

**ОПИСАНИЕ  
ИЗОБРЕТЕНИЯ  
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **19276**

(13) **С1**

(46) **2015.06.30**

(51) МПК

**A 61K 31/198** (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКОЙ  
НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ  
ИНФЕКЦИЯХ**

(21) Номер заявки: а 20120198

(22) 2012.02.13

(43) 2013.10.30

(71) Заявитель: Учреждение образования  
"Гродненский государственный ме-  
дицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Цыркунов Владимир Мак-  
симович; Парфенчик Инна Викто-  
ровна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-  
зования "Гродненский государствен-  
ный медицинский университет" (ВУ)

(56) ВУ 15034 С1, 2011.

WO 2007/024311 A1.

БОРИСЕНОК О.А. и др. Медицинские  
новости. - 2009. - № 13. - С. 8-10.

ДЕНЬГИН В.В. Фарматека. - 2008. -  
№ 4. - С. 56-60.

(57)

Способ профилактики инфекционно-токсической нефропатии у детей при острой кишечной инфекции, заключающийся в том, что на фоне базовой терапии острой кишечной инфекции, включающей оральную регидратацию, инфузионную и антибактериальную терапию, принимают ацетилцистеин по 100 мг 2-3 раза в день в течение первых 3 дней терапии.

Изобретение относится к области медицины, а именно к инфекционным болезням (острым кишечным инфекциям) и нефрологии, может применяться в клинической практике для профилактики развития инфекционно-токсической нефропатии (ИТН), обусловленной действием эндотоксинов возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей. В острый период ОКИ часто развивается функциональная острая почечная недостаточность (ОПН), обусловленная снижением объема циркулирующей крови, что приводит к ишемии коркового слоя почки и снижению скорости клубочковой фильтрации. Ишемическое поражение почек при ОКИ усугубляется дополнительным и одновременным токсическим повреждением почек эндотоксинами возбудителей ОКИ [Покровский В.И., Килессо В.А., Ющук Н.Д. и др. Сальмонеллезы. - Ташкент: Медицина, 1989. - С. 171-176]. В эксперименте доказано, что уже через 3 ч после введения сальмонеллезного эндотоксина кроликам отмечалось нарушение деятельности почек по типу клубочко-фильтрационной недостаточности. [Пак С.Г., Турьянов М.Х., Пальцев М.А. Сальмонеллез. - М.: Медицина, 1998. - С.110-118]. Ранее установлено, что уровень восстановленного глутатиона (ГШН) в крови может быть использован для диагностики и оценки тяжести нефротоксического синдрома при ОКИ у детей. Установлено, что более низкий уровень ГШН (< 0,05 мкмоль/гНв) отмечен у детей с проявлениями инфекционно-токсической нефропатии [Парфенчик И.В., Цыркунов В.М. Инфекционно-токсическая нефропатия при острых кишечных инфекциях у детей: диагностика, профилактика // Здравоохранение. - 2010. - № 5. - С. 11-14]. Доказано, что ацетилцистеин (АЦЦ) обладает антиоксидантным действием, защищает клетки от повреждения свободными радикалами, прямо поставляя

**ВУ 19276 С1 2015.06.30**

цистеин для синтеза GSH, обладающего выраженным антиоксидантным действием [Бердникова Н.Г., Демидова Г.В., Цыганко Д.В. Особенности применения ацетилцистеина в клинической практике // РМЖ. - 2007. - Т. 16. - № 29. - С. 16-17].

Аналогом предлагаемого способа является способ профилактики гентамициновой нефропатии у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями (врожденные пневмонии и др.). когда в комбинации с гентамицином новорожденные получали антиоксиданты (ретинола ацетат, токоферол), витамины группы В, рибоксин и аскорбиновую кислоту. [Панова Л.Д. Патология органов мочевой системы у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Уфа, 2010. - С. 37].

Недостатком способа является то, что способ предусматривает необходимость назначения детям большого количества лекарственных препаратов, что влечет за собой материальные затраты.

