

6. Alpa M., Ferrero B., Cavallo R. Gli anticorpi anti-GM1 ed anti-solfatidi nelle Vasculiti sistemiche primitive, nel Lupus eritematoso sistemico e nella Crioglobulinemia mista: dosaggio sierico e correlazioni clinico-elettromiografiche // G. Ital. Nefrol. – 2002. – V. 19, N 6. – P. 617-621.

7. Мороз Л.В. Поширеність криоглобулінемії та інших запалювальних проявів хронічної HCV-інфекції у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 4. – С. 71-74.

8. Scotto G., Cibelli D.C., Palumbo E. Crioglobulinemia mista in pazienti con infezione da HCV e con coinfezione HCV/HIV // Infez. Med. – 2004. – V. 12, N 2. – P. 101-107.

THE ROLE OF VIRUSES AND CRYOGLOBULINES IN COURSE OF ALLERGIC RHINITIS

O.F. Melnykov

SUMMARY. The influence of acute uncomplicated viral respiratory infection on the course allergic rhinitis has been studied. More severe exacerbation of allergic rhinitis after adenoviral infection has been established. In most of the patients the general thermolability and cryoglobulines appearance in blood serum were determined.

Key words: allergic rhinitis, viruses, cryoglobulins.

© Козько В.М., Юрко К.В., Бондаренко А.В., 2007
УДК 616.34-022-036.11-085.28

В.М. Козько, К.В. Юрко, А.В. Бондаренко

ТЕРАПІЯ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ НОРБАКТИНОМ

Харківський державний медичний університет

Наведено результати клініко-лабораторних обстежень 112 хворих на гострий шигельоз і сальмонельоз. Виявлено дисбіотичні зміни у всіх хворих. Спостерігали великий спектр антибіотикорезистентності штамів збудників до антибіотиків у м. Харків. Для емпіричної етіотропної терапії гострих кишкових інфекцій (ГКІ) рекомендовані фторхінолони (норфлоксацин, цiproфлоксацин, ломефлоксацин) і цефалоспорины (цефотаксим і цефтриаксон). Відзначено високу ефективність норбактину в лікуванні ГКІ.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, норбактин, лікування, дисбіоз.

Питання раціональної терапії ГКІ досі залишаються одними з актуальних проблем медицини. Певні труднощі етіотропної терапії пов'язані, по-перше, з постановкою етіологічного діагнозу в ранні терміни недуги і вибором відповідних хіміопрепаратів; по-друге, з широким розповсюдженням антибіотикостійких штамів збудників і, по-третє, з дисбіотичними змінами, які передують хворобі або розвиваються в результаті інфекційного процесу, у тому числі і в ході здійснюваної антибактерійної терапії [1, 2].

ГКІ з діарейним синдромом розділяють на дві групи: водянисті діареї (секреторні, осмотичні та моторні), а також інвазивні.

Водяниста діарея є незапальним процесом, що виникає внаслідок порушення всмоктування, травлення, посилення моторики кишечника і/або збільшення секреції рідини в тонкій кишці. Частинами збудниками водянистої діареї є *V. cholerae* та ентеротоксигенні штами *E. coli*, віруси, зокрема ротавіруси. Внаслідок цього при водянистій діарейі не відбувається інвазії тканин, і патологічний процес обумовлений дією токсинів або викликається вірусами, антимікробна терапія не ефективна. Основний підхід до лікування водянистої діареї – призначення регідратаційних розчинів, що компенсують втрату рідини і запобігають розвитку дегідrataції.

У відповідь на проникнення мікроорганізмів, що спричиняють інвазивний тип діарей, розвивається локальний і системний запальний процес, який супроводжується деструкцією епітеліального шару [3, 4]. Лікування інвазивної (кров'яної) діареї залежить від географічного розташування регіону, де вона виникла, що обумовлене антибіотикорезистентністю мікроорганізмів. У багатьох

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

країнах, що розвиваються, найчастішими збудниками є шигели і сальмонели, тому призначається відповідна емпірична терапія [1, 3-5].

