

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Андрейчин М.А., Копча В.С., Борак В.П., 2006
УДК 616.34-022-036.11-085.281-036.8

М.А. Андрейчин, В.С. Копча, В.П. Борак

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ 5-НІТРОФУРАНАМИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Проведено порівняльне вивчення клінічної та санувальної ефективності й впливу на мікробіоценоз кишечника етіотропної терапії 5-нітрофуранами (ентерофурилом і фуразолідонем) у хворих на шигельоз і гострі кишкові інфекції (ГКІ), спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ), середнього ступеня тяжкості. Встановлено, що включення до комплексної терапії ГКІ антибактерійного препарату ентерофурил, на відміну від фуразолідону, сприяє швидшому усуненню симптомів інтоксикації, явищ метеоризму, діарейного синдрому і скороченню тривалості гострого періоду захворювання. 5-денний курс лікування шигельозу Зонне і Флекснера та ГКІ, спричинених УПМ, ентерофурилом виявився ефективним відповідно у 80,0, 70,0 та 83,3 %, а фуразолідонем – лише в 54,5, 53,8 та 66,7 % випадків. На відміну від фуразолідону, ентерофурил володіє вищою санувальною ефективністю щодо шигел та УПМ (протею, клебсієл, ентеро- і цитробактерів) і майже позбавлений негативного впливу на кількісний і якісний склад мікрофлори кишечника.

Питання раціональної етіотропної терапії ГКІ залишається однією з актуальних проблем. Використання з цією метою антибіотиків нерідко не досягає потрібного результату і часто призводить до небажаних наслідків. Нині розроблені конкретні рекомендації до призначення антибіотиків при лікуванні інфекційних захворювань, у тому числі й при кишкових інфекціях. Це зумовлено не тільки зростанням частки захворювань, спричинених антибіотикорезистентними штамми збудників ГКІ [1], але й почастишанням ускладнень від використання антибактерійних препаратів, таких як порушення мікробіоценозу кишечника, пригнічення локальної ланки імунітету, алергічні реакції, тяжкі токсичні ураження нирок, печінки та ін. [1-3].

Враховуючи зазначені недоліки терапії хворих на ГКІ антибіотиками, розробка нових підходів до етіотропної терапії таких осіб є вельми актуальною. У зв'язку з цим, використання препаратів

групи 5-нітрофурану зарекомендувало себе найефективнішим і безпечним підходом [4, 5].

Антимікробна активність препаратів групи 5-нітрофурану проявляється як відносно грампозитивних, так і щодо грамнегативних бактерій. Механізм їх антимікробної дії заснований на блокуванні клітинного дихання. Будучи акцепторами водню, вони конкурують з флавіновими ферментами, порушують синтез нуклеїнових кислот, блокуючи структурний ген ДНК, пригнічують метаболізм пірувату, активність дегідрогеназ, альдолаз і транскетолаз, що приводить до дисбалансу енергетичного обміну мікробної клітини, блокування її росту і розмноження, тобто вони володіють бактеріостатичною дією [6]. Крім цього, похідні 5-нітрофурану не тільки не пригнічують імунітет, але й навіть стимулюють його за рахунок підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів, посилення комплементзв'язувальної здатності сироватки крові тощо [5]. Одним з представників похідних 5-нітрофурану є препарат ентерофурил, що містить діючу речовину ніфуроксазид. Ентерофурил позбавлений негативного впливу на сапрофітну флору, не порушує спектрального балансу нормальної кишкової флори, практично не всмоктується з кишечника, володіє широким спектром дії щодо збудників ГКІ (шигел, сальмонел, УПМ). Проте, при досягненні ефективних концентрацій фуразолідону (40-80 мкг/мл) в кишечнику пригнічуються переважно найбільш чутливі грамнегативні бактерії роду *Escherichia* і ряд умовно-патогенних мікробів родин *Acinetobacter*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, створюються селективні умови для розмноження стійких до фуразолідону варіантів УПМ роду *Pseudomonas*, *Serratia*, *Providencia*, *Proteus*, *Retgerella*, *Morganella* та грибів роду *Candida*. Відомо також, що фуразолідон може пригнічувати моноаміноксидазу клітин, а також сенсibiliзувати організм до дії алкоголю [7].

