

На правах рукописи



РАХМАНОВ

Махмаражаб Ибадович

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОПТИМИЗАЦИЯ
ЭТИОТРОПНОЙ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БРЮШНОГО
ТИФА В ЭНДЕМИЧНОМ РЕГИОНЕ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

14.00.10 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

12 ДЕК 2008

**Санкт-Петербург
2008**

Работа выполнена в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук доцент
Волжанин Валерий Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук профессор
Антонова Тамара Васильевна

доктор медицинских наук профессор
Шведов Анатолий Константинович

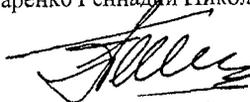
Ведущая организация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова».

Защита диссертации состоится 15 декабря 2008 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 215.002.01 при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Автореферат разослан «13» ноября 2008 г.

Ученый секретарь совета
доктор медицинских наук профессор
Пономаренко Геннадий Николаевич



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Брюшной тиф остается острой проблемой в инфекционной патологии. Несмотря на значительные достижения в борьбе с брюшным тифом, уровень заболеваемости остается высоким в большинстве стран Средней Азии, Индийского полуострова и Юго-Восточной Азии. В последние годы в мире регистрируется 12–33 млн. больных брюшным тифом (ВОЗ, 2003; Crump J.A., et al., 2004; Huang D.W. et al., 2005), из которых 600–800 тыс. человек умирает (Покровский В.И. и соавт., 1999; Worr S.A. et al., 2003).

Распространенность брюшного тифа в эндемичных регионах, в том числе в Средней Азии, преобладание в последние годы среднетяжелых и тяжелых форм с затяжным течением, серьезными в прогностическом отношении осложнениями и даже летальными исходами, значительная частота формирования бактерионосительства, трудности при лечении тяжелых форм в связи с нарастанием в последние годы резистентности возбудителя к традиционно применяемым антибактериальным препаратам повышают актуальность данной инфекции (Маматкулов И.Х. и соавт., 2001; Ахмедова М.Д. и соавт., 2005).

Наибольшая заболеваемость брюшным тифом регистрируется в странах с жарким климатом, к числу которых относится и страны Средней Азии. Причиной высокой заболеваемости в ряде этих республик является низкий уровень санитарного благосостояния, заключающийся в невысокая степень санитарно-гигиенической культуры населения, в неудовлетворительном коммунально-бытовом благоустройстве ряда населенных пунктов и санитарном состоянии источников питьевой воды, (Рафиев Х.К., 2003; Ахмедова М.Д. и соавт., 2005; Ниязатов Б.И. и соавт., 2005), а также трудности проведения санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий в условиях данного региона.

Брюшной тиф занимал одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости советских военнослужащих в период войны в

Афганистане (Синопальников И.В., 2000), российских военнослужащих в период эпидемии данного заболевания в Таджикистане (Лобзин Ю.В. и соавт., 2001). Аналогичная проблема существовала и в Вооруженных Силах Республики Узбекистан, особенно тогда, когда имелись условия для заноса брюшного тифа с территории сопредельных государств (Таджикистан, Афганистан, Киргизия), где сохраняются эндемичные очаги брюшного тифа (Отарков П. И. и соавт., 2004; Ниязатов Б.И. и соавт., 2005).

С развитием полирезистентности *S. Typhi* к большинству применяемым для терапии антибактериальным препаратам, в первую очередь к левомецетину, брюшной тиф претерпел значительные трансформации, заключающиеся в изменении характера клинического течения болезни, увеличении частоты брюшнотифозного бактерионосительства (Рахманов Э.Р. и соавт., 1999; Мирзаджанова Д.Б. и соавт. 2004).

Штаммы возбудителей *S. Typhi*, устойчивые к левомецетину, стали регистрироваться в Европе с 1950 г., а затем – и во многих странах мира, преимущественно в Мексике, Юго-Восточной Азии, а также в Индии (Bhan M.K., 2005; Chau T.T., et al., 2007). В последующем была выявлена устойчивость возбудителя брюшного тифа к другим антибактериальным средствам: ампициллину, ко-тримоксазолу и другим (Kariuki S. et al., 2000; Bhan M.K., 2005). В 80-х гг. XX в. появилось понятие «множественно устойчивая к лекарствам сальмонелла тифа» (Madhulika U., et al., 2004; Okeke I.N. et al., 2005).

