



(19) KG (11) 1392 (13) C1 (46) 31.10.2011

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(51) A61K 38/00 (2011.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя

---

---

(21) 20110009.1

(22) 08.02.2011

(46) 31.10.2011, Бюл. №10

(71)(73) Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева (KG)

(72) Халупко Е.А., Джолбунова З.К., Кадырова Р.М. (KG)

(56) Патент RU 2145872, A61K 38/21, A61P 37/02, 2000

**(54) Способ комплексного лечения тяжелых форм коклюша у детей раннего возраста с гипоксически-ишемической энцефалопатией**

(57) Изобретение относится к медицине и может быть использовано для лечения инфекционных заболеваний, а именно тяжелых форм коклюша с энцефалопатией.

Задачей изобретения является разработка способа лечения тяжелых форм коклюша у детей раннего возраста на фоне гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Задача решается в способе комплексного лечения тяжелых форм коклюша у детей раннего возраста с гипоксически-ишемической энцефалопатией, включающем этиотропную и патогенетическую терапию, где дополнительно применяют препараты из групп антибиотиков (полусинтетические пенициллины и цефалоспорины 3 поколения), антигипоксантов (кортиксин, в дозе 5 мг однократно в сутки в/м в течение 7 дней), нейролептиков (аминазина 0,5 % раствор внутримышечно 10 дней) и противокашлевой препарат центрального действия синекод по 10 капель 4 раза в день в течение 7 дней. 1 п. ф., 2 пр.

(21) 20110009.1

(22) 08.02.2011

(46) 10.31.2011, Bull. №10

(71)(73) Kyrgyz State Medical Academy, named after I.K. Ahunbaev (KG)

(72) Chalupko E.A., Dzholbunova Z.K., Kadyrov R.M. (KG)

(56) Patent RU 2145872, A61K 38/21, A61P 37/02, 2000

**(54) Method of complex treatment of severe pertussis of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy**

(57) The invention relates to medicine and can be used to treat infectious diseases, particularly, severe pertussis with encephalopathy.

Problem of the invention is to develop a method for treatment of severe pertussis of infants against the hypoxic-ischemic encephalopathy background.

The problem is solved in the method for complex treatment of severe pertussis of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy, which includes etiopathic and pathogenetic therapy, where additionally the following groups of drugs are used: antibiotics (semisynthetic penicillins and cephalosporins of

(19) KG (11) 1392 (13) C1 (46) 31.10.2011

the 3rd generation), antihypoxants (cortexin, in a 5 mg dose, once a day intramuscularly for 7 days), neuroleptic (aminazine 0.5% solution intramuscularly for 10 days) and antitussive drug of central action sinekod by 10 drops 4 times daily for 7 days. 1 claim, 2 examples.

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для лечения инфекционных заболеваний, а именно тяжелых форм коклюша с энцефалопатией.

Коклюш – острое инфекционное заболевание, вызываемое коклюшной палочкой, передающееся воздушно-капельным путем, характеризующееся приступообразным судорожным кашлем.

Возбудитель коклюша – грамотрицательная, гемолитическая палочка, неподвижная, не образующая капсул и спор, неустойчивая во внешней среде. Коклюшная палочка образует экзотоксин (коклюшный токсин, лимфоцитозстимулирующий фактор), имеющий основное значение в патогенезе. Возбудитель имеет 8 агглютиногенов, ведущие – 1, 2, 3. Агглютиногены – полные антигены, на которые в процессе заболевания образуются антитела (агглютинины, комплемент-связывающие). В зависимости от наличия ведущих агглютиногенов выделяют четыре серотипа коклюшной палочки (1, 2, 0; 1, 0, 3; 1, 2, 3 и 1, 0, 0). Серотипы 1, 2, 0 и 1, 0, 3 чаще выделяют от привитых, больных легкими и атипичными формами заболевания, серотип 1, 2, 3 – от непривитых, больных тяжелыми и среднетяжелыми формами. Актуальность коклюша обусловлена тем, что дети восприимчивы к нему с первого дня жизни, из-за отсутствия трансплацентарного иммунитета, развития осложнений и неотложных синдромов, представляющих угрозу для жизни детей.

