

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕАМБЕРИНА В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТА ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА ЭТАПЕ ДЕГЕЛЬМИНТИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ

А. А. Каплюк,¹ Л. В. Горленко,¹ Г. П. Филиппов,¹ И. А. Ковалев,² М. Г. Романцов³

В работе представлены результаты исследования показателей обратимой агрегации эритроцитов у 50 детей с хроническим описторхозом и у 50 детей с воспалительными заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта без описторхоза (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки) в возрасте от 7 до 17 лет. Дана оценка использования реамберина в качестве препарата для дезинтоксикационной терапии на этапе дегельминтизации у детей с хроническим описторхозом.

Ключевые слова: хронический описторхоз; обратимая агрегация эритроцитов; реамберин

ВВЕДЕНИЕ

Изменения биофизических свойств крови и строения микроциркуляции приобретают характер общепатологической реакции в ответ на многочисленные этиологические факторы и лежат в основе большинства приобретенных заболеваний человека [2, 10, 12, 17]. В экспериментальных и клинических исследованиях показана важная роль нарушений процессов микроциркуляции в возникновении ишемии органов и тканей гастродуоденальной зоны, в том числе и при хроническом описторхозе у детей [4, 7, 18, 21]. Интенсивность этих нарушений варьирует и определяется характером заболевания [3, 5].

Микроциркуляторное русло – сложная многоканальная система. В результате взаимосвязи процессов микроциркуляции обеспечивается взаимодействие между тонкими структурами органов и транспортируемыми через них биологическими жидкостями (кровью, лимфой, тканевой жидкостью).

Эритроцитарная агрегация – это физиологическое явление, представляющая один из наиболее важных факторов, обуславливающих неньютоновские свойства нормальной крови [9]. Процесс обратимой агрегации является одним из основных процессов, определяющих изменение способности крови к течению по мелким сосудам, особенно, при патологических состояниях, когда суспензионная стабильность крови нарушается [14, 19, 20].

Оценке агрегации эритроцитов, как одному из важнейших факторов, определяющих реологические свойства крови, придается большое значение в совре-

менной клинической практике [12, 13, 16]. От реологических свойств эритроцитов (способности деформироваться, проходя через капилляры меньшего диаметра, чем диаметр эритроцита, склонности к агрегатообразованию, затрудняющего кровоток) зависит транспорт кислорода кровью в микрососудах [1, 2, 6, 10].

Возможности лечебного воздействия на изменения в микроциркуляторном русле открывают перспективы снижения тканевой гипоксии и тяжести заболевания, предотвращения нежелательных осложнений, снижения частоты летальных исходов у больных с тяжелой патологией [7].

В современной фармакологии разрабатываются препараты, способные в той или иной степени воздействовать на патохимические и патофизиологические процессы, связанные с нарушением микроциркуляции и гипоксией. Одним из таких препаратов является реамберин. В литературе встречаются отдельные работы, посвященные использованию реамберина в педиатрии [11]. С целью дезинтоксикации и улучшения процессов микроциркуляции на этапе дегельминтизации при хроническом описторхозе у детей препарат ранее не использовали.

Цель исследования – изучить характер нарушений показателей обратимой агрегации эритроцитов у детей, больных хроническим описторхозом до и после дегельминтизации. Оценить переносимость реамберина у детей на этапе проведения дезинтоксикационной терапии при дегельминтизации бильтрицидом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 130 детей в возрасте от 7 до 17 лет, обследованных на базе гастроэнтерологического отделения детской городской больницы № 1 Томска. Из них – 50 детей с хроническим описторхозом (1-я группа), 50 детей с воспалительными изменениями верхнего отдела пищеварительного тракта без описторхоза (2-я группа) и 30 здоровых детей I и II групп здоровья аналогичного возраста (3-я группа).

¹ Кафедра госпитальной педиатрии (зав. – проф. Г. П. Филиппов) ГОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Росздрава, 634050, Томск, Московский тракт, 2.

