

УДК 616.1-616-005.1/-06:616.931:615.38.033.1/04/

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОБОСНОВАНИЮ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ДИФТЕРИИ

Шульдьяков А.А., Лиско О.Б., Еремин В.И.

Саратовский государственный медицинского университет, Саратов

С целью оценки клинико-лабораторной эффективности плазмафереза в лечении больных с тяжелой дифтерией проведено обследование 28 пациентов с токсической дифтерией ротоглотки 3-й степени. Установлено, что использование плазмафереза в лечении больных дифтерией позволяет ускорить исчезновение симптомов интоксикации, специфического воспаления в ротоглотке, снизить частоту встречаемости осложнений заболевания и изменить их характер в сторону уменьшения тяжелых форм, а также способствует динамичному восстановлению показателей обмена гликопротеидов, активности изоферментов аминотрансфераз.

Внедрение современных технологий в лечение больных тяжелыми формами дифтерии, включающее эфферентные методы детоксикации, позволило существенно повысить качество лечебного процесса, улучшить прогноз заболевания [2, 6, 7, 9, 10, 11, 13]. Вместе с тем, механизмы лечебных эффектов плазмафереза, исследованы не до конца: так не изучено влияние плазмафереза на состояние баланса гликопротеидов, а также показатели изоферментов у больных с тяжелой дифтерией.

Таким образом, рассматривая проблему дифтерийной инфекции на современном этапе, нужно отметить настоятельную необходимость продолжения развернутых клинико-лабораторных исследований для обоснования современных методов терапии больных с дифтерийной инфекцией.

Материалы и методы

Для решения поставленных цели проведено клинико-лабораторное исследование среди 28 пациентов с токсической дифтерией ротоглотки 3-й степени в двух группах (1-группа – 15 человек, 2-я группа 13 человек). Комплекс лечебных мероприятий у больных с тяжелой дифтерией соответствовал общепринятым стандартам [8, 12]. В 1-й группе больным дополнительно через 4-12 часов после первой лечебной дозы сыворотки проводился сеанс дискретного плазмафереза с эксфузией 1,0-1,2 л плазмы и замещением удаленной плазмы коллоидно-кристаллоидными растворами. Повторные сеансы плазмафереза осуществлялись через 1-2 суток, на курс лечения 2-4 сеанса. Средний возраст пациентов составил $38,1 \pm 2,9$ лет, мужчин было 17 человек (60,7%) и женщин – 11 (39,3%). Больные обращались в стационар, в основном, на 2-5 сутки от начала заболевания (в среднем – на $3,4 \pm 1,6$ день болезни). Из исследования исключались пациенты с дру-

гими формами дифтерии, хроническим алкоголизмом, сопутствующими заболеваниями в фазе обострения. Фоновые состояния и сопутствующие заболевания регистрировались в 32,1% случаев и существенного влияния на тяжесть и течение дифтерийного процесса не оказывали. При постановке диагноза, оценке тяжести, характера осложнений дифтерии, сопутствующей патологии учитывались общепринятые критерии [8, 12], результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Диагноз *дифтерия* подтверждался при бактериологическом обследовании в 85,7% случаев. У всех пациентов выделялся токсигенный вариант “*gravis*” дифтерийной палочки. После рандомизации существенной разницы по полу, возрасту, частоте встречаемости сопутствующей патологии, срокам поступления от начала болезни, основным клинико-лабораторным показателям между двумя изучаемыми группами не было.

Всем больным в динамике проводилось определение суммарного количества гликопротеидов по концентрации общих гексоз в крови (D. Handel, W. Kitlak, 1963 в модификации Ю.П. Федянина и Е.П. Ляпиной, 1995). Изучалась концентрация общих гексоз и белковосвязанных гексоз в моче (D. Handel, W. Kitlak, 1963 в модификации С.И. Вайстуха, 1972). Фукогликопротеиды измеряли по общей фукозе в крови (Z. Dische, L. Shettles, 1948 в модификации Ю.П. Федянина и Е.П. Ляпиной, 1995). Исследовались белковосвязанная и общая фукоза в моче (D. Handel, W. Kitlak, 1963 в модификации С.И. Вайстуха, 1972). Сиалогликопротеиды в крови оценивались по сиаловым кислотам (E. L. Hess et al., 1957). Также определялись митохондриальные изоферменты АлАТ, АсАТ и ГГТ (мАлАТ, мАсАТ и мГГТ) в сыворотке крови (Ю.П. Федянин с соавт., 1988). При определении общей ак-

тивности АлАТ, АсАТ, ГГТ и их митохондриальных изоферментов использовались диагностические наборы «Био-Ла-Тест» фирмы «Лаксма» (Чехия). Группу сравнения, сопоставимую по возрасту и полу с больными дифтерийной инфекцией, в которой исследовался изоферментный спектр и баланс гликопротеидов, составили 20 добровольцев.