Аналогом предлагаемого способа является способ профилактики аминогликозидной нефропатии при лечении больных сепсисом, когда в комбинации с аминогликозидами пациенты получали АЦЦ и мелатонин [Бушма К.М. Нефротоксичность аминогликозидных антибиотиков в интенсивной терапии сепсиса. Способы прогнозирования и коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Минск, 2009. - С. - 9-12].

Недостатком способа является то, что способ применяется только у взрослых, так как мелатонин разрешен к применению только с 12 лет.

Наиболее близким к предлагаемому является способ профилактики контраст-индуцированной нефропатии (КИН) с помощью дополнительного назначения N - ацетилцистеина (600-1200 мг перорально дважды в сутки перед процедурой или 150 мг/кг в/венно в течение 5 ч) [Волгина Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики // Нефрология и диализ. - 2006. - № 8 (2). - С. 176-177].

Недостатком прототипа является узкое направление профилактики, ориентированное только на токсическое воздействие йодсодержащего контрастного вещества.

Задача изобретения - расширение арсенала способов профилактики ИТН у детей при ОКИ.

Поставленная задача решается тем, что на фоне базовой терапии острой кишечной инфекции, включающей оральную регидратацию, инфузионную и антибактериальную терапию, принимают ацетилцистеин по 100 мг 2-3 раза в день в течение первых 3-х дней терапии.

Способ осуществляют следующим образом. У ребенка с клиническими проявлениями ОКИ бактериальной этиологии при поступлении в стационар производят забор крови и определяют мочевины, креатинин и восстановленный глутатион в сыворотке крови, а также берут мочу для исследования. Назначают базовую терапию острых кишечных инфекций, которая включает в себя оральную регидратацию, инфузионную терапию и антибактериальные препараты различных групп (нитрофураны, цефалоспорины 3-4 поколений или аминогликозиды) курсом 5-7 дней. Для профилактики ИТН в терапию дополнительно включают АЦЦ по 100 мг 2-3 раза в день в зависимости от возраста пациента курсом 3 дня.

В ходе исследования было установлено, что такая продолжительность курса позволяет предотвратить ИТН и избежать побочных эффектов от приема АЦЦ, таких как гиперсекреция мокроты.

Приводим доказательства возможности осуществления способа. В обследование включено 2 группы больных ОКИ (контрольная и опытная). Контрольную группу составили 33 пациента, получавших только базисную терапию ОКИ в течение 5-7 дней. В опытную группу вошли 22 пациента, получавшие дополнительно к базисной терапии АЦЦ (порошки "Ацецекс-Фарма") по 100 мг/порошок, по 1 порошку 2-3 раза в день в зависимости от возраста пациента в течение первых 3-х дней. Базисную терапию ОКИ составляет инфузионная и антибактериальная терапия в соответствии с клиническими протоколами. Средний возраст в контрольной группе составил  $6,45 \pm 0,66$ , в опытной

# ВУ 19276 С1 2015.06.30

группе -  $6,73 \pm 1,23$  лет. Для установления диагноза ОКИ использованы клинические, эпидемиологические и бактериологические исследования. У всех больных при поступлении в стационар и через 2 дня после завершения курса терапии забиралась кровь для гематологических, биохимических и специальных исследований (ГШН), а также проводилось УЗИ почек. Диагностика ИТН проводилась комплексным исследованием показателей мочевины, креатинина и ГШН (кровь) и содержания эритроцитов, белка и цилиндров (моча). УЗИ картина оценивалась по изменениям основных параметров мочевыделительной системы с учетом возраста.