² Отделение детской кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а.

³ Кафедра педиатрии и детской кардиологии ГБОУ ВПО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова”, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

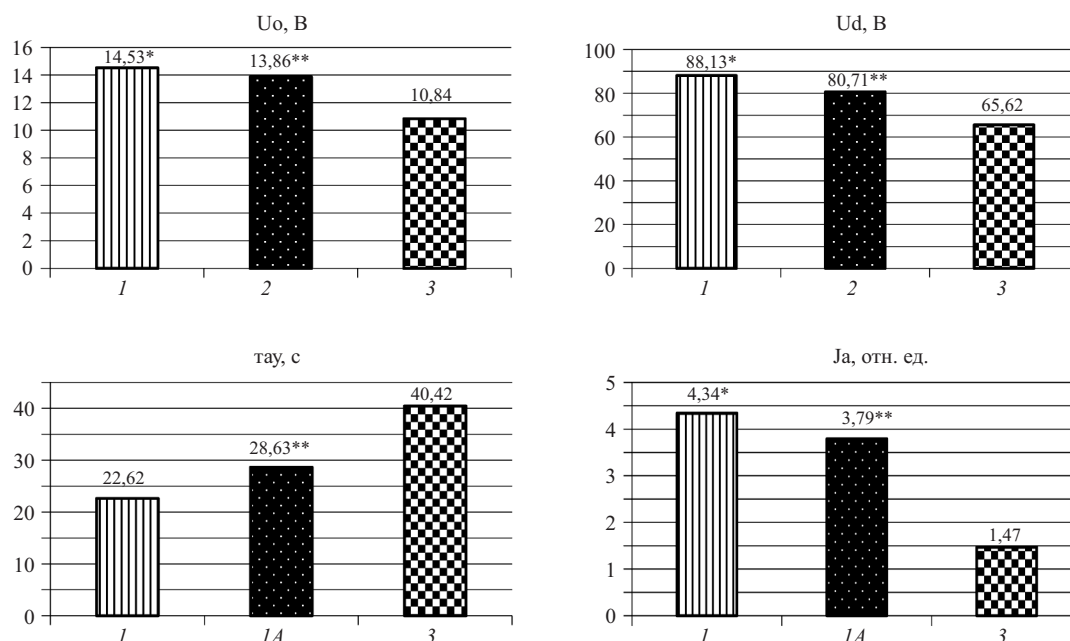


Рис. 1. Показатели обратимой агрегации эритроцитов периферической крови у детей с хроническим описторхозом до лечения (1), гастроудоденальной патологией (2) и контрольной группы (3).

Различия достоверны ($p < 0,05$): * – в группах 1 и 3; ** – в группах 2 и 3.

Пациентов обследовали при поступлении в отделение гастроэнтерологии и через 6 – 12 мес после (собирали жалобы, анамнез заболевания, проводили объективный осмотр, клинический анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброэзофагогастроудоденоскопию).

Диагностику хронического описторхоза осуществляли на основании обнаружения яиц описторхов в копрограмме или желчи. Лечение детей с хроническим описторхозом включало назначение спазмолитической, желчегонной, гепатопротекторной терапии. По показаниям проводили лечение воспалительных изменений верхнего отдела пищеварительного тракта. Дегельминтизацию у всех детей, включенных в исследование, осуществляли препаратом билтрицид (празиквантел, “Байер”, Германия) внутрь 60 мг/кг/сут (максимальная суточ-

ная доза 3600 мг), разделенную на три приема через четыре часа по ночной схеме (в 22 ч, 2 ч, 6 ч). Утром проводили дуоденальное зондирование и инфузионную терапию с целью дезинтоксикации. Пациенты с хроническим описторхозом были разделены на 2 подгруппы: получавшие соответственно в качестве дезинтоксикационной терапии 1,5% раствор реамберина (10 мл/кг), но не более 400 мл и 0,9% физиологический раствор (10 мл/кг) в сочетании с эссенциале (5 мл) и витамином С (1 – 2 мл).

