

как-то: стойкий метеоризм, увеличение селезенки, периодическая розеолезная сыпь — свидетельствуют о возникновении рецидивов у тифо-паратифозных больных.

У некоторых после неоднократных отрицательных или сомнительных реакций ЦОР снова становилась резко-положительной, а через 2—3 дня появлялись осложнения.

I. Б-ная К. перенесла брюшной тиф в тяжелой форме, осложненный рецидивом и остеомиелитом верхней челюсти на 46-й день болезни. Резко-положительная ЦОР (85%) наблюдалась за день до появления остеомиелита.

II. Б-ной Б. За два дня до осложнения периартритом левого нижнечелюстного сустава отмечалась резко-положительная ЦОР (85%).

III. У б-ной Е. весьма резко-положительная ЦОР (90%) появилась за день до осложнения полиневритом обеих рук.

IV. Б-ной В.; диагноз: брюшной тиф (форма средней тяжести), подтвержденный анамнестически, клинически, бактериологически. Заболевание осложнилось острым пиелитом на 44-й день болезни. На 39, 43 дни болезни ЦОР резко-положительна (70%).

У этих больных резко-положительные и положительные ЦОР, раньше других субъективных и объективных признаков, сигнализировали о наступившем снова нарушении азотистого обмена, вызванном появлением осложнений.

#### ВЫВОДЫ:

1. Цветная осадочная реакция мочи, в модификации Я. А. Кимбаровского:

а) технически проста и применима в любой обстановке;

б) отражает глубину и динамику патологического процесса при тифо-паратифозных заболеваниях как показатель нарушения обмена (преимущественно, азотистого) в организме;

в) имеет прогностическое значение, особенно в отношении осложнений, рецидивов и выздоровления.

2. У больных тифо-паратифозными заболеваниями интенсивность ЦОР отображает эффективность применения антибиотиков.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Будже М. М. Сб. научн. работ Рижского мед. ин-та, 1954, 3. — 2. Казаченко-Триродова Н. П. Журн. для усоверш. врачей, 1924, 9. — 3. Кимбаровский Я. А. Врач. дело, 1950, 8. — 4. Он же. Цветная осадочная реакция, ее клиническое и прогностическое значение. Автореферат докторской дисс., 1952. — 5. Каценевич А. Л. и Яшueva С. М. Труды инфекционной клиники Среднеазиатского мед. ин-та, под ред. проф. Н. И. Рагоза, 1935, том II. — 6. Плюснина В. С. Невр. и псих., 1931, 4.

Поступила 15 июня 1958 г.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОМИЦИНА И ДРУГИХ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ОСТРОЙ ДИЗЕНТЕРИИ У ДЕТЕЙ

*М. В. Голодец*

Из кафедры детских болезней лечебного факультета (зав. — проф. Г. И. Тец) Харьковского медицинского института, на базе детской дорожной больницы ЮЖД (начальник — А. Г. Коваленко)

Широкое распространение при лечении острой дизентерии у детей получили синтомицин, стрептомицин и левомецетин. В педиатрической литературе подробно описано влияние этих антибиотиков на клиническую картину заболевания и иммунологическое состояние организма.

Все авторы указывают на высокую эффективность лечения дизентерии этими антибиотиками, в особенности при сочетании синтомицина со стрептомицином. Однако, по мере применения названных препаратов начали постепенно появляться устойчивые к ним формы дизентерийных микробов, вследствие чего у ряда больных эти антибиотики оказывались неэффективными.

Поэтому в практику лечения дизентерии стали вводиться новые антибиотики, к которым относится биомицин — препарат широкого спектра действия, способный к быстрому всасыванию при приеме per os и длительно сохраняющий нужную концентрацию в крови. Отечественная литература о применении биомицина для лечения дизентерии у детей ограничивается работами Н. С. Протоклитовой, Г. Н. Сперанского, Р. А. Тюркян и Л. М. Хитровой. Выводы авторов основаны на сравнительно небольшом числе наблюдений и касаются лишь клинической картины заболевания. Только Б. Г. Ширвиндт и М. С. Добкина пишут о влиянии биомицина и на иммунологические показатели, но основывают свои данные всего на 14 больных.