Результаты и обсуждение

При оценке эффективности включения сеансов плазмафереза в комплекс терапевтических мероприятий у больных токсическими формами дифтерии ротоглотки 3-й степени установлено, что в 1-й группе длительность проявлений симптомов интоксикации, температурной реакции, сохранения налетов, отека в ротоглотке и подкожной клетчатки шеи была достоверно ($p < 0,05$) меньше чем в 2-й (таблица 1). Летальных исходов ни в 1-й, ни во 2-й группах пациентов не наблюдалось.

Осложнения, дифтерийной инфекции являются одним из ключевых факторов, определяющих прогноз и исход заболевания. Диагностический поиск, осуществленный у больных дифтерией в обеих группах, подразумевал помимо общеклинических методов инструментальное (ЭКГ, доплер-ЭхоКГ, кардиоинтервалографию и др.), развернутое биохимическое, коагулографическое обследование крови, а тяжесть поражения миокарда оценивалась совместно с кардиологом на основании интегральной оценки выявленных патологических сдвигов с учетом современных классификаций и класса СН (1, 10). Проведенный комплекс диагностический мероприятий позволил установить, что у всех 28 больных токсической дифтерией ротоглотки 3-й степени имелись признаки дифтерийного миокардита. Однако при анализе тяжести и глубины

Таблица 1. Клинические симптомы и осложнения у больных токсическими формами дифтерии 3-й степени в группах с различными методами терапии $M \pm m$.

		1-я группа (n=15) (плазмаферез)	2-я группа (n=13)
Длительность сохранения гипертермии (дни)		8,64±0,29*	10,78±0,24
Длительность сохранения симптомов интоксикации (дни)		7,65±0,26*	9,41±0,27
Длительность сохранения налетов (дни)		7,86±0,23*	9,32±0,27
Длительность сохранения отека в ротоглотке (дни)		8,19±0,31*	9,45±0,30
Длительность сохранения отека шеи (дни)		8,72±0,23*	10,11±0,32
Миокардиты %	Легкие	40	23,1
	Среднетяжелые	60	61,5
	Тяжелые	-	15,4
	Всего	100	100
Длительность проявлений полинейропатии (дни)		32,2±1,5*	38,5±1,3
Тяжелые формы полинейропатии (%)		20	38,5
Длительность проявлений токсического нефроза (дни)		23,5±0,8*	26,9±0,9
Сывороточная болезнь (%)		6,7	23,1

*- различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении между 1-й и 2-й группами поражения сердечно-сосудистой системы констатировано, что в 1-й группе миокардиты протекали в более легкой форме (таблица 1), а длительность проявлений признаков сердечной недостаточности, в случаях ее выявления, во 2-й обследованной группе была большей. Необходимо отметить, что у больных тяжелыми формами дифтерии по данным многих авторов [3, 4, 10], даже в отдаленном катамнезе сохраняются проявления дифтеритического по-

ражения сердечной мышцы, поэтому полученные эффекты от применения плазмафереза имеют большое значение, однако наблюдение за больными с токсическими формами дифтерии 3-й степени должно быть длительным.

Полинейропатии при дифтерийной инфекции формируются в результате как непосредственного действия дифтерийного токсина, так под влиянием иммунных комплексов и аутоантител к нервной ткани [8, 12, 13]. Оценке характера и динамики поражения нервной системы осуществ-

влялась совместно с невропатологом с учетом клинично-инструментальных данных (динамометрия, функциональные тесты на точность и координацию движений и т.д.). У всех больных дифтерией в обследованных группах констатированы различная степень поражения периферической нервной системы с клиникой вялых парезов черепно-мозговых нервов и симметричных, преимущественно, дистальных парезов и параличей мускулатуры конечностей и туловища. Включение сеансов плазмафереза в ранний период болезни в комплексное лечение позволило снизить количество больных с тяжелыми формами полинейропатии с 38,5% случаев (5 человек) во 2-й группе, до 20% (3 человека) - в 1-й группе, а также сократить длительность клинических проявлений тяжелой полинейропатии и ускорить появление отчетливой положительной динамики на 5-6 дней в среднем (таблица 1). Необходимо отметить, что больные токсической дифтерией нуждаются в длительном диспансерном наблюдении с участием невропатолога, поскольку в ряде случаев данное заболевание может обусловить инвалидизацию пациентов [4].