Функциональные свойства эритроцитов периферической крови оценивали методом исследования обратимой агрегации эритроцитов (ОАЭ). Параметры ОАЭ периферической крови фиксировали фотометрическим способом в микрообъемах крови, основанным на свойстве крови изменять свою оптическую плотность

Таблица 1. Показатели красной крови у детей с хроническим описторхозом (1), гастроудоденальной патологией (2) и группы контроля (3)

Показатель	Группы наблюдений			p
	1	2	3	
Эритроциты, 10^{12} г/л	$4,69 \pm 0,23$	$4,77 \pm 0,99$	$4,82 \pm 0,03$	–
Гемоглобин, г/л	$136,5 \pm 0,11$	$141,6 \pm 1,77$	$143,8 \pm 0,13$	$p_{1-3} = 0,04$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Цветной показатель	$0,87 \pm 0,01$	$0,89 \pm 0,01$	$0,89 \pm 0,01$	–
Гематокрит (Ht), ед	$38,83 \pm 0,06$	$39,75 \pm 0,44$	$41,6 \pm 0,07$	$p_{1-3} = 0,004$
МСН, нг	$29,07 \pm 0,05$	$29,68 \pm 0,49$	$29,9 \pm 0,07$	–
МСНС, г/дл	$36,94 \pm 0,12$	$35,12 \pm 0,30$	$34,68 \pm 0,07$	$p_{1-3} = 0,001$
МСV, фл	$80,74 \pm 0,12$	$83,59 \pm 1,17$	$86,22 \pm 0,13$	$p_{1-3} = 0,01$

Примечание. p – достоверность различий в исследуемых группах.

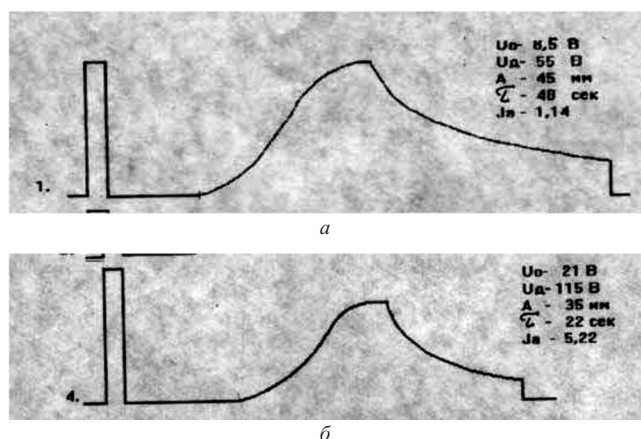


Рис. 2. Агрегатограммы эритроцитов периферической крови в норме (а) и у больного с хроническим описторхозом (б).

в зависимости от степени агрегированности эритроцитов (рис.1). Регистрировали минимальную и максимальную прочность агрегатов (U_0 и U_d , В), τ (тау, с) – полупериод спонтанной агрегации. Величину этого показателя определяли временем, в течение которого амплитуда фотометрического сигнала изменялась на 50%. Амплитуду фотометрического сигнала (A , мм), которую определяли как расстояние от плато на фотометрической кривой, соответствующей полной дезагрегации эритроцитов до плато, соответствующей полной агрегации эритроцитов. Расчетным путем устанавливали величину индекса агрегации эритроцитов $J_a = U_d/\tau$, отражающего соотношение агрегационных и дезагрегационных процессов [16]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения SAS 8.0. Полученные результаты представлены в виде “среднее \pm ошибка средней”. Для оценки взаимосвязей между количественными признаками применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Критическим уровнем значимости принимался $p = 0,05$ [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В клиническом анализе крови (табл.1) у детей с хроническим описторхозом выявлено достоверное снижение гемоглобина, гематокрита, среднего объема