Таким образом, в условиях растущей лекарственной резистентности возбудителя брюшного тифа к антимикробным препаратам и, в связи с этим недостаточной эффективностью антибиотиков, а также снижения реактивности популяции людей в целом, проблема совершенствования этиотропной терапии брюшного тифа сохраняет свою актуальность и в настоящее время. В связи с этим поиск новых эффективных антибактериальных препаратов для лечения брюшного тифа продолжается. Применение для этиотропной терапии брюшного тифа, вызванного

полирезистентным штаммом возбудителя, цефалоспоринов III поколения (цефтриаксона) до настоящего времени научно не обосновано.

Развитие характерных для брюшного тифа среднетяжелых и тяжелых форм заболевания требует, наряду с этиотропной, совершенствования методов патогенетической терапии, в том числе и использования иммунных препаратов. В настоящее время в практической медицине успешно применяются генно-инженерные препараты интерлейкинов. Накоплен положительный опыт использования интерлейкина-2 (ронколейкин) при многих заболеваниях (Козлов В.К., 2001). Патогенетические механизмы действия интерлейкина-2 потенциально приложимы и к терапии такой генерализованной инфекции, как брюшной тиф. Однако в настоящее время исследований применения генно-инженерных препаратов интерлейкина-2 при брюшном тифе не проводилось.

Цель исследования. Дать клиническую характеристику брюшного тифа у лиц молодого возраста в эндемичном районе, оценить эффективность этиотропной и патогенетической терапии, в том числе с использованием рекомбинантного интерлейкина-2.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения брюшного тифа у лиц молодого возраста в Республике Узбекистан, в том числе в период эпидемической вспышки. Провести анализ частоты и характера наблюдавшихся осложнений брюшного тифа.

2. На основе определения антибиотикочувствительности *S. Typhi* обосновать схемы дифференцированной антибактериальной терапии цефалоспоринов III поколения и фторхинолонами для лечения больных брюшным тифом.

3. Определять показатели клеточного иммунитета у больных брюшным тифом из числа лиц молодого возраста в эндемичном регионе. Обосновать необходимость коррекции иммунитета препаратом рекомбинантного интерлейкина-2.

4. Оценить результаты иммунной терапии препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 при комплексном лечении больных брюшным тифом. Установить показания для применения рекомбинантного интерлейкина-2 при терапии больных брюшным тифом различной степени тяжести.

Научная новизна исследования. Впервые обобщены особенности клинических проявлений и течения брюшного тифа у лиц молодого возраста в эндемичном районе в современных условиях, дана подробная клиническая характеристика брюшного тифа в Республике Узбекистан.

Изучена структура осложнений брюшного тифа, которая характеризовалась большей частотой поражения сердечно-сосудистой системы, меньшей – органов дыхания. Специфические осложнения брюшного тифа – перфорация брюшнотифозных язв и кишечное кровотечение, наблюдались с обычной частотой.

Установлена высокая частота (79,3%) устойчивости возбудителя брюшного тифа к трем и более обычно применяемым антибактериальным препаратам, что позволяет считать циркулирующий в регионе штамм *S. Typhi* полирезистентным.

Разработана и научно обоснована дифференцированная в зависимости от степени тяжести этнотропная терапия брюшного тифа с применением препаратов группы цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон) и фторхинолонов (ципрофлоксацина).

Впервые установлена высокая клиническая эффективность применения в патогенетической терапии больных тяжелыми и среднетяжелыми формами брюшного тифа рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин).

Практическая значимость. Определены особенности клинических проявлений брюшного тифа у лиц молодого возраста в эндемичных районах в современных условиях, что имеет существенное значение в повышении качества и своевременности диагностики данного заболевания.

Оптимизирована этнотропная терапия брюшного тифа (до определения

чувствительности возбудителя к антибиотикам и в случае выявления полирезистентного штамма).

Разработана схема применения рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин) в комплексной терапии тяжелых и среднетяжелых форм брюшного тифа.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Автором самостоятельно осуществлен набор пациентов в группы наблюдения, их клинико-эпидемиологическое обследование и взятие от них биоматериала (кровь). Все результаты клинического и лабораторного обследования перенесены в специально созданную электронную базу данных. Автор лично выявлял больных брюшным тифом в организованных коллективах в период эпидемических вспышек, организовывал и руководил обследованием и лечением пациентов в инфекционном стационаре. Автор инициативно организовал исследование показателей клеточного иммунитета у изучаемых больных, впервые применил в комплексной терапии препарат рекомбинантного интерлейкина-2. Самостоятельно проведен статистический анализ первичной документации и результатов лабораторных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Современная клиническая картина брюшного тифа у лиц молодого возраста в эндемичном районе характеризуется преобладанием среднетяжелых и тяжелых форм заболевания (68,6%) и достаточно частым (14,3%) развитием осложнений.