Клинично-лабораторное и инструментальное (УЗИ) обследование органов мочевыделительной системы (совместно с терапевтом) больных токсической дифтерией ротоглотки 3-й степени в обеих группах позволило установить, что проявления токсического нефроза отмечены у всех пациентов. В динамике заболевания нормализация диуреза, содержания белка, цилиндров, функциональных проб в 1-й группе наступала в среднем к $23,5 \pm 0,8$ дню от момента поступления, в то время как во 2-й группе только к $26,9 \pm 0,9$ дню (таблица 1). Данные эффекты плазмафереза закономерны и связаны как с удалением из организма при процедурах иммунных комплексов, так и реокорригирующими потенциями данного метода экстракорпоральной детоксикации [2, 5, 6, 7, 10, 11].

Использование в терапии больного дифтерией гетерогенной сыворотки в ряде случаев приводит к развитию сывороточной болезни, в патогенезе которой ведущую роль, несомненно, играют иммунные комплексы. Сывороточная болезнь среди больных 1-й и 2-й групп проявлялась полиморфной зудящей сыпью, артралгиями, повышением температуры, появлением болей в поясничной области, изменениями в общем анализе крови (эозинофилия). В 1-й группе сывороточная болезнь диагностирована у 1 больного (6,7%), во 2-й группе - у 3 больных (23,1%) (таблица 1).

Основным критерием эффективности практически любого метода лечения является клиническая оценка. Использование плазмафереза в комплексе терапевтических мероприятий у боль-

ных токсическими формами дифтерии ротоглотки 3-й степени в острый период болезни позволило облегчить характер поражения сердечной мышцы, периферической нервной системы, почек с уменьшением частоты встречаемости тяжелых форм осложнений, ускорить исчезновение основных клинических симптомов заболевания, выздоровление пациентов.

Нами установлено, что в остром периоде дифтерии выявляются значительные сдвиги в показателях обмена гликопротеидов и активности изоферментов. Коррекция данных нарушений, которые являются одними из звеньев в каскаде патологических сдвигов у больного токсической дифтерией, - одна из задач при осуществлении комплексной этиотропной и патогенетической терапии, а непосредственно сами биохимические показатели могут послужить объективизации оценки эффективности лечебного вмешательства.

При поступлении в стационар у больных 1-й и 2-й групп существенных различий по всем оцениваемым биохимическим показателям не выявлялось. При анализе влияния плазмафереза на параметры сиаловых кислот, гексозы и фукозы в крови и моче установлено, что на 9-10 и 14-15 дни наблюдения различия по всем показателям между 1-й и 2-й группами достигали достоверности, вместе с тем, даже через 2 недели от момента госпитализации, несмотря на использования эфферентного метода терапии у больных в 1-й группе сохранялись различия с параметрами здоровых лиц, что свидетельствует о том, что процесс выздоровления и нормализации биохимических сдвигов у больного токсической дифтерией не заканчивается с завершением острого периода болезни. Механизм нормализующего воздействия сеансов плазмафереза на показатели гликопротеидов складывается, по всей видимости, из нескольких звеньев, включающих помимо элиминации собственно избыточного количества определяемых веществ, также и опосредованное влияние через нормализацию гемореологических свойств крови, уровня патологических метаболитов, иммунных защитных сил [2, 5, 6, 7, 10, 11].

Сопоставление динамики показателей суммарной активности АлАТ, АсАТ, ГГТ, а также активности их митохондриальных изоферментов в различные сроки наблюдения позволило констатировать, что нормализация значительных сдвигов, выявленных при госпитализации у больных токсической дифтерией 3-й степени и протекающих по типу цитолитического взрыва причем, наиболее вероятно, полиорганного характера происхождения, под влиянием плазмафереза протекала существенно более динамично, что нашло свое отражение в оценке показателей

на 9-10 и 14-15 дни обследования. Восстановление уровня активности ферментов и митохондриальных изоферментов в крови, коррелирующее с клиническим выздоровлением, свидетельствует о том, что одним из итогов комплексного лечения с использованием плазмафереза является стабилизация относительной целостности клеточных мембран – как одного из ключевых факторов гомеостаза организма человека.

Таким образом, анализ клинических и биохимических эффектов использования плазмафереза в лечении больных токсической дифтерией 3-й степени позволил констатировать, что данный метод обладает хорошей терапевтической эффективностью и, что согласуется с мнением других авторов [6, 7, 10, 11, 12], патогенетической направленностью лечебных воздействий, которые реализуются, в том числе, через метаболизм соединительной ткани, а также прямо или косвенно мембраностабилизирующие потенции плазмафереза.