У детей раннего возраста коклюш протекает чаще в тяжелой форме, сопровождающейся гипоксией всех тканей, в том числе центральной нервной системы (ЦНС). Этот негативный фактор манифестирует проявляется у детей, преморбидный фон которых уже отягощен энцефалопатией. У них чаще регистрируется остановка дыхания (апноэ) и судороги гипоксического генеза, которые являются проявлением коклюшной энцефалопатии.

Основной причиной развития тяжелых форм коклюша и неблагоприятных исходов является гипоксия ЦНС с последующим развитием отека мозга, который быстрее развивается у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ). Применение антигипоксантов и противокашлевых препаратов центрального действия может значительно уменьшить степень тяжести болезни и риск развития осложнений.

Лечение комплексное, включающее режим, диету, антибактериальную терапию, при необходимости – патогенетические и симптоматические средства. Этиотропная терапия необходима всем больным стрептококковой инфекцией. Однако, у детей с ГИЭ тяжелая форма коклюша с частыми апноэ, способствует развитию коклюшной энцефалопатии и неблагоприятному исходу болезни.

Известен способ лечения коклюша у детей, включающий лекарственную патогенетическую и этиотропную терапию, где дополнительно ректально применяют реальдирон (Патент RU №2145872, A61K 38/21, A61P 37/02, 2000).

Недостатком способа является неэффективность применения реальдирона при тяжелых формах коклюша с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Задачей изобретения является разработка способа лечения тяжелых форм коклюша у детей раннего возраста на фоне гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Задача решается в способе комплексного лечения тяжелых форм коклюша у детей раннего возраста с гипоксически-ишемической энцефалопатией, включающем этиотропную и патогенетическую терапию, где дополнительно применяют препараты из групп антибиотиков (полусинтетические пенициллины и цефалоспорины 3 поколения), антигипоксантов (корtekсин, в дозе 5 мг однократно в сутки внутримышечно в течение 7 дней), нейролептиков (аминазина 0,5 % раствор внутримышечно 10 дней) и противокашлевой препарат центрального действия синекод по 10 капель 4 раза в день в течение 7 дней.

За период с 2008-2010 годы в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) обследовано 90 детей в возрасте от 0 до 12 месяцев, больных тяжелой формой коклюша на фоне ГИЭ. Для диагностики использовались общеклинические, бактериологические и функциональные (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ мозга) методы исследования.

Сделан сравнительный анализ двух групп больных тяжелой формы коклюша: получавшие стандартное лечение (этиотропное + 0,5 % раствор аминазина) – I группа (44 больных) и получавшие этиотропную терапию + 0,5 % раствор аминазина в комплексе с антигипоксантом (кортексин) и противокашлевым препаратом центрального действия (синекод) – II группа (46 боль-

ных). Возрастная структура детей, больных тяжелой формой коклюша в сравниваемых группах не имела достоверных отличий и была представлена детьми до 1 года: от 0 до 3 месяцев 29 (66 %) – 27 (58,7 %), от 4-6 месяцев 13 (29,5 %) – 18 (39 %), от 7-12 месяцев – 2 ребенка (4,5 %) – 1 (2,3 %). Жителями города Бишкек были 16 (36,4 %) – 24 (53 %) детей, села 28 (63,6 %) – 22 (47 %) больных.

Анализ прививочного статуса показал, что в основном преобладали не привитые дети первых трех месяцев жизни (54,3 %) – (81,3 %) и дети, у которых не сформирован первичный прививочный комплекс, т. е. вакцинированные одно или двукратно составили (14,5 %) – (41,2 %), лишь (4,2 %) – (4,5 %) больных получили прививку полностью по представленным медицинским документам. Контакт в семье, с длительно кашляющими детьми и взрослыми, выявлен у 72 % – 60,8 % больных. Преморбидный фон в группах чаще всего отягощен ГИЭ (58,3 %) – (95,6 %), анемией (39,5 %) – (39,1 %), паратрофией (20 %) – (11 %). Участковым врачом были направлены 10 (23 %) – 18 (39,1 %) детей, другим детским стационаром – 24 (53,7 %) – 17 (37 %), без направления врачей поступили 7 (16,7) – 8 (17,3 %) и скорой медицинской помощью доставлено 3 (6,6 %) – 3 (6,6 %) больных детей коклюшем. С направляющим диагнозом «коклюш», поступило 26 (59 %) – 25 (54,3 %) больных, коклюш + ОРВИ – 4 (9 %) – 17 (37 %) и коклюш + острые кишечные инфекции (ОКИ) – 14 (32 %) – 12 (8,7 %) детей.