2. Выделенные от больных культуры возбудителя брюшного тифа оказались в разной степени устойчивы к большинству применяемых для терапии заболевания антибактериальных препаратов (ампициллину – в 89,6%, гентамицину – в 75,3%, ко-тримоксазолу – в 66,2%, левомецитину – в 61,0%, ципрофлоксацину – в 22,1%, цефтриаксону – в 10,4%).

3. Антибактериальная терапия цефалоспоридами III поколения (цефтриаксон) и фторхинолоновым препаратом (ципрофлоксацин) обладает

преимуществом перед другими препаратами, сокращая длительность лихорадочного периода и период стационарного лечения. Включение в комплексное лечение препарата рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин) способствует уменьшению продолжительности лихорадки и выраженности интоксикации.

Реализация и внедрение полученных результатов работы. Результаты исследования использованы при лечении больных брюшным тифом в Центральном военном клиническом госпитале (г. Ташкент) и Каттакурганском гарнизонном госпитале Министерства обороны Республики Узбекистан, а также в Республиканской инфекционной больнице Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (г. Самарканд).

Апробация и публикация материалов исследования. Основные положения работы доложены и обсуждены в ходе научно-практических конференций «Актуальные инфекции XXI века» (конференция, посвященная 120-летию инфекционной больницы им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, 2002) и «Проблема инфекции в клинической медицине» в рамках VIII съезда Итало-Российского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2002), VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2003); на VI Российском Съезде врачей-инфекционистов (Санкт-Петербург, 2003).

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, из них одна статья в журнале, рекомендованном ВАК для опубликования результатов исследований, выполненных на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура работы. Диссертация объемом 148 страниц состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 174 источник (100 русскоязычных и 74 – иностранных авторов). В

диссертации имеется 20 таблиц и четыре выписки из истории болезни, один протокол патологоанатомического исследования умершего.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Сравнительный анализ клинического течения брюшного тифа у лиц молодого возраста в эндемичном регионе был проведен у 105 больных с различными клиническими формами заболевания. Все больные были молодыми мужчинами, в возрасте 18–26 лет, находившиеся на лечении в гарнизонном госпитале в Самаркандской области Республики Узбекистан.

Объем выполненных у обследованных больных исследований представлен в табл. 1.

Таблица 1

Объем проведенных исследований

Виды исследований	Количество обследованных	Количество исследований
1. Бактериологические исследования:		
- крови	105	337
- кала	105	431
- мочи	105	338
- желчи	92	100
2. Антибиотикочувствительность сальмонеллы тифа	77	134
3. Серологические исследования:		
- РНГА	45	78
- реакция Видаля	52	88
4. Исследования иммунологического статуса	42	86
5. Общеклинические исследования:		
- крови	105	351
- мочи	105	369
6. Рентгенологические исследования	105	137
7. Электрокардиографические исследования	105	258

Для подтверждения диагноза из серологических методов исследования использовали реакцию Видаля, РНГА с применением стандартного диагностикума производства ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов».

Бактериологические исследования проводили путем посевов крови и фекалий при поступлении больных брюшным тифом до начала этиотропной терапии. Наряду с этим после курса лечения антибактериальными препаратами производили трехкратное бактериологическое исследование кала и мочи с двухдневным интервалом и однократное бактериологическое исследование желчи.

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований у больных брюшным тифом

Вид исследования	Обследовано больных, чел.	Положительные результаты, абс.	Положительные результаты, %
Гемокультура	105	71	67,6
Копрокультура	105	6	5,7
Билинокультура	98	0	0,0
Уринокультура	105	0	0,0
Итого бактериологическими методами	105	77	73,3
Реакция Видаля	52	43	82,75
РНГА	45	42	93,3
Итого иммуномикробиологическими методами	97	85	87,6

У 105 обследованных больных выделено 77 культур *S. Typhi*. Антибиотикограмму выделенных штаммов определяли с использованием

коммерческих индикаторных бумажных дисков, содержащих: ампициллин, левомицетин, ко-тримаксазол, гентамицин, цефазолин, ципрофлоксацин и цефтриаксон.

Изучение иммунного статуса проводили у 42 больных с среднетяжелыми и тяжелыми формами брюшного тифа с помощью набора моноклональных антител к маркерам лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ в реакции иммунофлуоресценции для выявления уровня Т-лимфоцитов с субпопуляциями и В-лимфоцитов. Контрольная группа составляла 19 больных брюшным тифом.