Результаты исследований представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

## Показатели в крови пациентов с ОКИ до и после лечения

Группы больных	Этапы	Показатели		
		Мочевина в плазме (ммоль/л) $M \pm m$	Креатинин в плазме (мкмоль/л) $M \pm m$	ГШН (мкмоль/г Hg) $M \pm m$
1 группа (n = 33)	До лечения	$4,43 \pm 0,26$	$51,7 \pm 3,15$	$0,062 \pm 0,006$
	После лечения	$5,9 \pm 0,64^*$	$66,1 \pm 6,36^*$	$0,044 \pm 0,002^*$
2 группа (n = 22)	До лечения	$4,46 \pm 0,30$	$51,69 \pm 2,67$	$0,073 \pm 0,004$
	После лечения	$4,0 \pm 0,22$	$53,15 \pm 1,01$	$0,093 \pm 0,005^*$

Примечание: критерий Вилкоксона: \* -  $p < 0,05$ .

Таблица 2

## Показатели в моче пациентов с ОКИ до и после лечения

Группы больных	Этапы	Показатели		
		Белок в моче (г/л) $M \pm m$	Эритроциты в моче (шт/поле зрения) $M \pm m$	Цилиндры в моче (шт/поле зрения) $M \pm m$
1 группа (n = 33)	До лечения	0	0	0
	После лечения	$0,069 \pm 0,064^*$	$0,36 \pm 0,36^*$	$0,3 \pm 0,3^*$
2 группа (n = 22)	До лечения	0	0	0
	После лечения	$0,0027 \pm 0,002$	0	0

Примечание: критерий Вилкоксона: \* -  $p < 0,05$ .

Более подробно результаты лабораторных показателей крови и мочи у больных контрольной группы представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

## Клинико-лабораторные показатели крови контрольной группы детей (абсолютные/средние величины)

№ п/п	Больные	Мочевина (ммоль/л)		Креатинин (мкмоль/л)		ГШН (мкмоль/гHb)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	О.Л.	4,2	5,7	48,8	73,2	0,037	0,034
2	Б.А.	3,9	4,9	54,2	55,2	0,081	0,041
3	П.П.	4,7	6,7	43,7	74,9	0,041	0,034
4	П.Д.	4,1	6,8	37,9	60,8	0,049	0,045
5	К.В.	3,8	5,9	48,7	71,2	0,063	0,051
6	П.А.	4,2	4,2	58,7	61,8	0,056	0,051
7	В.А.	6,01	7,2	59,4	68,4	0,047	0,035
8	Л.В.	4,5	6,0	61,2	68,8	0,087	0,049
9	Ч.О.	5,0	6,0	57,8	70,0	0,092	0,054
10...	К.Т.	3,5	6,2	48,8	58,8	0,075	0,047
33	К.Е.	3,8	10,7	48,4	120,5	0,044	0,032
	$M \pm m$	$4,34 \pm 0,2$	$6,39 \pm 0,5$	$51,6 \pm 2,2$	$71,23 \pm 5,3$	$0,061 \pm 0,006$	$0,043 \pm 0,002$

Как видно из табл. 3, в контрольной группе содержание уровня мочевины и креатинина в разгар болезни (поступление в стационар) увеличилось (критерий Вилкоксона  $p < 0,05$ ), а ГSH достоверно снизилось (критерий Вилкоксона  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о наличии ИТН, обусловленной эндотоксинами возбудителей ОКИ.

Особенно заметными были показатели 33 пациента (К.Е.), у которого на фоне низких показателей ГSH (0,044) показатели мочевины и креатинина оказались наиболее высокими. Показатели этого же пациента обратили на себя в табл. 4, в которой отмечено увеличение в моче белка, эритроцитов и цилиндров.

Таблица 4

**Клинико-лабораторные показатели в моче контрольной группы детей (абсолютные/средние величины)**

№ п/п	Больные	Белок в моче(г/л)		Эритроциты в моче (шт/поле зрения)		Цилиндры в моче (шт/поле зрения)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	О.Л.	0	0	0	0	0	0
2	Б.А.	0	0	0	0	0	0
3	П.П.	0	0	0	4	0	0
4	П.Д.	0	0,03	0	2	0	0
5	К.В.	0	0	0	0	0	0
6	П.А.	0	0	0	0	0	0
7	В.А.	0	0,05	0	2	0	0
8	Л.В.	0	0	0	0	0	0
9	Ч.О.	0	0	0	0	0	0
10...	К.Т.	0	0	0	0	0	0
33	К.Е.	0	0,72	0	12	0	10
	M ± m	0	0,069 ± 0,064*	0	0,36 ± 0,36*	0	0,3 ± 0,3*