Основною метою дослідження було порівняльне вивчення клінічної, санувальної ефективності

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

та дії на мікробіоценоз кишечника 5-нітрофуранів: фуразолідону та ентерофурилу (АТ «Босналік», Сараєво. Реєстр. № 014624/02–2002) у комплексній терапії середньотяжких форм шигельозу та ГКІ, спричинених УПМ.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебував 21 хворий на гострий шигельоз Зонне (29,6 %), 23 – Флекснера (32,4 %) та 27 пацієнтів із ГКІ, спричиненими УПМ (протеем, клебсієлою, ентеро- і цитробактером) – 38,0 %. Усі захворювання мали ентероколітну (67,6 %) та колітну (32,4 %) клінічну форму. Ступінь тяжкості був оцінений як середній. Вік хворих коливався від 21 до 56 років. Майже половина пацієнтів (47,9 %) була ушпиталена до кінця другої доби від початку захворювання. У всіх недуга починалася гостро з підвищення температури тіла до 37,3-38,0 °С (38,0 %) або до 38,1-39,0 °С (46,5 %) і вище. Більшість хворих (90,1 %) турбували біль у лівій здухвинній ділянці або нечіткої локалізації, явища метеоризму (71,8 %) та усіх – часті рідкі випорожнення, нерідко з патологічними домішками (слизом, кров'ю).

При ушпиталенні усім хворим призначали базисну терапію, яка включала дієту, оральну регідратацію, ферменти (пакреатин або мезим-форте) і симптоматичні засоби (жарознижувальні, спазмолітики). Залежно від етіотропного середника всі пацієнти були розділені на дві групи: 1-а (основна) – 32 особи, які отримували ентерофурил *per os* 5-денним курсом по 200 мг 4 рази на добу; 2-а (група порівняння) – 39 хворих, яким був призначений фуразолідон по 0,4 г/добу також 5-денним курсом. Ентеросорбенти, пробіотики або інші засоби етіотропної дії цим хворим не призначали. Групи пацієнтів підбирали за випадковим принципом, вони були зіставні за віком, етіологією і клінічною формою захворювання.

Усім хворим здійснювали бактеріологічне дослідження випорожнень на дисбактеріоз кишечника до і після закінчення курсу етіотропної терапії (на 1-у і 7-9-у добу). Контролем служили проби, отримані від 40 практично здорових осіб. Отримані результати наближалися до прийнятого нормального вмісту мікрофлори кишок [3, 8].

Діагноз ГКІ, спричинених УПМ, був підтверджений кількісним бактеріологічним методом (квота УПМ у випорожненнях у період розпалу недуги перевищувала 10^5 КУО/г).

Результати досліджень та їх обговорення

При вивченні клінічної ефективності етіотропної терапії шигельозу та інших ГКІ було встановлено, що у групі, яка отримувала ентерофурил, симптоми інтоксикації зникали швидше, ніж при лікуванні фуразолідоном. Регрес усіх клінічних

симптомів у хворих на шигельоз Зонне, Флекснера та інші ГКІ був приблизно однаковим. Так, вже на 2-у добу лікування у більшості пацієнтів (78,1 %) покращувався апетит, в 34,4 % нормалізувалася температура тіла, а на 3-ю добу в 71,9 % випадків повністю зникли симптоми інтоксикації, тоді як у групі хворих, які отримували фуразолідон, – лише в 56,4, 17,9 і 56,4 % випадків відповідно ($P < 0,05-0,01$).