Рекомбинантный интерлейкин-2 (производство ООО «Биотех», Санкт-Петербург) был включен в комплексную терапию 23 больных брюшным тифом. Клиническая эффективность его применения оценили при сравнении с результатами лечения 19 больных которые не получали иммунотерапию рекомбинантным интерлейкином-2. Все полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика брюшного тифа. У большинства наблюдаемых больных была среднетяжелая форма брюшного тифа (41,9%), немного реже – легкая форма (31,4%). Тяжелая форма заболевания была у (21,1%) больных. Следовательно, на «классические» формы брюшного тифа, средней тяжести и тяжелую, приходилось в сумме две трети изучаемых больных.

В сравнении с клинической симптоматикой брюшного тифа в исследовании, проведенном в Таджикистане (Коваленко А.Н., 2000), у изученных нами больных были выявлены некоторые особенности. Чаще наблюдались: фебрильная лихорадка (с максимальным повышением температуры тела от 38,5°C до 39,5°C), экзантема, поражение сердечно-сосудистой системы, выраженные абдоминальные симптомы. Реже встречались нарушение сна, симптомы поражения респираторного тракта,

относительная брадикардия.

Примерно с одинаковой частотой встречались острое начало заболевания, озноб, головная боль, повышение температуры тела $39,5^{\circ}\text{C}$ и выше, утолщение и обложенность языка, послабление стула, симптом Падалки и увеличение печени.

Значительно чаще, чем в исследованиях проведенных в Афганистане (Кожокаръ В.И., 1990), наблюдались озноб, нарушение сна, максимальное повышение температуры тела в пределах от $38,1$ до $39,5^{\circ}\text{C}$, экзантема, симптомы поражения респираторного тракта, относительная брадикардия, артериальная гипотензия. Реже выявлены максимальное повышение температуры тела $39,5^{\circ}\text{C}$ и выше, утолщение и обложенность языка, боли в животе, послабление стула и увеличение селезенки. С примерно одинаковой частотой встречались острое начало, головная боль, симптом Падалки и увеличение печени.

«Классические» типы температурной кривой отмечались, как правило, в случаях неэффективной антибактериальной терапии брюшного тифа. При адекватном этиотропном лечении температурная кривая была неправильного типа с постепенным снижением температуры в течение трех-шести суток.

Таким образом, выявленные общие симптомы интоксикации, поражения центральной нервной системы, респираторного тракта, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта имеют свои особенности, но более схожи с результатами исследований проведенных в Таджикистане (Коваленко А.Н., 2000), чем в Афганистане (Кожокаръ В.И., 1990). В результате исследований было установлено, что в сухом жарком климате в условиях эпидемической вспышки у военнослужащих коренной национальности в Республике Узбекистан брюшной тиф приобретает в целом более тяжелое течение и характеризуется рядом особенностей, к числу важнейших из которых относятся: острое начало практически у всех больных; неправильная тип лихорадки с относительно небольшой амплитудой температуры тела ($38,5-39,5^{\circ}\text{C}$); частое поражение сердечно-

сосудистой системы (артериальная гипотензия и систолический шум), расцененное как проявление миокардиодистрофии; выраженные абдоминальные симптомы (боль в правой подвздошной области), диарея;

Осложнения брюшного тифа. У 15 (14,3%) больных из 105 обследованных были выявлены 26 (24,8%) осложнений, характерных для брюшного тифа (табл. 3).

Таблица 3

Структура осложнений у больных брюшным тифом¹

Осложнение	По отношению к общему количеству больных <i>n</i> = 105		По отношению к общему количеству осложнений <i>n</i> = 26	
	абс.	%	абс.	%
Пневмония	4	3,8	4	15,4
Миокардит	7	6,7	7	26,9
Инфекционно-токсический психоз	7	6,7	7	26,9
Кишечное кровотечение	2	1,9	2	7,7
Перфорация кишечника	2	1,9	2	7,7
Инфекционно-токсический шок	4	3,8	4	15,4
Всего осложнений:	26	24,8	26	100

¹У 12 больных выявлено два и более осложнений.

Изучение чувствительности выделенных культур возбудителя брюшного тифа к антибактериальным препаратам. Все выделенные от больных культуры возбудителя заболевания были исследованы на чувствительность к применяемым антибактериальным препаратам (табл. 4).