Что касается других антибиотиков, то об их влиянии на иммунологические процессы имеются противоречивые литературные данные: одни авторы наблюдали угнетающее влияние антибиотиков, другие его отрицают, третьи, наконец, ставят это влияние в зависимость от сроков начала применения антибиотиков и их доз.

Мы поставили задачей изучить терапевтическую эффективность биомицина при лечении острой дизентерии у детей с учетом клинической картины заболевания, иммунологических процессов, а также функционального состояния печени. Последнее привлекло наше внимание в связи с тем, что в литературе имеются данные об отрицательном действии биомицина (ауреомицина) на печень [Леппер (Lepper), Хеймол (Cheymol), Г. Я. Кивман, К. В. Бунин], на которую оказывает влияние и сам дизентерийный процесс (И. А. Кок и Н. А. Чапурская, Е. Ф. Чамокова).

Для оценки полученных результатов мы сравнивали их с аналогичными данными, полученными у больных, леченных синтомицином со стрептомицином.

Всего под нашим наблюдением находилось 175 детей, больных острой дизентерией, из них 100 лечились биомицином, 75 — синтомицином со стрептомицином.

По возрасту больные распределялись так:

Вид терапии	До 6 мес.	7—12 мес.	1—3 года	Старше 3 лет	Всего
Биомицин . . . . .	25	11	34	30	100
Синт. + стрепт . . . . .	17	15	27	16	75
Всего . . . . .	42	26	61	46	175

Следовательно, более  $\frac{2}{3}$  больных приходилось на детей до 3 лет, а 68 из них были в возрасте до 1 года.

Формы тяжелые и средней тяжести были у 41% больных, в группе детей до 1-го года они составляли 63,2%.

Сроки поступления в клинику от начала заболевания, что в большинстве случаев совпадало со сроками начала лечения, не превышали 6—8 дней (86/61)<sup>1</sup>, но отдельные больные поступали и в поздние сроки (после 10 дней болезни поступило 11/9).

Состояние питания у 73/53 больных было удовлетворительным, у 15/15 была дистрофия I ст., у 5/2 — дистрофия I—II ст.

Часть детей в возрасте старше 3 лет имела так же пониженное питание (7/5).

<sup>1</sup> Здесь и в дальнейшем данные по биомицину приводятся в числителе, данные по синтомицину со стрептомицином — в знаменателе.

Из сопутствующих заболеваний отмечались: рахит — у 20/14 больных, лямблиоз кишечника — у 27/26, катар дыхательных путей — у 14/11; у 6/4 больных заболевание осложнилось пневмонией (у некоторых лечившихся биомицином пневмония предшествовала дизентерии).

Бактериологическое подтверждение диагноза было у 70 больных, что составляет 41,1%; из них дизентерия типа Флекснера была у 23/10, дизентерия типа Зонне — у 19/18.

Большинство больных при поступлении в клинику имело частый или очень частый стул со слизью и кровью (75/45) или только со слизью (19/25). Лишь у 12 был жидкий стул без патологических примесей, и клинический диагноз дизентерии был подтвержден положительным результатом бактериологического исследования кала. Копрологические исследования дали положительные результаты у 67/50 больных.

Биомицин назначался из расчета 20—25 тыс. ед. на 1 кг веса в сутки, синтомицин — по 0,02 на 1 кг веса 4 раза в сутки, стрептомицин — по 20 тыс. ед. на 1 кг веса в сутки.

Лечение проводилось тремя циклами (всего в течение 15 дней) у 32/31 больного, двумя циклами (всего в течение 11 дней) у 38/19, и одним — десятидневным циклом у 30/25. Все получали поливитамины и, по показаниям, — пенициллин, гемотерапию, переливание крови или плазмы, обеспечивались соответствующим возрасту питанием, максимальной аэрацией, гидропроцедурами и, по ликвидации острых явлений, массажем и гимнастикой. Лечившиеся биомицином получали для предупреждения побочных явлений димедрол.