ВЫВОДЫ

1. В развитии патологического процесса при тяжелой дифтерии значительную роль играют нарушения метаболизма соединительной ткани, нашедшие свое отражение в показателях обмена гликопротеидов крови и мочи, а также выраженный дисбаланс в изоферментном спектре аминотрансфераз с преимущественным увеличением митохондриальных изоферментов. Степень выявленных изменений четко коррелируют с тяжестью болезни, а патологические сдвиги при токсических формах заболевания сохраняются после окончания острой фазы заболевания в периоде осложнений дифтерии.

2. Использование плазмафереза в лечении больных токсическими формами дифтерии 3-й степени позволяет ускорить на 2-4 дня исчезновение симптомов интоксикации, специфического воспаления в ротоглотке, а также снизить частоту встречаемости осложнений заболевания и изменить их характер в сторону уменьшения тяжелых форм.

3. Динамичное восстановление показателей обмена гликопротеидов в крови и моче, а также активности изоферментов аминотрансфераз у больных токсической дифтерией ротоглотки 3-й степени, в комплексной терапии которых использовались сеансы плазмафереза, свидетельствует о патогенетической направленности позитивных лечебных эффектов данного метода терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность // Учебное пособие. – Москва. – 1997. – с. 96.

2. Иванова В.В., Тихомирова О.В., Курбатова Г.П. и др. Принципы лечения различных форм дифтерии у детей // Педиатрия. – №3, 1996. – С.35-39.

3. Малюгина Т.Н., Шульдяков А.А., Мягкова М.А., Зайцева И.А., Зрячкин Н.И. Нарушение систолической функции левого желудочка в катмнезе у переболевших дифтерией ротоглотки в тяжелой форме. // Инфекционные болезни. Науч.-практ. жур., 2004, Т. 2, № 1, стр. 51 – 54.

4. Малюгина Т.Н., Янина Т.А., Воскресенская О.Н., Зайцева И.А., Зрячкин Н.И. Метод электронейромиографии (ЭНМГ) в диагностике полинейропатий (ПНП) у перенесших дифтерию ротоглотки. // Мат. VI Российского съезда врачей-инфекционистов. С.-П. – 2003 – с. 233.

5. Ненов Д., Кинкман Х., Добреева А. и др. Клиническое применение плазмафереза // Новосибирск: Наука.- 1991 – 110 с.

6. Родионова О.В. Прогностические критерии и патогенетические основы терапевтической тактики дифтерии у детей. Автореф. Дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 1998, 29 с.

7. Родионова О.В., Иванова В.В., Аксенов О.А. и др. Новые взгляды на патогенетические механизмы дифтерийной инфекции, предопределяющие тяжесть развития инфекционного процесса // Сб. научных трудов, посвященных 70-летию НИИ детских инфекций, выпуск V, “Детские инфекции”. – Санкт-Петербург, 1997. – С. 52-56.

8. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. проф. Ю.В. Лобзина. – Санкт-Петербург. Изд-во Фолиант – 2000. - С. 936 .

9. Сундуков А.В. «Клинико - патогенетические аспекты лазерной терапии тяжелых форм дифтерии у взрослых» Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2003. – 41 с.

10. Шульдяков А.А. Дифтерия: клиника, состояние сердечно-сосудистой системы и системы гемостаза, современные методы терапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Саратов, 1999, - 34 с.

11. Шульдяков А.А., Зайцева И.А., Антипова О.Н. Плазмаферез в комплексном лечении больных с тяжелыми формами дифтерии ротоглотки //Эпидемиология и инфекционные болезни. – N 3, 1998 с.35-39.

12. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням // В 2-х томах, 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ВУНМЦ, - 1999.

13. Ющук Н.Д., Еремина О.Ф., Воробьев А.С. и др. Влияние плазмафереза на иммунный статус больных с токсической дифтерией // Тез. Докл. “Человек и лекарство”, Москва, с. 246.

PATHOGENETIC APPROACH TO PLASMAPHERESIS IN SEVERE FORMS OF DIPHTHERIA

Shuldyakov A.A., Lisko O.B., Eremin V.I.

There were examined 28 patients with toxic diphtheria stomatopharynx of the 3-rd degree to evaluate of clinico-laboratory efficiency of plasmapheresis usage in treatment of patients with severe forms of diphtheria. There was established that the use of plasmapheresis in treatment of patients with diphtheria allows to speed up the disappearance of intoxication signs, specific inflammation in a stomatopharynx, to reduce the frequency of complications of disease and to decrease their severity. Plasmapheresis usage dynamically unproves the readings of glycoproteins exchange and activity of isoferments of aminotransferases.