О резистентности или чувствительности к антибактериальным препаратам мы также судили по эффективности этиотропной терапии у наблюдаемых больных. При сохранившейся антибиотикочувствительности возбудителя, как правило, после третьего дня приема антибактериального препарата улучшилось самочувствие больных, отчетливо уменьшались проявления интоксикации, отмечалась заметная тенденция к нормализации

температуры тела.

Таблица 4

Результаты определения чувствительности *Salmonellae* Typhi к антибактериальным препаратам (метод стандартных дисков)

Антибактериальный препарат ¹	Чувствительные штаммы		Умеренно чувствительные штаммы		Устойчивые штаммы	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ампициллин	4	5,2	4	5,2	69	89,6
Гентамицин	10	13,0	9	11,7	58	75,3
Ко-тримоксазол	15	19,5	11	14,3	51	66,2
Левомецетин	17	22,1	13	16,9	47	61,0
Цефазолин	19	24,7	10	13,0	48	62,3
Ципрофлоксацин	52	67,5	8	10,4	17	22,1
Цефтриаксон	67	87,0	2	2,6	8	10,4

¹ изучена чувствительность всех 77 выделенных от больных культур к каждому антибактериальному препарату.

В качестве этиотропного лечения у 30 больных применяли левомецетин, и в виду его явной неэффективности у девяти пациентов потребовалась смена антибиотика. Вторая группа 27 больных получила этиотропную терапию ципрофлоксацином, а третья группа (34 больных) лечились цефтриаксоном. При этом быстрее всех других проявлений у больных, леченных цефтриаксоном, исчезали симптомы поражения желудочно-кишечного тракта – увеличение печени, увеличение селезенки, терминальный илеит, утолщение и обложенность языка: на $10,0 \pm 2,0$, $8,8 \pm 1,8$, $7,3 \pm 1,3$ и $8,9 \pm 1,9$ сут., в то время как для группы ципрофлоксацина – на $13,9 \pm 2,4$, $12,9 \pm 2,0$, $10,0 \pm 1,8$, $10,0 \pm 2,1$ сут., а при терапии левомецетином – на $16,9 \pm 2,5$, $14,9 \pm 2,1$, $12,4 \pm 2,1$, $12,1 \pm 2,1$ сут., соответственно, $p < 0,05$.

Достоверные различия в сравниваемых группах наблюдались и по

длительности стационарного лечения. Так, срок госпитального лечения у больных, получавших цефтриаксон, оказался в среднем на 3,4 и 5,7 сут. короче, чем получившие ципрофлоксацин и левомицетин (соответственно 29,8 сут. против 33,2 и 35,5 сут., $p < 0,05$).

Таким образом, лечение эпидемического брюшного тифа у военнослужащих в условиях сухого жаркого климата левомицетином малоэффективно. Определенный лечебный эффект от этих препаратов может наблюдаться тогда, когда заболевание обусловлено чувствительными штаммами *S. Typhi*. Если болезнь вызвана полирезистентными сальмонеллами тифа, то этиотропная терапия цефтриаксоном имеет несомненное преимущество перед терапией левомицетином и ципрофлоксацином. Это проявляется в более короткой продолжительности клинических проявлений и меньшей длительностью стационарного лечения больных.

Как известно, в формировании иммунного ответа при инфекционных заболеваниях ведущая роль принадлежит клеточному звену иммунитета. Учитывая то, что сведения о состоянии иммунной системы при брюшном тифе далеко не однозначны, а иногда и противоречивы, нами было проведено изучение иммунологического статуса больных брюшным тифом с помощью метода, позволяющего дифференцировать субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, который заключается в цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител.

Нами проведено обследование иммунологического статуса у 42 больных в возрасте от 18 до 26 лет, мужчин, с лабораторно подтвержденным диагнозом брюшного тифа. Обследование проводили в разгар болезни. У 24 больных было тяжелое течение заболевания, у 18 – среднетяжелое. С помощью моноклональных антител к клеточным маркерам определяли уровни CD3+лимфоцитов, CD4+лимфоцитов, CD8+лимфоцитов, CD20+лимфоцитов а также вычисляли ИРИ (индекс иммунорегуляции).

Как показали наши исследования, при брюшном тифе в разгаре

болезни четко проявляется тенденция к депрессии Т-клеточного звена иммунитета – статистически достоверно снижен уровень Т-лимфоцитов ($48, \pm 0,5\%$) особенно за счет лимфоцитов субпопуляции CD4+лимфоцитов ($28,6 \pm 0,3\%$) и в, меньшей степени, CD8+лимфоцитов ($19,8 \pm 0,6\%$). Если ориентироваться на абсолютное содержание лимфоцитов и их субпопуляций в пробах периферической крови, то признаки иммунодепрессии клеточной составляющей иммунореактивности очевидны – выраженная субпопуляционная лимфопения наблюдается по всем основным субпопуляциям лимфоцитов.