Как видно из табл. 4, эритроциты и цилиндры после курса терапии появились у 3 % детей, протеинурия у 22,1 %. Особенно заметны показатели 33 пациента (К.Е.), у которого на фоне низких показателей ГSH (0,044) отмечено увеличение в моче белка, эритроцитов и цилиндров. Таким образом, из представленных в табл. 3 и 4 данных видно, что у детей с ОКИ имеет место развитие ИТН. Об этом свидетельствует увеличение в плазме мочевины (у 9,1 % пациентов), креатинина (у 45,5 % пациентов), протеин-, гемато- и цилиндрурия.

Результаты лабораторных показателей крови и мочи у больных опытной группы представлены в табл. 5 и 6.

Таблица 5

**Клинико-лабораторные показатели в крови опытной группы детей (абсолютные/средние величины)**

№ п/п	Больные	Мочевина (ммоль/л)		Креатинин (мкмоль/л)		ГSH (мкмоль/гHb)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	К.М.	3,66	3,5	41,2	47,4	0,044	0,077
2	Г.У.	3,8	4,7	52,6	52,6	0,062	0,076
3	Ш.А.	4,2	4,1	41,2	52,8	0,046	0,093
4	С.В.	4,7	5,3	52,4	55,0	0,051	0,103
5	А.А.	2,8	2,8	49,6	49,6	0,061	0,086
6	Р.А.	3,6	4,1	44,8	59,0	0,071	0,114
7	Ш.М.	5,1	3,2	47,3	50,2	0,059	0,077
8	У.В.	4,7	3,9	52,7	52,1	0,09	0,099

Продолжение таблицы 5

№ п/п	Больные	Мочевина (ммоль/л)		Креатинин (мкмоль/л)		ГSH (мкмоль/гНб)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
9	К.А.	6,5	3,8	72,4	54,4	0,046	0,067
10...	Д.Д.	5,0	3,8	57,2	52,1	0,048	0,115
33	Г.В.	5,0	5,0	57,2	57,2	0,065	0,119
	М ± m	4,46 ± 0,3	4,0 ± 0,22	51,69 ± 2,66	52,95 ± 1,01	0,058 ± 0,004	0,093 ± 0,018

Как видно из табл. 5, прием АЦЦ полностью предотвращает развитие нефропатии у детей с ОКИ (судя по значениям изучаемых показателей), даже у пациентов с изначальным уровнем ГSH < 0,05 мкмоль/гНб. Содержание ГSH после курса терапии у пациентов опытной группы даже превысило исходный уровень (критерий Вилкоксона  $p < 0,05$ ). Этим самым доказывается наличие у АЦЦ нефропротективного эффекта за счет глутатионсберегающего действия.

Таблица 6

**Клинико-лабораторные показатели в моче опытной группы детей (абсолютные/средние величины)**

№ п/п	Больные	Белок в моче (г/л)		Эритроциты в моче (шт/поле зрения)		Цилиндры в моче (шт/в поле зрения)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	К.М.	0	0	0	0	0	0
2	Г.У.	0	0	0	0	0	0
3	Ш.А.	0	0,03	0	0	0	0
4	С.В.	0	0	0	0	0	0
5	А.А.	0	0	0	0	0	0
6	Р.А.	0	0	0	0	0	0
7	Ш.М.	0	0	0	0	0	0
8	У.В.	0	0	0	0	0	0
9	К.А.	0	0	0	0	0	0
10...	Д.Д.	0	0	0	0	0	0
33	Г.В.	0	0	0	0	0	0
	М ± m	0	0,0027 ± 0,0027	0	0	0	0

Как видно из табл. 5, при исследовании анализов мочи только у одного пациента после курса терапии отмечена незначительная протеинурия, остальные показатели остались на исходном уровне.