эритроцитов, повышение средней концентрации гемоглобина в эритроците, по сравнению с контролем. Анемия при хроническом описторхозе у детей, согласно данным литературы, чаще носит гипохромный железodefицитный характер, значительно реже – гиперхромный, макроцитарный витамин B_{12} дефицитный. Причиной снижения гемоглобина у детей с хроническим описторхозом, возможно, являются нарушения всасывания микроэлементов, витаминов в желудочно-кишечном тракте, микропотери крови, связанные с гемофагией паразитами при описторхозной инвазии [8]. У детей с гастродуоденальной патологией (табл.1) без описторхоза количество гемоглобина, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, были ниже, чем в контроле ($p < 0,05$), но выше, чем у детей с хроническим описторхозом ($p < 0,05$).

ОАЭ изучали у 50 пациентов с хроническим описторхозом и у 50 детей с гастродуоденальной патологией. Показатели ОАЭ у детей с хроническим описторхозом были достоверно выше, чем в контроле (рис. 1 и 2). Отмечено повышение минимальной (U_0 , В) и максимальной (U_d , В) прочности агрегатов, скорости спонтанной агрегации эритроцитов (τ , с), индекса агрегации (J_a , отн. ед.).

У детей с гастродуоденальной патологией показатели ОАЭ достоверно отличались от таковых группы контроля. Однако минимальная, максимальная прочность эритроцитарных агрегатов, амплитуда фотометрического сигнала, скорость спонтанной агрегации и индекс агрегации занимали промежуточное положение между показателями у детей с описторхозом и группой контроля (рис.3). Усиление процессов агрегации эритроцитов периферической крови могут ухудшать гемореологические свойства крови, нарушая микроциркуляцию не только в органах паразитирования – печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, но и других непосредственно не связанных с ними. А более низкое содержание гемоглобина в эритроцитах у детей с хроническим описторхозом, еще больше нарушает газотранспортную функцию крови, способствуя гипоксии в органах и тканях, вызывая “системность поражения при хроническом описторхозе”.

Таблица 2. Показатели обратимой агрегации эритроцитов периферической крови у детей с хроническим описторхозом, получавших стандартную терапию и реамберин

Показатель	Группы наблюдений		p
	стандарт	реамберин	
Минимальная прочность агрегатов, U_0 , В	12,31 \pm 0,34	12,34 \pm 0,48	–
Максимальная прочность агрегатов, U_d , В	78,43 \pm 2,11	77,34 \pm 3,21	–
Амплитуда фотометрического сигнала, А, мм	44,25 \pm 0,63	44,23 \pm 0,71	–
Скорость спонтанной агрегации, ф, с	31,56 \pm 1,12	30,90 \pm 1,16	–
Индекс агрегации, J_a , отн. ед.	2,67 \pm 0,31	2,69 \pm 0,23	–

Примечание. p – достоверность различий.