У зв'язку з тим, що виділення та ідентифікація збудника зазвичай займає не менше 48 год, значення результату мікробіологічного дослідження для вибору терапії і потенційний вплив самої антимікробної терапії на перебіг хвороби помітно знижуються. Бактеріологічна і серологічна діагностика в практичній охороні здоров'я нашої країни має ретроспективний характер. У таких випадках лікування починається емпірично, тобто до встановлення збудника і його чутливості до антибіотиків. У керівництві ВООЗ з лікування ГКІ в даний час також рекомендується саме такий підхід, препаратами вибору є фторхінолони [1, 3, 5].

Великий клінічний досвід застосування фторхінолонів свідчить про високу їх ефективність при лікуванні різноманітних інфекцій. Фторхінолони є препаратами широкого антимікробного спектру, що охоплює грампозитивні і грамнегативні, аеробні та анаеробні мікроорганізми. У багатьох випадках препарати проявляють активність щодо множинно-резистентних штамів мікроорганізмів. Високочутливими до фторхінолонів є більшість штамів *E. coli* (штами, чутливі до налідиксової кислоти), *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Acinetobacter spp.* До чутливих мікроорганізмів належать *E. coli* (штами, стійкі до налідиксової кислоти), *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Bordetella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Yersinia spp.*, *Serratia spp.*, *Campylobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*, деякі штам *Clostridium (C. perfringens)*. Серед штамів *Pseudomonas*, зокрема *P. aeruginosa*, а також *S. aureus*, *Streptococcus spp.* (зокрема *S. pneumoniae*), *Listeria*, *Providencia*, *Serratia*, є як чутливі, так і помірно чутливі штам [6-9].

Механізм антимікробної дії фторхінолонів полягає в пригніченні ними ДНК-гірази, ключового ферменту бактерійної клітини, відповідального за процес нормального синтезу ДНК.

Основне клінічне значення фторхінолонів визначається їх ефективністю при інфекціях, спричинених штамми мікроорганізмів, стійкими до інших антибактерійних препаратів. Важливою перевагою є їх висока біодоступність при прийомі всередину, яка дозволяє застосовувати препарати при тяжких, зокрема генералізованих, інфекціях. Перевагою фторхінолонів є можливість ефективної емпіричної терапії при тяжких генералізованих інфекціях до постановки мікробіологічного діагнозу [8-10].

Метою нашої роботи було обґрунтувати застосування норбактину при шигельозі та сальмонельозі.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 112 пацієнтів, які лікувалися в Харківській обласній клінічній інфекційній лікарні в 2005-2006 рр. З них хворих на шигельоз було 68 осіб, а хворих на гострий сальмонельоз – 44. *S. enteritidis* виділена у 42 пацієнтів, *S. newport* – у 2, у 37 осіб була виділена *S. flexneri* 2а, у 31 – *S. sonnei*. У дослідженні брали участь хворі віком від 16 до 65 років, серед них жінок – 63, чоловіків – 49.

Діагноз сальмонельозу і гострого шигельозу встановлювали на підставі відповідних клініко-епідеміологічних даних і загальноприйнятих бактеріологічних методів дослідження.

Залежно від здійснюваної терапії хворі на шигельоз середнього і тяжкого ступеня і хворі на сальмонельоз, які мали відповідні показання (тяжкий і середній ступінь хвороби з гемоколітом, наявність індивідуальних обтяжливих обставин), були розділені на 2 групи.

Першу групу склали 30 хворих, які як етіотропну терапію отримували норбактин (норфлоксацин) виробництва компанії «Ранбаксі» по 1 таблетці 2 рази на добу впродовж 3-5 днів залежно від ступеня тяжкості хвороби. З них хворих на сальмонельоз було 10 і хворих на гострий шигельоз – 20 осіб. Друга група включала 30 хворих, які як етіотропну терапію отримували поліміксин по 500 000 ОД 4 рази на добу протягом 3-5 днів. З них хворих на сальмонельоз було 10 і хворих на гострий шигельоз – 20 осіб. Крім цього, хворі отримували дезінтоксикаційну терапію, пробіотики, ентеросорбенти, ферменти за показаннями.

