

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. Після використання монотерапії циклофероном або комбінації циклоферону з ацикловіром залишкові явища зберігались значно рідше, ніж після лікування тільки ацикловіром.

Література

1. Arvin M. Varicella-Zoster Virus // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – P. 361-381.
1. Хахалин Л.Н. Герпес-вирусные инфекции в амбулаторной практике // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 31-34.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: АстроПринт, 1999. – 272 с.
3. Хахалин Л.Н., Абазова Ф.И. Лидер среди противовирусных препаратов // Мед. помощь. – 1995. – № 2. – С. 45-47.

4. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: Метод. реком. / Под ред. А.А. Руденко. – Киев, 2000. – 42 с.

THE EFFICIENCY OF CYCLOFERON IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE HERPES ZOSTER PATIENTS

M.A. Andreychyn, N.H. Zavidnyuk

SUMMARY. 54 patients with the different clinical forms of herpes zoster (HZ) were investigated. The efficiency of application of endogenous interferon inducer cycloferon in complex treatment of HZ patients was analysed. With the purpose of an estimation used the clinical data, dynamics of immunological parameters. The dynamics of the most of clinical data and immunological parameters showed the best results in group of patients, treated by combination of the drugs acyclovir and cycloferon.

© Копча В.С., 2004
УДК 616.935-06:616.34-008.87

В.С. Копча

ВІДДАЛЕНІЗМІНИМІКРОФЛОРИКИШОКПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГОГОСТРОГОШИГЕЛЬОЗУ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

У результаті клінічного дослідження та обстеження на дисбіоз 143 реконвалесцентів гострого шигельозу встановлено високу частоту порушень мікробіоценозу кишечника і виникнення хронічного коліту. Шигельозу Флекснера притаманне глибше й триваліше порушення дисбіозу кишок, порівняно з дизентерією Зонне. Стабільне зниження кількості представників біфідофлори в усіх хворих, зміна кількості нормальних кишкових паличок і домінування умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) та кишкових паличок зі зміненими ферментативними властивостями диктують необхідність проведення своєчасної корекції дисбіозу, що формується.

Відома важлива роль нормальної мікрофлори у створенні колонізаційної резистентності кишечника, за допомогою якої контролюється якісний і кількісний склад умовно-патогенної мікрофлори і зберігається динамічна рівновага між мікроорганізмами, що населяють кишки і надходять ззовні [1, 2].

Встановлено, що при шигельозі дисбактеріоз розвивається в 70-100 % випадків [1-3]. Порушення мікробіоценозу кишечника супроводжується зниженням його бар'єрної функції та антагоністичної здатності кишкової флори. Дисбактеріоз кишечника затримує елімінацію збудника з організму і порушує репарацію слизової оболонки [2, 4]. Тому актуальним є не тільки діагностика і корекція такого патологічного стану в гострий період недуги, але й в реконвалесценції.

Метою дослідження було вивчити стан мікрофлори товстої кишки після перенесеного гострого шигельозу.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебували 143 реконвалесценти після гострого шигельозу (Зонне – 68, Флекснера – 75). Хворобу легкого ступеня перенесли 29 (20,3 %), середнього – 76 (53,1 %), тяжкого – 38 (26,6 %) обстежених осіб (табл. 1). Усі хворі – жінки віком 19-52 роки, які відбували покарання у виправній колонії.

Таблиця 1
Розподіл хворих залежно від тяжкості та виду шигельозу

Вид збудника	Ступінь тяжкості					
	Легкий (n=29)		Середній (n=76)		Тяжкий (n=38)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Зонне (n=68)	16	23,5	36	53,0	16	23,5
Флекснера (n=75)	13	17,3	40	53,4	22	29,3

У гострому періоді шигельозу в 103 осіб діагноз підтверджено бактеріологічно, в усіх – за допомогою ПЛР, виявляючи наявність ДНК шигел у випорожненнях і окремо в зішкребках зі слизової оболонки прямої кишки, отримуваних за допомогою щітки «ORI BRUSH Orifice Medical AB Lot 653». Враховуючи те, що усі пацієнти були з одного осередку, в якому у різні періоди виникали спалахи шигельозу Флекснера або Зонне, при відсутності бактеріологічного підтвердження вид шигельозу встановлювали на підставі епідеміологічних критеріїв. Хворі отримували механічно та хімічно щадну дієту, а також 5-денну терапію фуразолідом по 0,1 г 4 рази на добу. Перебіг недуги супроводжувався типовими проявами і тривав до 7 днів. Контролем служили проби, отримані від 40 практично здорових осіб пенітенціарної системи, умови утримання та харчування яких були такими ж, як і у хворих. Отримані результати наближалися до прийнятого нормального вмісту мікрофлори кишок [1, 5].

Мікробіологічний пейзаж калу вивчали згідно з методичними рекомендаціями [6]. Усі мікробіологічні дослідження виконували в Інституті мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України (м. Харків), за що висловлюємо щире подяку директору Інституту проф. Ю.Л. Волянському та завідувачці лабораторією бактерійних інфекцій, старшому науковому співробітнику С.А. Деркач. Отримані цифрові дані обробляли з використанням пакету прикладних програм MS Excel 2000 [7].