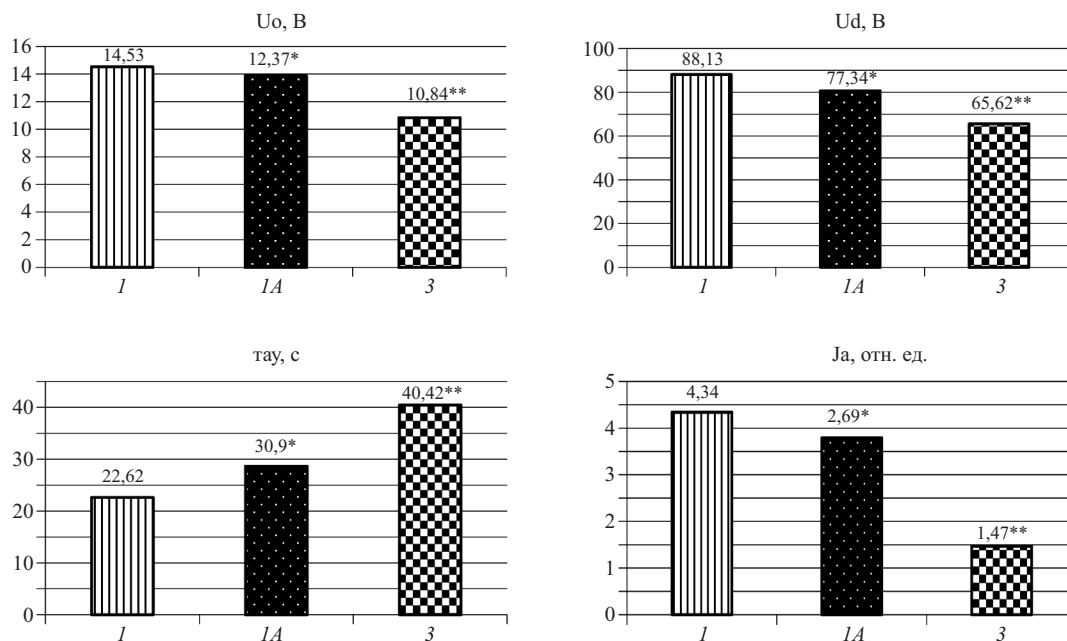


Рис. 3. Показатели обратимой агрегации эритроцитов периферической крови у детей с хроническим описторхозом до (1), после лечения (1А) и группы контроля (3).

Различия достоверны ($p < 0,05$): * – в группах 1 и 1А, ** – в группах 1 и 3.

Через 6–12 мес после проведения эффективной (отсутствие паразитов и их яиц в кале и желчи) дегельминтизации показатели периферической крови у детей с хроническим описторхозом улучшались, но контрольных значений не достигали. Так, размер эритроцитов и количество гемоглобина в эритроците оставались сниженными, по сравнению с контролем. Аналогично имели тенденцию к нормализации показатели ОАЭ, не достигая значений группы контроля. Все это свидетельствует о стойкости возникающих нарушений периферического звена эритрона у детей с хроническим описторхозом.

На этапе лечения дети были разделены на 2 подгруппы. Первая подгруппа в качестве дезинтоксикационной терапии получала эссенциале на 5% растворе глюкозы, 5% раствором витамина С 1–2 мл в зависимости от возраста, кокарбоксилазы 50 мг. Вторая подгруппа – 1,5% раствор реамберина в дозе 10 мл/кг не более 400 мл. В обеих группах инфузионная терапия проводилась однократно. Результаты исследования в обеих группах не выявили достоверных отличий показателей ОАЭ у детей групп с использованием реамберина и стандартной схемы инфузионной терапии (табл.2). Однако при сходном эффекте стандартной схемы и реамберина следует отметить экономическое преимущество применения реамберина. При использовании стандартной схемы дезинтоксикации у одного пациента выявлена побочная реакция в виде гиперемии кожи и появления сыпи папулезного характера. При инфузионной терапии реамберинем наблюдался один случай побочной реакции в виде зуда в момент проведения инфузии, что было обусловлено увеличе-

нием скорости введения препарата. Все реакции купировались после прекращения внутривенного вливания препарата и назначения десенсибилизирующей терапии. Таким образом, схема лечения с использованием реамберина оказалась равно эффективной, по сравнению со стандартной схемой.

Положительный эффект реамберина, связан с улучшением обменных процессов в печени, снижением активности перекисного окисления липидов, и как следствие уменьшение его повреждающего действия на систему эритрона. Препарат может быть рекомендован к использованию в качестве препарата дезинтоксикационной терапии у детей с хроническим описторхозом после дегельминтизации.

ВЫВОДЫ

1. Течение хронического описторхоза у детей сопровождается структурно-функциональными нарушениями эритроцитов периферической крови – снижение в крови гемоглобина, гематокрита, увеличение средней концентрации гемоглобина в эритроците, усиление их способности к обратимой агрегации.