Имеется также тенденция к уменьшению показателей В-лимфоцитов, которые в организме обеспечивают гуморальный иммунитет, в частности продукцию плазматическими клетками иммуноглобулинов. На нижних границах нормы находится и уровень иммуноглобулинов IgM и IgA-классов, что объясняется убылью этих факторов иммунореактивности по причине их связывания с токсинами возбудителя, субстанциями сопутствующего эндотоксикоза и невозможностью восполнения пула циркулирующих опсонинных иммуноглобулиновой природы в условиях тенденции депрессии клеток-продуцентов. Следовательно, при брюшном тифе помимо нарушений в клеточном звене иммунитета, определяемых Т-лимфоцитами, может снижаться и функция антителообразования.

Таким образом, в разгаре заболевания при брюшном тифе страдает клеточное звено иммунитета и индуцируется развитие вторичного иммунодефицитного состояния, характеризующегося значительным снижением уровня Т-лимфоцитов, особенно CD4+лимфоцитов, и в, меньшей степени, субпопуляции CD8+лимфоцитов, при тяжелых формах заболевания снижается также уровень В-лимфоцитов.

Известно, что при брюшном тифе в острый период заболевания характерна лейкопения, которая развивается из-за угнетающего воздействия эндотоксина *S. Typhi* на белый росток кроветворения (Те В.Е. и соавт., 2003), и весьма вероятен параллелизм между качеством лейкопоза и тяжестью

заболевания. Учитывая, что нейтрофилы также являются важнейшим звеном иммунной системы, а именно первой линией клеточной защиты, то при мобилизации конституционного иммунитета при брюшном тифе закономерен вопрос: а может ли быть уровень лейкоцитов критерием качества иммунореактивности при ответе организма на инфекционный возбудитель?

При анализе показателей общего количества лейкоцитов в периферической крови была отмечена тенденция к развитию лейкопении у больных с брюшным тифом. Так, среднее число лейкоцитов в исследуемой группе составило 3467 ± 49 кл./мкл (при норме 4,5–8,8 тыс./мкл, $p < 0,05$).

Считается также, что при брюшном тифе со стороны периферической крови может выявляться лимфоцитоз, оцениваемый по относительному содержанию лимфоцитов в периферической крови, хотя при этом какой-либо связи между лимфоцитозом и клиническими проявлениями болезни обычно не выявляли. В нашем исследовании тенденция к относительному лимфоцитозу у больных брюшным тифом отсутствовала. В группе больных брюшным тифом, обследованных нами, оно в среднем составляло 365 ± 19 кл./мкл. Это является подтверждением угнетения клеточного звена иммунитета и развития вторичного иммунодефицитного состояния при среднетяжелых и тяжелых формах брюшного тифа.

В условиях чрезвычайной актуальности проблемы брюшного тифа все более отчетливо проявляемой тенденции появления и распространения антибиотикорезистентных штаммов *S. Typhi*, выдвигается проблема разработки эффективной комплексной терапии. Все это служит дополнительным основанием для раннего включения в комплексную патогенетическую терапию брюшного тифа средств иммуностимулирующей направленности.

В проведенных исследованиях мы изучили эффективность интерлейкина-2 при лечении больных брюшным тифом у 23 пациентов в возрасте от 18 до 26 лет. У 15 из них была тяжелая форма болезни, у восьми

– средней степени тяжести. В качестве контрольной группы послужили сопоставимые по возрасту, тяжести заболевания и времени госпитализации в стационар 19 больных брюшным тифом, из которых девять больных брюшным тифом были тяжелой и десять – среднетяжелой формой болезни.

Рекомбинантный интерлейкин-2 вводили дважды внутривенно в дозе 0,5 мг с интервалом 48 часов между инфузиями. Необходимость применения цитокинотерапии определялась по клинико-лабораторным показателям – абсолютное количество лимфоцитов менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или относительное количество лимфоцитов менее 21%. Подключение рекомбинантного интерлейкина-2 к терапии больным со среднетяжелой формой брюшного тифа проводили на второй день от начала применения антибиотиков, а тяжелым больным, с момента поступления в стационар.