Для большей наглядности приводим конкретные примеры, подтверждающие возможность использования способа.

**Пример 1.** Больной К.М., 2 года 1 мес., поступил в УЗ "ГОИКБ" на вторые сутки заболевания с жалобами матери на вялость ребенка, отказ от еды, лихорадку выше 39 °С, рвоту, жидкий стул более 5 раз в сутки. В анализе крови - лейкоцитоз до  $13,4 \times 10^9$ , мочевины - 3,66 ммоль/л, креатинин - 41,2 мкмоль/л. Анализ мочи без патологии. Отмечено снижение диуреза при поступлении. При УЗИ почек патологии не выявлено. При бактериологическом исследовании кала установлен возбудитель - *Salmonella enteritidis*. Показатель ГSH у данного больного составил 0,044 мкмоль/гНб. Получал комбинированную терапию (базисная + АЦЦ). Выписан на 8-ые сутки пребывания в стационаре с клиническим выздоровлением. Показатели в анализах крови и мочи при выписке в пределах нормы, уровень ГSH составил 0,077 мкмоль/гНб.

## BY 19276 C1 2015.06.30

**Пример 2.** Больной Ш.А., 10 лет, поступил в УЗ "ГОИКБ" на вторые сутки от момента заболевания с жалобами на повышение температуры тела до 38,5-39,0 °С, боли в животе, частый (более 10 раз в сутки) жидкий стул без патологических примесей. При поступлении в стационар в анализе крови - лейкоциты -  $8,0 \times 10^9$ , сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 26 % палочкоядерных нейтрофилов, мочевины и креатинин в пределах нормы, в анализе мочи без патологии. Показатель ГSH при поступлении составил - 0,046 мкмоль/гHb. При поступлении отмечено снижение диуреза. Бактериологическое подтверждение этиологии заболевания - выделена *Salmonella enteritidis*. Получал комбинированную терапию (базисная + АЦЦ). Выписан на 9-ые сутки пребывания в стационаре с клиническим выздоровлением. В анализе крови - уровень мочевины и креатинина в норме, уровень ГSH составил 0,093 мкмоль/гHb. В анализе мочи - незначительная протеинурия 0,03 г/л. При УЗИ почек патологии не выявлено.

**Пример 3.** Больная К.Е., 1 год 7 мес., поступила в УЗ "ГОИКБ" на третьи сутки заболевания с жалобами на субфебрильную (до 38 °С) лихорадку, многократную рвоту и частый обильный жидкий стул темно-зеленого цвета с примесью слизи и прожилок крови более 10 раз в сутки. Снижения диуреза при поступлении не отмечено. В анализе крови - лейкоциты -  $9,5 \times 10^9$ , мочевины - 3,8 ммоль/л, креатинин - 48,4 мкмоль/л. В анализе мочи все показатели в пределах нормы. При бактериологическом исследовании кала установлен возбудитель - *Salmonella* группы С1. Показатель ГSH у данного пациента при поступлении составил 0,044 мкмоль/гHb. На фоне проводимой базисной терапии состояние ребенка улучшилось, однако на пятые сутки пребывания в стационаре отмечено снижение диуреза, возобновление рвоты. В анализе крови отмечено повышение уровня мочевины до 10,7 ммоль/л, креатинина до 120,5 мкмоль/л, снижение уровня ГSH до 0,032 мкмоль/гHb. В анализе мочи - протеинурия 0,72 г/л, эритроцитурия и цилиндрурия за счет зернистых цилиндров, что свидетельствовало о развитии острой почечной недостаточности. При УЗИ выявлено снижение эхогенности и отечность почечной паренхимы. Выписана из стационара на 16 сутки пребывания под наблюдение нефрологом с диагнозом тубулоинтерстициальный нефрит.

Преимуществом способа является:

дополнительное включение в схему базисной терапии АЦЦ в качестве антиоксиданта позволит предупредить развитие инфекционно-токсической нефропатии у детей с ОКИ, снизить частоту осложнений и неблагоприятных исходов.