В результате лечения улучшение общего состояния до удовлетворительного при применении как биомицина, так и синтомицина со стрептомицином, наступало, как правило, к 3—4 дням лечения, а у отдельных больных — к 5—7 дню.

Наряду с улучшением общего состояния, в первые 2—3 дня лечения прекращались рвоты, тошноты, тенезмы, боли в животе, зияние ануса. Несколько позже исчезали имевшиеся у ряда больных пастозность на губе и стопах, приглушенность тонов сердца.

Повышенная температура к моменту поступления в клинику была у 31/20, снижение ее до нормы происходило чаще всего к 3—4 дню лечения (25/19).

У леченных биомицином исчезновение крови и слизи, а также нормализация стула наступали, в основном (у 63 больных), к 3—4 дню лечения. Нормализация стула наступала сравнительно быстро и при поздно начатом лечении. У леченных синтомицином со стрептомицином стул нормализовался, в основном, к 5—7 дню лечения.

У 6-ного Вовы Я., 1 г. 3 м., нормализация стула длительно не наступала (после двух циклов лечения биомицином и одного цикла — синтомицином со стрептомицином); стул нормализовался лишь после отмены антибиотиков и проведения курса гемотерапии.

Бактериологическая санация при обоих видах терапии наступала у подавляющего числа больных (у 63 из 70, у которых были обнаружены палочки дизентерии) на 3—4 день лечения. Повторное, во время проводимого лечения, бацилловыделение было лишь у упомянутого больного Вовы Я.

Исчезновение эритроцитов и лейкоцитов в кале происходило, в основном, к 5—7 дню лечения при обоих видах терапии.

Быстрое снятие токсикоза, прекращение рвот и улучшение общего состояния сопровождалось появлением аппетита на ранних сроках лечения, что обуславливало значительную прибавку веса. Если у детей в возрасте до 1 года прибавка веса была, примерно, одинаковой при

обоих видах лечения, то у детей в возрасте от 1 до 3 лет бóльшую прибавку веса имели лечившиеся биомицином.

Особого внимания заслуживают 11 больных, у которых биомицин применен после безуспешного лечения синтомицином со стрептомицином: у 4 больных после двух дней лечения, у 5 — после пяти — семи дней, у 1 больного после двух циклов, у 1 — после трех.

У всех этих больных биомицин оказался эффективным: улучшилось общее состояние и быстро наступила нормализация стула.

Из побочных явлений наблюдались следующие:

Вид терапии	Всего больных	Рвота	Сто-матит	Сыпь	Гиперемия зева и тверд. нёба	Сосоч-ковый язык	Чер-ный язык	Soog
Биомицин . . .	100	2	2	4	12	4	2	5
Синт. + стрепт. .	75	5	1	6	6	—	—	4

Иногда наблюдалось и сочетание побочных явлений (например, изменения на слизистой рта и сыпь).

При цикловом лечении побочные явления, имевшиеся во время первого цикла, не наблюдались при повторных.

Проявлением кандидомикоза был Soog, который быстро ликвидировался после смазывания полости рта 1% раствором пиоктана или метиленовой синьки. Рвоты чаще наблюдались при применении синтомицина и носили более упорный характер. При лечении биомицином чаще наблюдались изменения на слизистой полости рта в виде гиперемии зева и твердого нёба, а также появление „сосочкового языка“, либо черного налета на языке. Старшие дети при этом жаловались на боль в горле.

Следует отметить, что побочные явления отличались легким течением, не оказывали вредного влияния на основное заболевание и, как правило, не влекли за собой отмену антибиотиков. Лишь у двух лечившихся синтомицином и у одного лечившегося биомицином пришлось вводить антибиотики в свечах.