Так, у больных, получавших рекомбинантный интерлейкин-2 в сочетании с ципрофлоксацином, со среднетяжелой и тяжелой формами брюшного тифа длительность лихорадки в сравнении с группой больных, леченных только с применением ципрофлоксацином, практически сократилась на 5,6 сут. ($7,8 \pm 1,1$ против $13,2 \pm 0,7$ сут. при среднетяжелых формах брюшного тифа и $12,3 \pm 0,5$ против $19,4 \pm 0,5$ – при тяжелых, $p < 0,05$).

Достоверно быстрее у больных, леченных ципрофлоксацином и рекомбинантным интерлейкином-2, в сравнении с больными, получавшими только ципрофлоксацин, исчезали симптомы интоксикации – заторможенность, нарушение сна и головная боль (на $2,9 \pm 1,0$, $4,6 \pm 1,5$ и $5,5 \pm 1,5$ сут. болезни и на $4,5 \pm 1,4$, $7,3 \pm 1,4$ и $7,8 \pm 1,6$ сут., соответственно, $p < 0,05$). Подобная картина наблюдалась и при изучении динамики симптомов поражения желудочно-кишечного тракта – увеличение селезенки, нарушение аппетита, увеличение печени, терминальный илеит, утолщение и обложенность языка исчезали достоверно быстрее (на $7,2 \pm 1,8$; $5,6 \pm 1,1$; $9,3 \pm 2,2$; $7,4 \pm 1,3$; $8,3 \pm 1,3$ сут. болезни и на $12,9 \pm 2,1$; $8,0 \pm 1,9$; $13,9 \pm 2,4$; $10,0 \pm 1,8$; $10,1 \pm 2,1$ сут., соответственно, $p < 0,05$).

Отмеченные особенности клинического течения отразились на длительности стационарного лечения больных. Так, срок госпитального лечения у больных, получавших ципрофлоксацина и рекомбинантный интерлейкин-2, оказался в среднем на 5,4 сут. короче, чем в контрольной группе (соответственно, 26,4 и 31,9 сут., $p < 0,05$).

Получены достоверные различия в показателях иммунного статуса в анализируемых группах больных по окончании лечения. Так, при лечении брюшного тифа с применением рекомбинантного интерлейкина-2 показатели общих лимфоцитов, CD3+лимфоцитов и CD4+лимфоцитов были выше таковых, чем у нелеченных интерлейкином-2 ($42,6 \pm 1,1$ против $31,1 \pm 1,5$; $65,5 \pm 1,2\%$ против $55,6 \pm 1,0\%$; $p < 0,05$; $42,3 \pm 0,8\%$ против $33,3 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$). Что касается В-лимфоцитов (CD20+), то при лечении рекомбинантным интерлейкином-2 брюшного тифа их показатели были относительно выше по сравнению с группой контроля (при применении интерлейкина-2 $22,6 \pm 0,7\%$, а в контроле $19,7 \pm 0,4\%$, $p < 0,05$), то есть при иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 брюшного тифа повышается и функция антителообразования.

Таким образом, в нашем исследовании терапия брюшного тифа ципрофлоксацином и рекомбинантным интерлейкином-2 оказалась более эффективной, чем антибиотикотерапия только ципрофлоксацином.

ВЫВОДЫ

1. У лиц молодого возраста в Республике Узбекистан, болеющих брюшным тифом, тяжелое течение заболевания встречается в 26,7%. Легкие и среднетяжелые формы брюшного тифа регистрируются в 31,9% и 41,5% случаев, соответственно. Для большинства больных характерны острое начало болезни (92,4%), высокая лихорадка неправильного типа (63,8%) и поражение сердца, проявляющееся развитием миокардитов (3,8%) и миокардиодистрофий (72,4%).

2. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением брюшного тифа в

периоде разгара заболевания отмечается развитие вторичного иммунодефицитного состояния со значительным снижением уровня Т-лимфоцитов, особенно популяции CD4+лимфоцитов до $215,8 \pm 11,4$ кл./мкл. (28,6%) и, в меньшей степени, субпопуляции CD8+лимфоцитов – до $149,5 \pm 8,8$ кл./мкл. (19,8%); при тяжелых формах заболевания уменьшается также и уровень CD20+лимфоцитов до $136,7 \pm 6,7$ кл./мкл. (18,3%).

3. Резистентность полученных от больных культур *S. Typhi* к этиотропным средствам, используемым для лечения брюшного тифа, варьирует в широких пределах – от 89,6% до 10,4% (к ампициллину – в 89,6%, гентамицину – в 75,3%, ко-тримоксазолу – в 66,2%, левомицетину – в 61,0%, ципрофлоксацину – в 22,1%, цефтриаксону – в 10,4%).