Результати досліджень та їх обговорення

На 2-4-й тиждень після клінічного одужання лише в 14 пацієнток не було будь-яких симптомів ураження травного каналу. Інших, які перенесли шигельоз різної тяжкості, турбували несильний біль у животі або відчуття дискомфорту, кашкоподібні або водянисті випорожнення до 2-3 разів на добу. У 4 випадках зазначені диспепсичні прояви були яскравішими; виникли вони через 12-15 днів після гострого шигельозу і тому не могли бути проявами перенесеного захворювання. Ректороманоскопічне обстеження усіх пацієнтів засвідчило наявність катарального проктосигмоїдиту

різного ступеня (від мінімальних проявів до яскравого запалення).

Виявили взаємозв'язок між глибиною змін мікрофлори та клінічною формою й тяжкістю попереднього захворювання.

Так, у гострий період шигельозу Зонне легкого ступеня мікробіологічне дослідження, як правило, засвідчувало зниження концентрації ентеробактерій у випорожненнях, у тому числі коліформних анаеробів, які в нормальних умовах переважно колонізують тонку кишку.

У разі шигельозу Флекснера легкого ступеня мікробіологічні дослідження фекалій усіх пацієнтів свідчили про порушення мікрофлори кишечника зі зниженням кількості представників анаеробної флори: біфідофлора не перевищувала показник 10^5 КУО/г, а лактофлора – 10^4 КУО/г ($P < 0,05$). Відзначено зміни в групі основного показника аеробної нормофлори: зменшення кількості *E. coli* з нормальною ферментативною активністю і підвищення чисельності *E. coli* зі зниженою ферментативною активністю. Це є ознакою I ступеня дисбіозу, який реєструвався у 10 (76,9 %) з 13 таких хворих.

У період ранньої реконвалесценції (до 1 міс. після клінічного одужання) мікробний пейзаж випорожнень пацієнтів, які перенесли шигельоз Зонне чи Флекснера будь-якої клінічної форми, суттєвих змін не зазнавав. Однак у пізніші терміни кількість аналізованих мікроорганізмів суттєво не відрізнялася від показників здорових осіб.

У гострий період шигельозу середнього ступеня тяжкості, незалежно від його етіології, кількість ентерококів у товстій кишці перевищила фізіологічні показники в 10-100 разів. Недуга призвела не тільки до дисбалансу у нормофлорі, але й до заселення товстої кишки УПМ. Так, у цих хворих виявляли гемолітичну форму *E. coli* та частішу наявність епідермального стафілокока. Крім цього, у них знаходили одного з найагресивніших представників УПМ – *S. aureus*. У більшості недужих кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida* перевищувала фізіологічний показник у 10-100 разів.

Виявлене статистично достовірне збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*. У пацієнтів цієї групи, як правило, виявляли ще й протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) і цитробактер (*C. diversus*).

Розбалансованість екосистеми кишечника при шигельозі знайшла своє відображення в появі мікробних асоціацій УПМ в усіх хворих: з двох, трьох і, навіть, чотирьох видів. Асоціації складали: *E. coli* гемолітична, гриби роду *Candida*, *S. aureus* і *Proteus spp.*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

або *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна, гриби роду *Candida* і *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна і *Klebsiella spp.* або *Enterobacter spp.*, чи *Citrobacter spp.*

Встановили, що при середній тяжкості перенесеного шигельозу, незалежно від виду збудника, що його спричинив, як у розпал недуги, так і протягом перших 14 днів після клінічного одужання рівень біфідобактерій, лактобацил і лактозопозитивної кишкової палички був знижений ($P < 0,05$; табл. 2). Не властиві для нормоценозу кишечника гемолітичні та слабоферментуючі форми *E. coli* виявлені у більшості пацієнтів. Умовно-патогенна мікрофлора у кількостях, що перевищують припустимі, виявлена в 30,0-34,2 % осіб; переважали грамнегативні бактерії – *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, ентеробактер, псевдомонади, цитробактер; в одичних випадках виділені стрепто- або стафілококи, в абсолютній більшості – асоціації УПМ.

Через 15-30 днів кількість біфідобактерій дещо зросла, однак не досягла норми: середнє значення

логарифма становило $7,14 \pm 0,14$ при шигельозі Зонне та $6,65 \pm 0,22$ при дизентерії Флекснера ($P < 0,05$); рівень лактобацил і кишкової палички залишився попереднім, однак гемолітичні та слабоферментуючі її форми виявлялися рідше. УПМ виділені лише у 10 реконвалесцентів шигельозу Зонне та у 8 – Флекснера, асоціації УПМ – відповідно у 13 та 16 осіб. При зіставленні частоти виділення УПМ у різні періоди встановили, що з плином часу склад мікрофлори достовірно поліпшувався. Однак, при порівняльному аналізі сумарних показників, що включають поширеність УПМ та ешерихій з гемолітичними властивостями і неповноцінною ферментацією вуглеводів, достовірні відмінності виявлені тільки через 7-12 міс. Важливо, що для шигельозу Флекснера було притаманним глибше й триваліше порушення дисбіозу кишок, порівняно з дизентерією Зонне. Зазначені розлади утримувалися навіть через 7-12 міс., коли у більшості реконвалесцентів, як правило, виявляли I-II і значно рідше – III ступінь дисбіозу.

