золотистого стафилококка после курса терапии (r = +0,60) определяли длительность сохранения ложных позывов и болезненности при пальпации толстой кишки. Увеличение количества клостридий в содержимом толстой кишки после курса антибактериальной терапии было достоверно связано с длительностью сохранения спазма толстой кишки (r = +0,61).

Короткий курс лечения современными пробиотиками не позволяет достичь полной нормализации кишечного микробиоценоза. Установлено, что при назначении бифидумбактерина 44,34 % больных нуждаются в проведении дополнительных курсов восстановительной терапии с применением более совершенных препаратов и схем лечения.

По данным наших исследований новый отечественный препарат биоспорин оказывает более выраженное нормализующее микрофлору толстой кишки влияние при одновременном восстановлении неспецифической резистентности организма. Отечественный биоспорин, произведенный по усовершенствованной технологии хорошо переносится при приеме внутрь, не оказывает аллергизирующего и иммуносупрессивного эффекта при испытании в группе здоровых лиц. Показана эффективность короткого (7-дневного) курса восстановительного лечения переболевших среднетяжелой формой дизентерии Флекснера 2а. Так, при применении биоспорина нормализация микробиоценоза толстой кишки происходит у подавляющего числа (76,67 %) больных.

Таким образом, доказана высокая эффективность последовательного применения циплокса и биоспорина при лечении больных дизентерией Флекснера 2а. Особенностью предложенной нами схемы терапии является полная элиминация возбудителя, незначительное угнетение нормальной микрофлоры толстой кишки на фоне антибактериальной терапии и активное ее восстановление в периоде ранней реконвалесценции.

**ВЫВОДЫ**

1. Клиническая картина современной дизентерии Флекснера 2а характеризуется умеренным синдромом общей инфекционной интоксикации, выраженным колитическим синдромом, а также симптомами гастроэнтерита у 20,00 % больных в первые сутки заболевания, проявляющегося тошнотой, рвотой и болями ноющего характера в эпигастральной области.

2. При дизентерии Флекснера 2а у 87,67 % больных развивается дисбактериоз кишечника, характеризующийся угнетением нормальной анаэробной микрофлоры, увеличением концентрации условно-патогенных бактерий семейства Enterobacteriaceae (Enterobacter, Citrobacter, Klebsiella), атипичных штаммов кишечной палочки, дрожжеподобных грибов и стафилококков. У 43,15 % больных, перенесших шигеллез Флекснер 2а, полного восстановления кишечного микробиоценоза к моменту выписки больного из стационара не происходит, что требует проведения дополнительной его коррекции в периоде реабилитации.

3. Применение препарата фторхинолоновой группы циплокса приводит к полной элиминации возбудителя и не сопровождается значительным нарастанием дисбиотических нарушений со стороны микрофлоры толстой кишки.

4. Клиническое течение дизентерии Флекснера 2а сопровождается угнетением фагоцитарной и миграционной активности тканевых нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки небных миндалин, снижением бактерицидной активности катионных белков и лизосомальной секреции циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов. Применение био­спорина в периоде ранней реконвалесценции в среднетерапевтических дозах сокращает сроки нормализации показателей, характеризующих функциональное состояние кислороднезависимой системы нейтрофилов.

5. При проведении 7-дневного курса лечения жидким бифидумбактерином полная нормализация микрофлоры толстой кишки достигнута только у 44,34 %, в то время как при применении биоспорина - у 76,67 %. Таким образом, препаратом выбора для проведения коротких курсов бактериотерапии необходимо считать отечественный комплексный пробиотик - биоспорин, который оказывает положительное влияние на микробиоценоз толстой кишки.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для этиотропной терапии острой дизентерии Флекснера 2а целесообразно применять препарат фторхинолоновой группы циплокс, который назначают по 250 мг 2 раза в сутки в течение 5 суток.

2. Коррекцию дисбиотических нарушений при острой дизентерии целесообразно осуществлять биоспорином, который назначают после отмены антибиотиков в среднетерапевтической дозе (2 дозы 2 раза в сутки) в течение 7 суток с последующей коррекцией остаточных изменений препаратами на основе представителей нормальной микрофлоры кишечника.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Морфофункциональное состояние нейтрофилов периферической крови и слизистой оболочки кишки у больных острой дизентерией на фоне хламидийной инфекции // Актуальные вопросы военно-морской и клинической медицины : Материалы научно-практической конференции, посвященной 280-летию 1-го Военно-морского клинического госпиталя. - СПб., 1995. - С. 157-158. (Соавторы Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Нуралова Н.В.)

2. Экспресс-диагностика бактероидной инфекции непрямым методом иммунофлуоресцентного анализа у больных с острыми кишечными заболеваниями // Актуальные вопросы военно-морской и клинической медицины : Материалы научно-практической конференции, посвященной 280-летию 1-го Военно-морского госпиталя. - СПб., 1995. - С.136-137. (Соавторы Кочеровец В.И., Лобзин Ю.В., Хлопунова О.В., Позняк А.Л.)

3. Микробиологические критерии оценки степени тяжести дисбактериозов кишечника у военнослужащих // Актуальные вопросы военно-морской и клинической медицины : Материалы научно-практической конференции, посвященной 280-летию 1-го Военно-морского клинического госпиталя. - СПб., 1995. - С.137-138. (Соавторы Кочеровец В.И., Позняк А.Л., Лобзин Ю.В., Добрынин В.М., Хлопунова О.В., Добрынина И.А.)

4. Микрофлора толстой кишки при острой дизентерии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1996, Приложение № 3. - С.240-241. (Соавторы Лобзин Ю.В., Позняк А.Л.)

5. Переносимость биопрепаратов больными острой дизентерией Флекснер // Актуальные вопросы современной медицины : Тез. докл. науч. конф. - СПб., 1996. - С. 161. (Соавторы Фирсов С.Л., Кротков А.Г.)

6. Совершенствование микробиологических методов диагностики дисбактериоза кишечника // Инфектология. Достижения и перспективы : Юбил. науч. конф., посвящ. 100-летию первой в России каф. инфекц. болезней : Тез. докл. - СПб. : Б.и., 1996. - С. 73-74. (Соавторы Добрынин В.М., Позняк А.Л., Добрынина И.А.)

7. Дисбиотические изменения в кишечнике у больных острой дизентерией // Инфектология. Достижения и перспективы : Юбил. науч. конф., посвящ. 100-летию первой в России каф. инфекц. болезней : Тез. докл. - СПб. : Б.и., 1996. - С. 91. (Соавторы Добрынин В.М., Семенова И.А., Кротков А.Г. Позняк А.Л., Добрынина И.А.)

8. Методические рекомендации по микробиологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебных учреждениях Армии и Флота. - М., 1996. - 17с. (Соавторы Добрынин В.М., Добрынина И.А., Кацалуха В.В., Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Раевский К.К., Сиволодский Е.П.)

9. Эффективность таривида при лечении хронического кишечного хламидиоза, протекающего на фоне острой дизентерии // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения : Тез. докл. науч. конф., посвященной 150-летию клинического отдела Военно-медицинской академии. - СПб. : Б.и., 1997. - С. 242. (Соавторы Позняк А.Л., Раевский К.К., Нуралова И.В.)

10. Иммуномодулирующее действие Биоспорина // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения : Тез. докл. науч. конф., посвященной 150-летию клинического отдела Военно-медицинской академии. - СПб. : Б.и., 1997. - С. 300-301. (Соавторы Степанов А.В., Мисников О.П., Василенко А.Ж., Позняк А.Л., Литусов Н.В., Поберий И.А.)