Наряду с изучением клинической эффективности биомицина, мы изучали у части больных иммунологические реакции — реакцию агглютинации и фагоцитоза, а также тимол-вероналовую пробу для определения функционального состояния печени. Эти реакции определялись в динамике, у большинства больных по 2 раза (в начале и в конце лечения), у части — по 3 раза (в начале, в ходе и по окончании лечения).

Предварительно все показатели названных реакций были изучены нами у 12 здоровых детей в возрасте от 10 месяцев до 2 лет, находившихся в яслях. Поскольку наши данные не отличались от показателей, полученных в 1957 г. сотрудником нашей клиники Г. И. Сукачевой у 30 здоровых детей, мы ограничились этим небольшим количеством исследований.

Реакция агглютинации ставилась по общепринятой методике, с живыми культурами Флекснера и Зонне и учитывалась после суточного стояния в термостате. Опсоно-фагоцитарная реакция ставилась с живыми культурами Флекснера, Зонне и стафилококка. Подсчет производился по Хеддльсону. Тимол-вероналовая проба ставилась по обычной методике, учет ее производился путем сравнения с бактериальными стандартами, предложенными Госконтрольным институтом им. Тарасевича (В. И. Иванов, С. Л. Хаит, В. М. Ведешкина).

Указанные реакции изучались нами у 55 леченных биомицином, у 10 леченных синтомицином со стрептомицином, а также у 12 здоровых детей.

Реакция агглютинации у здоровых детей имела следующую картину: у 6 детей в отношении дизентерии Флекснера агглютинины отсутствовали, у 4 были в титре 1:40, у 2—1:80. В отношении культуры Зонне: у 10 детей агглютинины отсутствовали, у 2 были в титре 1:40. Учитывая наши данные и данные литературы (Б. Г. Ширвиндт и М. С. Добкина), мы считали реакцию агглютинации положительной, начиная с титра 1:80.

У леченных биомицином реакция агглютинации имела следующую картину: у 18 при первом определении агглютинины в отношении культуры Флекснера отсутствовали, при повторном определении у 14 из них реакция перешла в положительную, причем у части — с высоким титром, у 4 реакция оставалась отрицательной. У 5 больных титр агглютининов не превышал 1:40, как при первом, так и при втором определении. У 32 реакция была положительной при первом определении, а при повторном — у 18 из них титр агглютининов увеличился, у 10 снизился, у 3 остался без изменений. В отношении культуры Зонне динамика реакции агглютинации была примерно такой же, как с культурой Флекснера, отличаясь от нее лишь высотой титра. У отдельных больных титры агглютининов в отношении обеих культур резко отличались друг от друга. При бактериологическом подтверждении диагноза можно было выявить типоспецифичность реакций. Изредка у больных с дизентерией Зонне титр агглютининов был выше с культурой Флекснера. Такие данные мы находим и в литературе (З. М. Прусакова).

У лечившихся синтомицином со стрептомицином была примерно такая же картина.

Приведенные данные позволяют сделать вывод об отсутствии угнетающего влияния антибиотиков на выработку агглютининов.

Фагоцитарная реакция с культурой Флекснера у здоровых детей была очень низкой (фагоцитарный индекс не превышал 2—5%). С культурой Зонне, при общем низком уровне реакции, у некоторых больных фагоцитарный индекс доходил до 30—32%. С культурой стафилококка фагоцитарная реакция была выраженной (фагоцитарный индекс — до 60%).

У больных, леченных биомицином, фагоцитарная реакция с культурой стафилококка чаще всего была низкая, в процессе лечения наблюдалось как нарастание, так и снижение активности неспецифического фагоцитоза. Выраженная фагоцитарная реакция с культурой Флекснера была у 15 больных; в процессе лечения фагоцитоз у части больных увеличивался, у части — снижался. С культурой Зонне она была выражена у 43. В ряде случаев было нарастание показателей фагоцитоза в отношении того вида возбудителя, который был выделен у больного, что указывает на типоспецифичность опсоно-фагоцитарной реакции. При выраженной фагоцитарной реакции с обеими культурами так же можно было выявить ее типоспецифичность.