За статтю, віком, клінічним діагнозом, тяжкістю захворювання і преморбідним фоном групи були репрезентативними.

Контроль ефективності терапії здійснювали, оцінюючи динаміку клінічних даних (терміни зникнення гарячки, синдрому інтоксикації, нормалізації випорожнень, зникнення больового синдрому) і складу мікрофлори кишечника.

Результати досліджень та їх обговорення

Гастроентеритний варіант сальмонельозу спостерігали у 22 хворих, гастроентероколітний – у 20. Шигельоз переважно характеризувався середньотяжким ступенем у 64,6 % хворих і гастроентероколітним варіантом – у 58,7 %, тоді як типовий колітний варіант спостерігали лише у 12,8 % пацієнтів.

Хворі на шигельоз скаржились на загальну слабкість, болі в животі, біль голови, нудоту, блю-

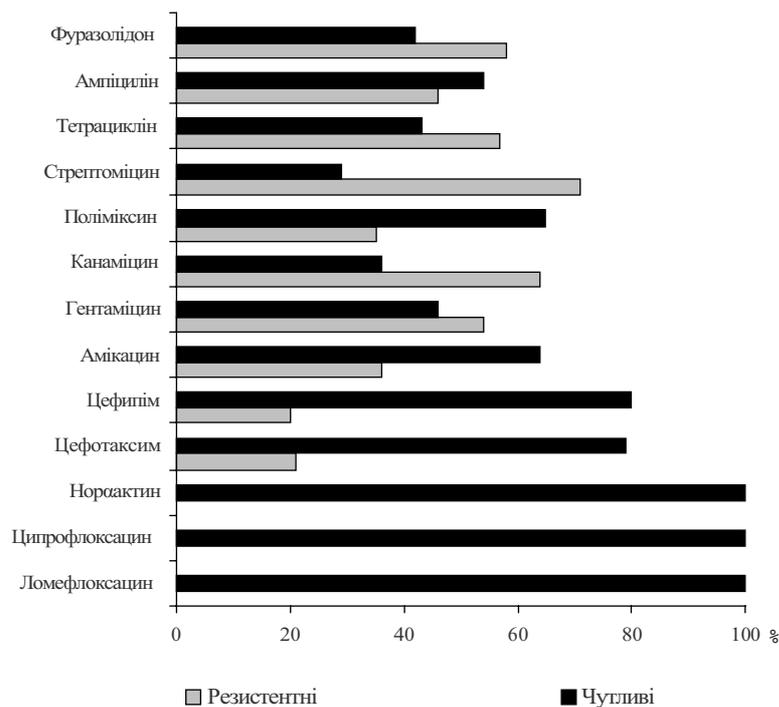
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

воту, озноб. Болючість і спазм сигмоподібної кишки мали 24 пацієнти, тенезми і несправжні поклики – 19, на розлитий біль по всьому животу скаржились 19 хворих, біль за ходом тонкої кишки – 14, а за ходом тонкої і товстої кишки – 29. Випорожнення з домішкою слизу були у 5 осіб, з домішкою крові та слизу – у 3.

Основними скаргами хворих на сальмонельоз були: загальна слабкість, нудота, блювота, біль голови, озноб. Найбільш характерними симптомами захворювання були діарея і болі в животі (в основному в навколупупкової ділянці). Болючість і спазм сигмоподібної кишки при пальпації спостерігали у 9 хворих, домішки слизу в калі були у 8 пацієнтів, домішок крові не було.

Для ефективної антибактерійної терапії хворих на ГКІ важливо мати у своєму розпорядженні регіональні дані про чутливість збудників до анти-

біотиків. Як свідчать результати наших досліджень, більшість вивчених штамів збудників були резистентними до дії більшості антибіотиків, які визнані активними щодо грамнегативних бактерій. Спостерігається порівняно висока чутливість до норбактину, ломефлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, цефазоліну, цефтриаксону, цефотаксиму (мал. 1). Відзначається широкий спектр резистентності до антибіотиків за рахунок штамів, одночасно резистентних до 8-10 і навіть 15 антибактерійних препаратів. Збудники шигельозу і сальмонельозу одночасно були резистентними до стрептоміцину, тетрацикліну, ампіциліну, амікацину, гентаміцину, неоміцину, канаміцину і поліміксину-М. Отже, в схему емпіричної терапії ГКІ повинні включатися препарати з групи фторхінолонів (норбактин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин) і цефалоспоринів (цефотаксим, цефтриаксон).