Динаміка больового синдрому в обох групах хворих була приблизно однаковою, проте функціональні порушення з боку травного каналу (метеоризм, діарея та ін.) при лікуванні ентерофурилом зникали швидше. Так, якщо у групі хворих, які отримували ентерофурил, на 2-у добу лікування явища метеоризму зникли у 84,4 %, а на 3-ю добу – у всіх осіб, то в групі порівняння – лише в 56,4 і 71,8 % пацієнтів ($P < 0,05$). В основній групі також швидше нормалізувались частота і консистенція випорожнень, ніж при лікуванні фуразолідоном. Вже на 3-ю добу терапії ентерофурилом у 65,6 % хворих, а на 5-у добу – практично у всіх пацієнтів випорожнення були сформованими, тоді як у групі порівняння в ці терміни частота дефекації і консистенція калу нормалізувались лише у 23,1 і 66,7 % хворих відповідно ($P < 0,05-0,01$).

При статистичній обробці тривалості основних симптомів кишкових інфекцій у групах хворих (табл. 1) встановлено, що при етіотропній терапії шигельозу Зонне ентерофурилом, порівняно з лікуванням фуразолідоном, достовірно скорочується середня тривалість симптомів інтоксикації – $(3,1 \pm 0,1)$ проти $(4,3 \pm 0,1)$ доби, швидше зникають явища метеоризму – $(3,3 \pm 0,2)$ проти $(4,0 \pm 0,1)$ доби і діарейний синдром – $(4,8 \pm 0,2)$ і $(7,2 \pm 0,2)$ доби. Відмінності за тривалістю больового синдрому виявилися недостовірними. Подібну картину спостерігали і у групах хворих на шигельоз Флекснера та інші ГКІ з тією різницею, що різні схеми лікування суттєво не впливали на тривалість гіпертермічного синдрому.

Отже, для отримання клінічного ефекту при середньому ступеню тяжкості шигельозу та ГКІ, спричинених УПМ, достатньо 5-денного курсу етіотропної терапії ентерофурилом. При оцінці клінічної ефективності лікування встановлено, що 5-денний курс етіотропної терапії шигельозу Зонне ентерофурилом є ефективним у 80,0 %, Флекснера – у 70,0 %, інших ГКІ – у 83,3 %, тоді як при лікуванні фуразолідоном – тільки у 54,5, 53,8, та 66,7 % випадків відповідно ($P < 0,05$). У 18,2-23,1 % реконвалесцентів, які

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

отримували фуразолідон, повного клінічного одужання не наставало (зберігалися явища метеоризму, нестійкими були випорожнення та

отримувалися патологічні домішки в калі), що, мабуть, було зумовлено значними змінами у мікрофлорі кишечника.

Таблиця 1

Тривалість клінічних симптомів при різних схемах лікування, доби (M±m)

Симптом	Основна група			Група порівняння		
	Шигельоз Зонне (n=10)	Шигельоз Флекснера (n=10)	ГКІ (n=12)	Шигельоз Зонне (n=11)	Шигельоз Флекснера (n=13)	ГКІ (n=15)
Інтоксикаційний	3,1±0,1*	3,4±0,2*	2,9±0,1*	4,3±0,1	4,5±0,1	3,5±0,1
Відсутність апетиту	2,2±0,1*	1,9±0,1*	1,8±0,1*	2,8±0,1	3,0±0,2	2,4±0,1
Біль у животі	3,6±0,1	2,9±0,1	2,5±0,1	4,3±0,1	4,6±0,2	2,6±0,1
Метеоризм	3,3±0,2*	2,8±0,1*	2,6±0,1*	4,0±0,1	3,7±0,1	3,1±0,1
Підвищення температури тіла	3,4±0,1*	3,6±0,1	2,0±0,1	4,3±0,2	4,0±0,1	2,2±0,1
Діарея	4,8±0,2*	5,0±0,2*	3,5±0,2*	7,2±0,2	7,8±0,2	5,0±0,2

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з групою порівняння (P<0,05).