У лечившихся синтомицином со стрептомицином динамика фагоцитарной реакции не отличалась от описанной выше.

Низкий уровень фагоцитарной реакции с культурой Флекснера, возможно, связан с ранним применением антибиотиков, о чем имеются указания в литературе (К. В. Бунин, Г. А. Тимофеева).

При помощи тимол-вероналовой пробы нам удалось выявить при первом обследовании нарушения функционального состояния печени у 45,2% больных. В процессе лечения у 14 наступило улучшение

показателей тимол-вероналовой пробы, у 2 показатели остались без изменений, у 7 выросли. Нарастание показателей тимол-вероналовой пробы имелось у больных с более тяжелыми формами дизентерии, с осложнениями, либо сопутствующими заболеваниями, поэтому повышение показателей этой пробы можно объяснить самим дизентерийным процессом (Е. Ф. Чамокова).

Динамика показателей тимол-вероналовой пробы при лечении синтомицином со стрептомицином была такой же.

Таким образом, вредного влияния биомицина на функциональное состояние печени не наблюдалось.

У всех детей заболевание закончилось выздоровлением, которое у подавляющего большинства, как показало изучение катамнеза, носило стойкий характер. Лишь у 2 леченных биомицином (2%) и у 3 леченных синтомицином со стрептомицином (4%) наступил рецидив; кроме того, у 3 леченных биомицином через 3—8 месяцев было выявлено бациллоносительство.

#### ВЫВОДЫ:

1. По всем изученным нами показателям, как клиническим, так и лабораторным, биомицин при лечении острой дизентерии не только не уступает синтомицину со стрептомицином, но в некотором отношении (например, по срокам нормализации стула и нарастанию веса) имеет преимущество.

2. Биомицин оказался эффективным у ряда больных, у которых применение синтомицина со стрептомицином не давало положительных результатов.

3. Биомицин не оказывает угнетающего влияния на выработку агглютининов, однако, фагоцитарные показатели нередко остаются низкими.

4. Биомицин не только не оказывает вредного влияния на печень, но, напротив, нормализует ее функцию.

5. Биомицин может быть рекомендован как ценное терапевтическое средство при острой дизентерии у детей, в особенности при безуспешном лечении другими антибиотиками.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Биргер О. Г., Гусева А. Д. Педиатрия, 1952, 3. — 2. Воротынцева Н. В. Педиатрия, 1952, 3. — 3. Доброхотова А. И., Воротынцева Н. В. Сб. „Вопросы профилактики и лечения дизентерии“, Медгиз, 1952. — 4. Затуловский Б. Г. Сб. „Антибиотики“, 1956. — 5. Кивман Г. Я. Там же. — 6. Кохановская Т. М. Там же. — 7. Кок И. А., Чапурская Н. А. Тезисы докладов расширенной научной конференции Института инфекционных болезней АМН СССР по проблеме дизентерии. Киев, 1955. — 8. Любецкая М. З., Златковская Д. А., Рухимович О. С. Сов. мед., 1954, 1. — 9. Протоклитова Н. С. Сб. „Биомицин“, Медгиз, 1956. — 10. Рубцова М. А. Сб. „Дизентерия“, Медгиз, 1955. — 11. Сперанский Г. Н. Сб. „Дизентерия“, Медгиз, 1956. — 12. Тец Г. И. Тезисы докладов VII Всесоюзного съезда детских врачей. Медгиз, 1957. — 13. Тимофеева Г. А. Вопросы охраны материнства и детства, 1957, 3. — 14. Тюркян Р. А. Педиатрия, 1954, 4. — 15. Хохол Е. Н. Сов. мед., 1956, 6. — 16. Хитрова Л. М. Педиатрия, 1956, 3. — 17. Чамокова Е. Ф. Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства, 1952, 5. — 18. Хей мол. Сб. „Антибиотики“, 1956, 4.

Поступила 25 октября 1958 г.