4. При применении этиотропных препаратов в соответствии с результатами антибиотикограммы установлена наибольшая клиническая эффективность цефтриаксона и ципрофлоксацина как по клиническим признакам, – срокам нормализации лихорадки, нормализации общего самочувствия, исчезновения гепатоленального синдрома и др., так и по длительности стационарного лечения и частоте развития рецидивов.

5. Включение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексную терапию брюшного тифа способствовало сокращению продолжительности лихорадки и интоксикации (на 5,5 сут.), что существенно в случаях тяжелого течения заболеваний, которые всегда сопровождаются развитием выраженного иммунодефицита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проводить определение чувствительности к антибактериальным препаратам выделенных культур сальмонеллы тифа для каждого больного брюшным тифом.

2. В регионах с преимущественной циркуляцией штаммов возбудителя обладающими полирезистентностью, но сохранившими чувствительность к фторхинолонам, этиотропную терапию следует проводить фторхинолонами.

При наличии устойчивости к фторхинолонам, препаратами выбора должны быть цефалоспорины III поколения.

3. Этиотропное лечение больных брюшным тифом до получения результатов исследования антибиотикорезистентности возбудителя и в случаях наличия полирезистентности *S. Typhi* целесообразно осуществлять цефтриаксоном по 2–4 г в сутки парентерально до первого дня нормальной температуры или ципрофлоксацином по 0,5–0,75 г внутрь.

4. При среднетяжелом и тяжелом течении брюшного тифа показано включение в комплексную терапию больных рекомбинантного интерлейкина-2 по 500 000 ЕД внутривенно капельно два–три раза с интервалом 48 часов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рахманов М.И. Роль экзогенного фосфокреатинина (Неотон) в терапии и профилактике поражения сердца при тяжелых формах бактериальных инфекций / М.И. Рахманов, А.Н. Коваленко // Научная конференция и VIII съезд Итало-Российского общества по инфекционным болезням «Проблема инфекции в клинической медицине». – СПб., 2002. – С.160.
2. Коваленко А.Н. Брюшной тиф в Санкт-Петербурге за период 1990–2001» гг. / А.Н. Коваленко, М.И. Рахманов, О.В. Савчук // Материалы конференции, посвященной 120-летию инфекционной больницы им. С.П. Боткина. «Актуальные инфекции XXI века». – СПб., 2002. – С.62–64.
3. Коваленко А.Н. Применение препарата «Ронколейкин» при брюшном тифе / А.Н. Коваленко, М.И. Рахманов // Научная конференция и VIII съезд Итало-Российского общества по инфекционным болезням. «Проблема инфекции в клинической медицине». – СПб., 2002. – С.160.
4. Рахманов М.И. Эффективность различных фторхинолонов в терапии брюшного тифа: результаты 8-летнего мониторинга / М.И. Рахманов, М.А. Абдуллаева, А.Н. Коваленко // VI Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». – СПб., 2003. – С.218–219.
5. Коваленко А.Н. Эффективность применения Ронколейкина в терапии тяжелых форм сальмонеллеза / А.Н. Коваленко, М.И. Рахманов // VI Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». – СПб., 2003, – С. 218–219.
6. Коваленко А.Н. Клинические особенности брюшного тифа в эндемичном районе / А.Н. Коваленко, М.А. Абдуллаева, М.И. Рахманов // Материалы

- VI Российского Съезда врачей-инфекционистов. / СПб., 2003 г. – С. 174–175.
7. Коваленко А.Н., Антибактериальная терапия брюшного тифа: анализ 8-летнего опыта / А.Н. Коваленко, М.И. Рахманов, М.А. Абдуллаева // Материалы VI Российского Съезда врачей-инфекционистов. / СПб., 2003 г. – С. 174–175.
 8. Рахманов М.И. Применение Ронколейкина в комплексной терапии брюшного тифа. / М.И. Рахманов, А.В. Азимов // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2005, № 5. – С.111–114.
 9. Рахманов М.И. / М.И. Рахманов, А.И. Хушвактов // Методические указания по этиологии, патогенезу, клинике, лечению и профилактики брюшного тифа. – Ташкент, 2007. – 27 с.
 10. Коваленко А.Н. Лечение больных брюшным тифом / А.Н. Коваленко, М.И. Рахманов, В.М. Волжанин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – №7. – С. 125–128.

Подписано в печать 11.11.08

Формат 60x84 ¹/₁₆.

Объем 1 п.л.

Тираж 100 экз.

Заказ № 870

Типография ВМедА,

194044, СПб., ул. Академика Лебедева, 6