Мал. 1. Антибіотикочутливість шигел і сальмонел.

У клінічній картині хвороби у переважного числа хворих, які отримували норбактин, значно раніше (у перші 2-3 дні прийому препарату) відзначалося поліпшення загального стану, що було пов'язано зі зменшенням загальної інтоксикації та абдомінального болювого синдрому. Як видно з таблиці 1, у хворих I групи швидше знижувалась кратність діареї. Так, на 4-у добу частота випорож-

нень у представників I групи становила $1,6 \pm 0,7$, а у хворих II групи – $4,8 \pm 1,2$. Нудота, блювота і порушення апетиту у пацієнтів, які отримували поліміксин, тривали відповідно $(4,1 \pm 1,5)$, $(3,5 \pm 0,7)$ та $(3,9 \pm 1,1)$ доби, а у хворих, які отримували норбактин, – $(2,9 \pm 1,3)$, $(2,3 \pm 1,2)$, і $(2,8 \pm 0,8)$ доби відповідно.

Дисбактеріозу належить суттєва роль у патогенезі та клінічній картині ГКІ. Численні досліджен-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня стану мікробіоценозу кишечника, проведені зокрема в нашій клініці, дозволили встановити, що вже в початковому періоді ГКІ (2-3-я доба недуги)

в 90-100 % випадків мають місце дисбіотичні зміни мікрофлори кишечника того або іншого ступеня.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика клінічних симптомів у хворих на гострий шигельоз і сальмонельоз залежно від терапії (M±m)

Клінічні дані	Норбактин (I група, n=30)	Поліміксин М (II група, n=30)
Частота діареї (разів на добу) до лікування	15,8±2,0	16,2±2,3
4-а доба терапії	1,6±0,7*	4,8±1,2
Тривалість, доби		
біль у животі	3,2±1,1	4,3±1,3
слабкість	4,3±1,0*	7,2±1,5
гарячка	3,0±0,6	4,4±1,2
блювота	2,3±1,2	3,5±0,7
нудота	2,9±1,3	4,1±1,5
порушення апетиту	2,8±0,8	3,9±1,1

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з хворими II групи (P<0,05).

При вивченні мікрофлори кишечника (табл. 2) у всіх хворих на шигельоз і сальмонельоз були виявлені дисбіотичні зміни, які характеризувалися порушенням кількісного та якісного складу мікрофлори – як аеробної, так і анаеробної, що супроводжувалося зниженням кількості біфідо- і лак-

тобактерій, а також лактозопозитивних ешерихій. У той же час наростав рівень лактозонегативних і гемолітичних кишкових паличок, ентерококів, грибів роду кандиди. З представників ентеробактерій у біоценозі хворих на шигельоз частіше виявляються клебсієла, протей та ентеробактер.

Таблиця 2

Якісна і кількісна характеристика мікрофлори фекалій хворих, які отримували поліміксин М і норбактин (у Іg КУО/г, M±m)

Група мікроорганізмів	Норбактин (I група, n=30)		Поліміксин М (II група, n=30)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<i>Bifidobacterium spp.</i>	7,8±0,3	8,2±0,8	7,6±0,8	7,1±0,5
<i>Lactobacterium spp.</i>	5,4±0,2	5,9±0,6	5,3±0,6	5,5±0,6
<i>E. coli (lac +)</i>	8,6±0,3	7,5±1,2	8,6±1,2	6,9±1,0
<i>E. coli (lac -)</i>	4,9±0,3	5,2±1,0	4,2±1,0	5,4±0,8
<i>S. aureus</i>	3,9±0,2	2,8±0,5	4,2±0,5	3,4±0,9
<i>Streptococcus spp.</i>	4,7±0,8	2,6±0,8	4,6±0,8	3,7±1,0
<i>Candida spp.</i>	3,1±0,6	2,7±0,6	2,9±0,6	3,3±0,5
Умовно-патогенні ентеробактерії	3,6±0,4	2,2±0,6	3,4±0,7	3,7±0,5

Примітки: КУО – колонієутворювальні одиниці, lac+ – лактозопозитивні, lac- – лактозонегативні.