До поступления в инфекционный стационар дети в сравниваемых группах одинаково (80,5 % – 82,6 %) получили антибактериальную терапию (АБТ) в поликлинике с диагнозом ОРВИ, пневмония. АБТ была назначена из-за грудного возраста и в основном представлена ампициллином и его аналогами. Продолжительность курса АБТ в сравниваемых группах была одинаковой, в среднем составила  $10,6 \pm 0,5$  дней. Следует отметить, что 13 % больных из первой группы минуя ЦСМ лечились в соматических стационарах и получали комбинированную АБТ (ампициллин + цефалоспорины) в течение  $6,6 \pm 0,9$  дней, и лишь 4,4 % детей не получали антибиотики.

Все дети (I-II группы) госпитализированы в поздние сроки болезни (период спазматического кашля). В боксированное отделение были госпитализированы все дети из II группы и 60,5 % больных из I группы. Сразу в отделение реанимации (РИТ) поступило 39,5 % больных из I группы. Необходимо отметить, что все дети из I группы, госпитализированные в боксированное отделение, в последующем были переведены в РИТ на 2-5 день госпитализации, а из II группы лишь 5 (11 %) детей. Больные II группы с первых дней поступления в стационар получили в комплексном лечении кортексин и синекод. Показаниями к переводу детей с тяжелыми формами коклюша в отделение реанимации было частое апноэ на фоне ГИЭ, дыхательная недостаточность II-III степени на фоне пневмонии, сочетание коклюша с другими заболеваниями и присоединение внутрибольничной инфекции.

Структура клинических диагнозов у больных детей была следующей: коклюш 26 (59,1 %) – 21 (63 %), коклюш + ОРВИ 4 (4,6 %) – 15 (32,6 %) коклюш + ОКИ 16 (36,3 %) – 10 (4,4 %).

При диагностике коклюша были использованы преимущественно клинико-эпидемиологические данные. Бактериологическое исследование у всех наблюдаемых детей дает отрицательный результат в течение последних десяти лет из-за того, что больные до поступления в инфекционную больницу лечились антибиотиками, а также низких возможностей лабораторной службы не только у нас, но и по всему миру. Рентгенологически диагноз пневмонии был подтвержден у 27 % – 41 % больных, остальным детям пневмония выставлялась на основании клинических данных. Катаральный период у большинства детей составлял  $7 \pm 0,7$ ;  $9,6 \pm 0,9$  дней. Повышение температуры тела до субфебрильных цифр  $37,7^\circ \pm 0,16$  отмечено у 24 (54,3 %) – 7 (15 %) детей и выше  $38,5^\circ \pm 0,16$  у 20 (45,7 %) – 5 (11 %) больных, было из-за присоединения пневмонии и внутрибольничной инфекции (ОРВИ и ОКИ). Так как при типичном коклюше нет лихорадки и других симптомов интоксикации. Более длительные приступы кашля, сопровождающиеся цианозом и апноэ, были отмечены у 62 % – 52 % больных. У большинства детей I группы приступы кашля сопровождались не только цианозом, расстройством дыхания и апноэ, но и судорогами (20,8 %), т. е. проявлениями коклюшной энцефалопатии. Апноэ развивалось на  $4 \pm 0,7$  день спазматического кашля одинаково у больных двух групп, и его частота составила  $3,0 \pm 0,3$  в сутки. Длительные приступы спазматического кашля у 26 % детей II группы заканчивались рвотой в течение  $2,4 \pm 0,3$  дней.

Наличие апноэ и судорог является кардинальным признаком тяжести коклюша независимо от частоты и продолжительности приступов спазматического кашля и повышает риск развития коклюшной энцефалопатии у детей с перинатальной патологией ЦНС.