При вивченні кількісного вмісту log (КУО/г) індигенної мікрофлори кишечника встановлено, що в обох групах хворих вже у початковому періоді захворювання порушувався кількісний і якісний склад кишкової мікрофлори (табл. 2).

У групі, яка отримувала фуразолідон, мало місце подальше достовірне (P<0,05) зниження log біфідо- і лактобактерій, а на 7-9-у добу кількісний вміст біфідо-, лактобактерій, ентерококів та ешерихій так і не досяг значень здорових людей (P<0,05).

Таблиця 2

Середнє значення log (КУО/г) мікрофлори кишечника при різних способах лікування (M±m)

Група мікро-організмів	Здорові особи (n=40)	Основна група						Група порівняння					
		до лікування			7-9-а доба			до лікування			7-9-а доба		
		Шигельоз Зонне (n=10)	Шигельоз Флекснера (n=10)	ГКІ (n=12)	Шигельоз Зонне (n=10)	Шигельоз Флекснера (n=10)	ГКІ (n=12)	Шигельоз Зонне (n=11)	Шигельоз Флекснера (n=13)	ГКІ (n=15)	Шигельоз Зонне (n=11)	Шигельоз Флекснера (n=13)	ГКІ (n=15)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,49±0,34	4,26±0,30*	5,28±0,44*	5,67±0,55*	6,26±0,46* ¹	5,89±0,50* ¹	8,14±0,391	4,70±0,30*	4,44±0,29*	5,25±0,39*	3,40±0,40* ¹	5,11±0,62*	6,61±0,53*
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,56±0,21	5,33±0,38*	4,59±0,43*	5,74±0,21*	6,90±0,35	6,11±0,46	6,52±0,44	5,22±0,40*	4,92±0,63*	5,20±0,61*	4,12±0,36* ¹	5,03±0,40*	6,96±0,48
<i>Enterococcus spp.</i> негемолітичні	7,12±0,24	5,33±0,48*	5,12±0,34*	4,81±0,52*	7,40±0,301	6,85±0,531	6,99±0,391	5,20±0,40*	4,76±0,52*	5,26±0,66*	5,20±0,30*	5,85±0,47*	6,14±0,43
<i>E. coli</i> з нормальною ферментативною активністю	8,40±0,20	7,20±0,38*	6,65±0,45*	6,93±0,62*	7,85±0,34	7,11±0,44	7,21±0,62	8,10±0,38	7,88±0,64	7,33±0,58	6,50±0,40*	6,27±0,39*	6,71±0,33*

Примітки: * – достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб (P<0,05-0,01); ¹ – з показниками до лікування (P<0,05).

При етіотропній терапії ГКІ ентерофурилом, на відміну від фуразолідону, дисбіотичні зміни в нормофлорі кишечника не тільки не прогресували, але й мала місце чітка тенденція до нормалізації показника log біфідобактерій, ентерококів (P<0,05) і, меншою мірою, – лактобактерій. Проте у реконвалесцентів групи порівняння нормалізації