Норбактин всмоктується з травного каналу і проявляє загальну дію, тоді як поліміксин М не всмок-

тується і діє локально, що приводить до значнішого пригнічення нормальної флори кишечника.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При повторному бактеріологічному обстеженні фекалій хворих, лікованих поліміксином, виявляється тенденція до зниження рівня біфідо- і лактофлори. Підвищився рівень клібсіел, фекальних стрептококів, стафілококів і грибів роду кандиди. Ентерококи володіють високою резистентністю до цього препарату, тому спостерігається переважання ентерокової флори і пригнічення вмісту ентеробактерій.

При застосуванні в комплексній терапії норбактину збільшується кількість анаеробної флори і зменшується кількість умовно-патогенних мікроорганізмів.

Таким чином, наведені дані свідчать про високу терапевтичну ефективність норбактину в лікуванні хворих на ГКІ.

Висновки

1. У схему емпіричної терапії гострого шигельозу і сальмонельозу повинні бути включені такі препарати, як фторхінолони (норфлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин) і цефалоспорини (цефотаксим і цефтриаксон).

2. У 90-100 % хворих на ГКІ спостерігаються дисбіотичні зміни мікрофлори кишечника того або іншого ступеня.

3. Виявлено високу терапевтичну ефективність норбактину в комплексній терапії хворих на інші ГКІ.

Література

1. Козько В.Н. Эубиоз, дисбактериоз, пробиотики // Лечение и диагностика. – 2001. – № 2. – С. 21-30.
2. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные дисбиозы. – Киев: Здоров'я, 1998. – 418 с.
3. Бондаренко В.М., Учайкин В.Ф., Мурашова А.О., Абрамов Н.А. Дисбиоз. Современные возможности профилактики и лечения. – М., 1995. – 30 с.

4. Козько В.М., Краснов М.И., Копча В.С., Юрко К.В. Клинико-микробиологическая эффективность терапии острого шигеллеза пробиотиками // Инфекционные болезни. – 2003. – № 4. – С. 45-48.

5. Шувалова Е.П., Осипова Г.И., Кроткова М.Р. Актуальные вопросы дизентерии и дисбактериоза // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 1. – С. 23-28.

6. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. – М.: Биоинформ, 1995. – 208 с.

7. Яковлев В.П. Клиническая фармакология новых фторхинолонов // Человек и лекарство: Росс. нац. конгр. (библиотека конгресса). – М., 1997. – Вып. 1 «Антибиотики». – С. 78-86.

8. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Клиническая фармакология фторхинолонов // Клиническая фармакология и терапия. – 1994. – Т. 3, № 2. – С. 53-58.

9. Hooper D.C., Wolfson J.S. Fluoroquinolone antimicrobial agents // New Engl. J. Med. – 1991. – V. 324. – P. 384-394.

10. Neu H.C. Quinolone antimicrobial agents // Ann. Rev. Med. – 1992. – V. 43. – P. 465-486.

NORBACTIN THERAPY OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

V.M. Kozko, K.V. Yurko, A.V. Bondarenko

SUMMARY. Results of clinical and laboratory investigation of 112 patients with acute shigellosis and salmonellosis are discussed. Wide spectrum of antibioticoresistance pathogen strains were detected in Kharkiv. Disbiotic disturbances were found in all patients with acute intestinal infections. Fluroquinolones (norfloxacinum, cyprofloxacinum, lomefloxacinum) and cephalosporins (cefotaxinum, ceftriaxonum) were recommend as empiric etiotropic therapy of acute shigellosis and salmonellosis. A good therapeutic effectiveness of norbactin was shown in the treatment of shigellosis and salmonellosis.

Key words: acute intestinal infections, norbactin, treatment, disbiosis.