Осложнения имели место в обеих группах: пневмония с дыхательной недостаточностью I-II (41 %) во II группе, пневмония с дыхательной недостаточностью II-III степени (60,4 %) – (4,3 %), отек головного мозга и ДВС синдром (20,8 %) – (2,2 %), которые влияли на исход болезни, особенно у детей с ГИЭ. Однако развитие неотложных синдромов чаще отмечалось у больных (I группы), не получавших в комплексном лечении кортексин и синекод.

В картине крови у 29 (60,4 %) больных I группы и 13 (28 %) больных II группы отмечено характерное для коклюша сочетание лейкоцитоза ( $12-20,4 \times 10^9$ ) с лимфоцитозом (75 % – 85 %) – (73-79 %). Несмотря на классическое течение коклюша у 21 (45,6 %) больных II группы в общем анализе крови отмечена тенденция к лейкопении ( $4,9-6,8 \times 10^9$ ) с лимфоцитозом (68-83 %), что вероятно связано с сочетанием коклюша и ОРВИ. У 19 (39,4 %) детей I группы в периферическом анализе крови выявлен лейкоцитоз до  $25-28,5 \times 10^9$  с нейтрофилезом, что обусловлено наслоением внутрибольничной бактериальной инфекции и развитием осложнений.

У детей, с выявленными признаками ГИЭ и внутричерепной гипертензии, проводили УЗИ головного мозга 20,8 % – 100 %, где обнаружены дилатация ликворной системы, кисты сосудистого сплетения, асимметрии боковых желудочков и изменения, характерные для гипоксии. Все дети II группы получили комплексную терапию, которая состояла из препаратов следующих групп: антибиотики (полусинтетические пенициллины и цефалоспорины 3 поколения), антигипоксанты (кортексин), нейролептики (0,5 % раствор аминазина) и синекод. Антибактериальная монотерапия в двух группах назначалась 66,6 % – 85 % детям, последовательная – 12,5 % – 13 % и комбинированная терапия антибиотиками была проведена 20,9 % – 2 % больным. Монотерапия была представлена следующими антибиотиками: цефатоксим – 28,1 % – 41,3 %, цефтриаксон у 56,3 % – 35 % больных, ампициллин – у 12,5 % – 23 % детей и цефазолин получили 3 % детей I группы. Средняя продолжительность курса антибактериальной терапии составила  $17 \pm 0,8$  дней;  $10,4 \pm 0,4$ . Последовательную и комбинированную антибактериальную терапию получили дети I группы, в комплексной терапии которых не были включены такие препараты, как кортексин и синекод. Из-за продолжающегося судорожного синдрома 35,4 % детей I группы, с ГИЭ, получили аминазин в сочетании с фенобарбиталом. Большинство детей I группы (60,4 %) с тяжелой дыхательной недостаточностью III и явлениями отека головного мозга были взяты на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Летальность среди детей, больных коклюшем в период обследования и лечения детей первой группы составила 9,6 %.

Дети II группы со 2-го дня пребывания в стационаре в комплексе с этиотропной терапией и аминазином получили кортексин в дозе 5 мг однократно в сутки в/м в течение 7 дней и синекод в дозе 10 капель 4 раза в день на протяжении курса лечения в РКИБ. На фоне комплексного лечения с кортексином и синекодом отмечена положительная динамика у 45 (98 %) больных. Уменьшилась продолжительность приступа спазматического кашля у 50 % детей, количество апноэ у 11 % больных на 5-6 день лечения и у 39 % детей апноэ исчезло на 3-4 день, только 2 больных из II группы, поступившие в поздние сроки, с манифестными проявлениями коклюшной энцефалопатии были переведены в РИТ в первый день поступления. Исход болезни был неблагоприятным.

Применение у больных с тяжелой формой коклюша на фоне ГИЭ кортексина и синекода в комплексной терапии способствовало уменьшению развития коклюшной энцефалопатии и переводу в РИТ, а также снижению летальности до 1,4 % (ранее 9,6).

Тяжелой формой коклюшной инфекции в основном болеют дети первого полугодия жизни с ГИЭ (97,7 %), среди которых преобладают не привитые против коклюша (54,3 %) и не имеющие полноценный вакцинальный комплекс (41,2 %).

Применение кортексина и синекода в лечении тяжелых форм коклюша у детей с ГИЭ сокращает продолжительность приступов спазматического кашля (50 %), апноэ (39 %) на 3-4 день лечения.