2. В качестве препарата для дезинтоксикационной терапии с целью улучшения микроциркуляции после дегельминтизации может быть использован реамберин 1,5 % раствор (10 мл/кг) не более 400 мл на инфузию.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Спасов, О. В. Островская и др., *Клин. лаб. диагностика*, № 5, 21–23 (2000).
2. А. М. Чернух, П. Н. Александров и др., *Микроциркуляция*, 2-е изд. стереотип. АМН СССР, Медицина, Москва (1984).

3. А. Б. Бичун, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Санкт-Петербург (1999).
4. А. П. Погромов, А. В. Лашкевич, *Клин. медицина*, № 1, 3 – 6 (1996).
5. В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева и др., *Физиология и патология физиологии эритроцита*, Изд. ТГУ, Томск (2004).
6. Г. Н. Карабанов, И. И. Огий и др., *Вопр. онкол.*, **44**(6), 672 – 675 (1998).
7. Д. А. Миллер, В. В. Чернин и др., *Экспер. и клин. гастроэнтерол.*, № 4, 14 – 20 (2002).
8. Д. Д. Яблоков, *Описторхоз человека*, Изд-во ТГУ, Томск (1979).
9. Е. А. Степовая, В. В. Новицкий и др., *Бюл. экспер. биол.*, **137**(1), 66 – 70 (2004).
10. Е. В. Ройтман, *Тромбоз, гемостаз и реология*, № 3, 13 – 27 (2003).
11. М. Г. Романцов, А. Л. Коваленко и др., *Леч. врач.*, № 10, 32 – 34 (2000).
12. М. В. Колосова, *Дис. док. мед. наук*, Томск (1999).
13. Н. В. Аносова, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Томск (1997).
14. Н. Н. Фирсов, М. А. Вышлова, *Тромбоз, гемостаз и реология*, № 2, 11 – 20 (2004).
15. О. Ю. Ермолаев, *Математическая статистика для психологов*, 2-е изд. испр., Московский психолого-социальный институт Флинта, Москва (2003).
16. Р. Т. Тухватулин, *Автореф. дис. док. биол. наук*, Томск (1996).
17. H. Watanabe, A. Kobayashi, T. Yamamoto, et al., *Free Radic. Biol. Med.*, **8** (6), 507 – 514 (1990).
18. J. E. Smith, *Vet. Pathol.*, **24**(6), 471 – 476 (1987).
19. M. Kohno, K. Murakava, K. Yasunari, et al., *Metabolism*, **46**(3), 287 – 291 (1997).
20. S. Kim, A. S. Popel, M. Intaglietta, P. C. Johnson, *Am. J. Heart Circ. Physiol.*, **290**(3), 941 – 947 (2006).
21. F. Metivier, S. J. Marchais, A. P. Guerin, et al., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **15**(3), 14 – 18 (2000).

Поступила 17.09.13

EXPERIENCE OF USING REAMBERIN FOR DETOXIFICATION THERAPY AT THE STAGE OF DEWORMING IN CHILDREN WITH CHRONIC OPISTHORCHIASIS

A. A. Kaplyuk¹, L. V. Gorlenko¹, G. P. Filippov¹, I. A. Kovalev², and M. G. Romantsov³

¹ Siberian State Medical University, Moskovskii trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

² Institute of Cardiology, Siberian Branch of, Russian Academy of Medical Sciences, Kievskaya ul. 111a, Tomsk, 634012, Russia.

³ Mechnikov North-Western State Medical University, ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015, Russia.

The study presents data on the reversible aggregation of erythrocytes in 50 children with chronic opisthorchiasis and 45 children with inflammatory diseases of the upper digestive tract without opisthorchiasis (chronic gastroduodenitis, duodenal ulcers), all patients aged from 7 to 17 years. The results of using reamberin for detoxification therapy at the stage of deworming in children with chronic opisthorchiasis are assessed.

Keywords: chronic opisthorchiasis; reversible aggregation of erythrocytes; reamberin