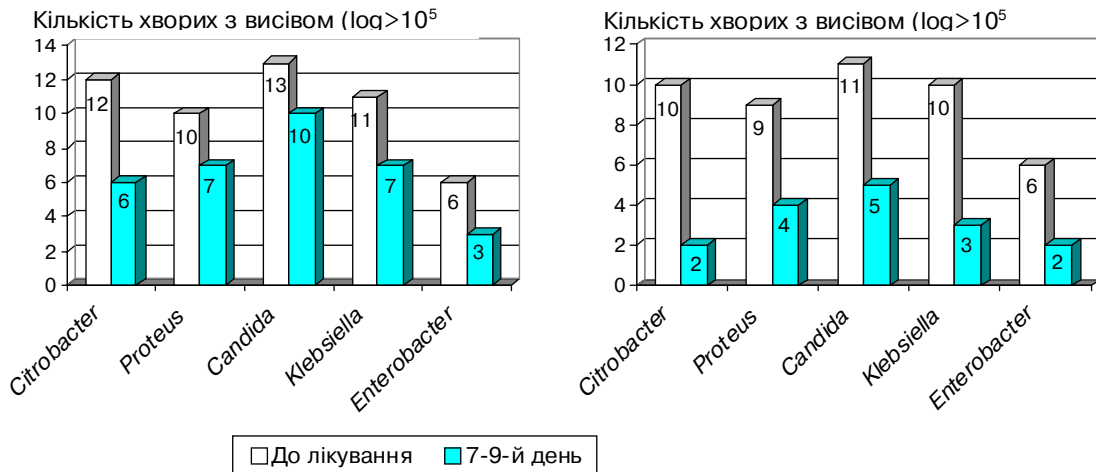
концентрації зазначених представників індигенної флори так і не наставало. Тобто, після закінчення 5-денного курсу етіотропної терапії фуразолідон, практично всі хворі потребують корекції концентрації біфідо-, лактобактерій, ентерококів та *E. coli*. При лікуванні ентерофурилом у період ранньої реконвалесценції в половині випадків

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

необхідно також проводити корекцію, але тільки вмісту біфідобактерій (табл. 2).

При оцінці ефективності лікування встановлено, що ентерофурил володіє вищими санувальними властивостями як відносно патогенних (шигел Зонне), так і умовно-патогенних бактерій –

збудників ГКІ (клебсієл, протеїв, ентеро- і цитробактерів). Так, на відміну від основної групи, після закінчення 5-денного курсу лікування фуразолідом хворих на шигельоз Зонне і Флекснера не було досягнуто повної санації від представників УПМ (мал. 1).



Мал. 1. Санувальна ефективність фуразолідону (зліва) та ентерофурилу (справа) стосовно УПМ.

Ентерофурил має добрі смакові якості; попри зазначені в інструкції з використання цього препарату можливі алергічні реакції, цих побічних проявів в обстежуваних пацієнтів не було.

Висновки

1. Етіотропна терапія шигельозу Зонне і Флекснера середнього ступеня тяжкості та інших ГКІ, спричинених УПМ, ентерофурилом, на відміну від лікування фуразолідом, сприяє швидшому зникненню симптомів інтоксикації, явищ метеоризму і діарейного синдрому; достовірному скороченню тривалості гострого періоду захворювання.

2. 5-денний курс етіотропної терапії шигельозу Зонне і Флекснера та ГКІ, спричинених УПМ, ентерофурилом виявився ефективним відповідно у 80,0, 70,0 та 83,3 %, а фуразолідом – лише в 54,5, 53,8 та 66,7 % випадків.

3. Ентерофурил, на відміну від фуразолідону, має ефективніший санувальний ефект відносно шигел та УПМ (протею, клебсієл, ентеро- і цитробактерів) і майже позбавлений негативного впливу на мікробіоценоз кишечника.

Література

1. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.

2. Копча В.С. Патогенетичні особливості різних форм шигельозу та оптимізація лікування: Автореф. дис. ... д. мед. н. – Київ, 2006. – 43 с.

3. Копанев Ю.А., Соколов А.Л. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микрoэкологических нарушений. – М.: Медицина, 2002. – 148 с.

4. Архипкина С.А. Сравнительная оценка лечебного эффекта фуразолидона и эрцефурила при шигеллезе: Автореф. дисс. ... к. мед. н. – Курск, 2001. – 32 с.

5. Грацианская А.Н. Нифуроксазид в лечении кишечных инфекций // Фарматека. – 2004. – № 13 (90). – С. 53-69.

6. Ребенок Ж.О., Андрейчин М.А., Копча В.С. Принципы рациональной антибиотикотерапии: Метод. реком. – Київ, 2003. – 44 с.

7. Машилов В.П., Чекалина К.И. Лечение больных с кишечными инфекциями в поликлинике // Терапевт. архив. – 1996. – Т. 68, № 11. – С. 30-32.

8. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – М.: Медицина, 2001. – 209 с.

COMPARATIVE EFFICIENCY OF ETIOTROPIC THERAPY OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS WITH 5-NITROFURAN

M.A. Andreychyn, V.S. Kopcha, V.P. Borak

SUMMARY. The comparative study of clinical and sanitation efficiency and influence of etiologic therapy

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

with 5-nitrofurans (enterofuryl and furazolidon) on intestinal microbiocenosis at patients with shigellosis and acute intestinal infections (All) of mild severity degree, caused by conditionally-pathogenic microorganisms (CPM) has been carried out. It has been fixed that the inclusion into complex therapy of All promotes syndrome of antibacterial preparation enterofuryl, unlike furazolidon faster removal of intoxication symptoms, phenomena of flatulence, diarrhea and shortening of duration of disease acute

period. 5-daily course of medical treatment of shigellosis Sonnei and Flexneri and other All, caused by CPM with enterofuryl was effective accordingly in 80,0, 70,0 and 83,3 %, and with fourazolidon – only in 54,5, 53,8 and 66,7 % cases. Unlike furazolidon, enterofuryl has higher sanation efficiency in relation to shigellas and CPM (proteus, klebsiellaes, entero- and citrobacters) and is almost deprived negative influence on quantitative and quality ative composition of intestinal microflora.

© Курченко А.І., 2006
УДК 616.211+617.711:056.3-056.7:57.083

А.І. Курченко

РОЛЬ СТАФІЛОКОКОВИХ СУПЕРАНТИГЕНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Стафілококові бактерійні токсини володіють здатністю суперантигенів активувати клітинний антиген-розпізнавальний рецептор Т-лімфоцитів у хворих на atopічний дерматит. Виявлено, що стафілококовий токсин синдрому токсичного шоку-1 (TSST-1) володіє вираженою здатністю активувати Т-лімфоцити хворих на atopічний дерматит порівняно з ентеротоксином В (SEB).

Атопічний дерматит (АД) – це системне запальне захворювання шкіри, ведучою ланкою патогенезу якого є імунне порушення. Однією з основних причин розвитку запальної реакції при АД є відкрита нещодавно активізація Т-лімфоцитів, які інфільтрують шкіру [1]. Основною причиною такої активації Т-лімфоцитів багато дослідників вважають присутність на поверхні ураженої шкіри хворих великої кількості різноманітних бактерій, 90 % з яких складає золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus*) [2, 3].

Порівняно недавно була відкрита ціла серія імунологічно активних бактерійних білків, які володіють специфічними функціями та поєднаних під загальною назвою – суперантигени [4]. До цих білків були віднесені стафілококовий ентеротоксин В (SEB) та токсин-1 синдрому токсичного шоку

(TSST-1), стафілококовий ексфоліативний токсин (ExT) та ін. Суперантигени володіють унікальною здатністю стимулювати Т-лімфоцити через сегмент варіабельного ланцюга Т-клітинного антиген-розпізнавального рецептора (TCR). При цьому суперантигени здатні зв'язуватись з молекулами II класу головного комплексу гістосумісності HLA, імітуючи HLA-обмежене представлення антигенів через Т-клітинний антиген-розпізнавальний рецептор за відсутності самого антигенного пептиду в молекулі HLA [5]. Була висловлена думка, що активація Т-лімфоцитів у хворих на atopічний дерматит під дією бактерійних суперантигенів може відбуватися без попередньої переробки антигенів антиген-представляючими клітинами та презентації пептидів молекулами HLA [6].

Виходячи зі сказаного, метою дослідження стало вивчення *in vitro* проліферативної активності лімфоцитів периферичної крові хворих на atopічний дерматит у відповідь на дію відомих стафілококових токсинів.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 30 хворих на АД у стадії загострення захворювання. Діагноз АД ставили на підставі