Пример №1. Больная А., 3 месяца, поступила в РКИБ 09.07.10 г. с жалобами на частый приступообразный кашель с посинением лица и задержкой дыхания. Из анамнеза: болеет в течение 7 дней. Начало заболевания постепенное с редкого сухого кашля, который 2 дня назад приобрел приступообразный характер с посинением лица и задержкой дыхания. Получала ампициллин в течение 3 дней. Эпидемический анамнез: контакт в семье с длительно кашляющим больным, АКДС получила в 2 мес. возрасте. Диагноз: Коклюш, период спазматического кашля, тяжелое течение. Объективно: общее состояние тяжелое за счет частоты спазматического кашля, наличия апноэ, а также отягощенного преморбидного фона (ГИЭ, внутричерепная гипертензия). Кашель длительный, спазматический до 24 раз в сутки с 2-3 короткими апноэ, рецидив и рвоты нет. В общем анализе крови лейкоцитоз ( $20,0 \times 10^9$ ), лимфоцитоз (78 %). УЗИ головного мозга: Внутричерепная

гипертензия. Лечение: антибактериальное (цефатоксим в/м №11), аминазин 0,5 %, из расчета 2 мг/кг х 2 раза в сутки 13 дней, синекод 10 капель х 4 раза в день 14 дней, кортексин 5 мг х 1 раз в день в/м 10 дней. Уже на 3 день отмечалась положительная динамика в виде уменьшения длительности приступов спазматического кашля, а также снижение частоты апноэ, с последующим их исчезновением к 6 дню.

Пример №2. Больной Т., 8 месяцев, поступил 22.07.10 г. в РКИБ с жалобами на частый приступообразный кашель с посинением лица и задержкой дыхания. Из анамнеза: болеет в течение 20 дней. Начало заболевания постепенное, с редкого сухого кашля, который 16 дней назад приобрел приступообразный характер с посинением лица, задержкой дыхания. До поступления в РКИБ получал бисептол в течение 4 дней, находился на стационарном лечении по месту жительства в течение 5 дней, где получал ампициллин. Анамнез жизни: ребенок от 2 беременности, родился в срок. Беременность протекала с токсикозом. У ребенка была затяжная желтуха. Состоит на учете у невропатолога по поводу внутричерепной гипертензии. Не привит. Эпидемический анамнез: контакт с братом, больным коклюшем. Объективно: состояние тяжелое за счет частоты приступов спазматического кашля, наличия апноэ, симптомов интоксикации. Кашель длительный, приступообразный до 24 раз в сутки, до 8 раз в сутки апноэ. Во время приступа кашля отмечается обильная повторная рвота. Зев гиперемирован, насморк. В легких жесткое дыхание, ослабленное в задненижних отделах справа, хрипов нет. Диагноз: Коклюш, период спазматического кашля, тяжелое течение. Правосторонняя пневмония. Общий анализ крови: лейкоцитоз (12,0 х 10<sup>9</sup>). УЗИ головного мозга: Дилатация ликворной системы, внутричерепная гипертензия. Рентгенологическое заключение: Правосторонняя пневмония. Лечение: цефон в/м №10, аминазин 0,5 %, из расчета 1,5 мг/кг х 2 раза в сутки 10 дней, синекод по 10 капель х 4 раза в день 11 дней, кортексин 5 мг х 1 раз в день в/м 10 дней. На 5 день отмечалась положительная динамика в виде уменьшения длительности приступов спазматического кашля, а также снижение частоты апноэ, с последующим исчезновением к 7 дню.

Таким образом, предлагаемое комплексное лечение значительно снижает риск развития осложнений и летальность.

### **Формула изобретения**

Способ комплексного лечения тяжелых форм коклюша у детей раннего возраста с гипоксически-ишемической энцефалопатией, включающий этиотропную и патогенетическую терапию, отличающийся тем, что дополнительно применяют препараты из групп антибиотиков, антигипоксант кортексин по 5 мг однократно в сутки в течение 7 дней, нейролептик аминазин внутримышечно 0,5 % раствор 10 дней, противокашлевый препарат центрального действия синекод по 10 капель 4 раза в день в течение 7 дней.

Выпущено отделом подготовки материалов