Таблиця 2

Результати віддалених спостережень за станом мікрофлори кишечника після гострого шигельозу середньої тяжкості ($M \pm m$)

Мікрофлора	Здорові особи (n=40)	У розпал недуги		У період реконвалесценції (n=76)									
		Зонне (n=36)	Флекснера (n=40)	до 14 днів		через 15-30 днів		через 1-2 міс.		через 3-6 міс.		через 7-12 міс.	
				Зонне (n=36)	Флекснера (n=40)	Зонне (n=36)	Флекснера (n=40)	Зонне (n=36)	Флекснера (n=40)	Зонне (n=36)	Флекснера (n=40)	Зонне (n=36)	Флекснера (n=40)
Кількість мікроорганізмів, Іг КУО/г													
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,49±0,34	6,82±0,32*	5,97±0,48*	6,98±0,18*	6,42±0,23*	7,14±0,14*	6,65±0,22*	7,20±0,17*	6,69±0,37*	7,22±0,20*	6,87±0,31*	7,29±0,19*	6,90±0,34*
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,56±0,21	5,31±0,28*	5,06±0,32*	5,88±0,19*	5,54±0,25*	5,95±0,20*	5,06±0,33*	6,12±0,18*	5,84±0,34*	6,11±0,21*	5,75±0,25*	6,18±0,22*	5,82±0,42*
<i>E. coli</i>	7,40±0,20	5,22±0,39*	4,85±0,35*	5,45±0,10*	5,20±0,19*	5,52±0,13*	5,17±0,34*	5,56±0,11*	5,09±0,26*	5,58±0,18*	5,24±0,33*	5,64±0,19*	5,13±0,23*
Частота поширення порушень (% від кількості осіб у групі)													
<i>E. coli</i> гемолітичні та слабоферментуючі	15,0±5,6	35,5±5,5*	37,5±7,7*	31,6±5,3*	35,0±7,5*	7,9±3,1	25,0±6,8	10,5±3,5	17,5±6,0	28,9±5,2	12,5±5,2	11,8±3,7	10,0±4,7
УПМ	17,5±6,0	34,2±5,4*	30,0±7,2*	34,2±5,4*	32,5±7,4*	28,9±5,2	20,0±6,3	31,6±5,3	22,5±6,6	7,9±3,1	15,0±5,6	10,5±3,5	17,5±6,0
УПМ+ <i>E. coli</i> гемолітичні та слабоферментуючі	7,5±4,2	30,3±5,3*	32,5±7,4*	34,2±5,4*	32,5±7,4*	35,5±5,5*	40,0±7,7*	39,5±5,6*	35,0±7,5*	36,8±5,5*	30,0±7,2*	11,8±3,7	27,5±7,1
Ступінь дисбіозу (% від кількості осіб у групі)													
I	10,0±4,7	9,2±3,3	10,0±4,7	13,2±3,9	12,5±5,2	14,5±4,0	7,5±4,2	9,2±3,3	10,0±4,7	6,6±2,8	17,5±6,0	30,3±5,3*	40,0±7,7*
II	5,0±3,4	82,9±4,3*	30,0±7,2*	25,0±5,0*	32,5±7,4*	50,0±5,7*	35,0±7,5*	60,5±5,6*	32,5±7,4*	65,8±5,4*	35,0±7,5*	60,5±5,6*	45,0±7,9*
III	0,0	6,6±2,8*	37,5±7,7*	57,9±5,7*	35,0±7,5*	31,6±5,3*	40,0±7,7*	29,0±5,2*	35,0±7,5*	26,3±5,1*	35,0±7,5*	9,2±3,3*	12,5±5,2*
IV	0,0	1,3±1,3	22,5±6,6*	3,9±2,2	20,0±6,3*	3,9±2,2	17,5±6,0*	1,3±1,3	22,5±6,6*	1,3±1,3	12,5±5,2*	0,0	2,5±2,5

Примітка. * – достовірна різниця порівняно зі здоровими особами ($P < 0,001-0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Подібні особливості були притаманні і для реконвалесценції після шигельозу тяжкого ступеня. Рівень біфідо- і лактобактерій – головних представників нормальної мікрофлори протягом усього спостереження був істотно знижений і не мав вагомій тенденції до збільшення. Частота виділення УПМ при віддаленому спостереженні характеризувалася тенденцією до зниження. Проте сумарний показник виявлення УПМ, гемолітичних і кишкових слабкоферментуючих паличок протягом 6 міс. залишався на рівні кінця першого місяця спостереження, потім дещо знижувався. Стабільність середніх показників логарифмів від кількості кишкових паличок не відображає численних відхилень конкретних параметрів від норми в більшості хворих. Оцінити динаміку мікрофлори у цих осіб можна при зіставленні частоти виявлення дисбіозу різних ступенів на етапах спостереження. У перші 2 тиж. після перенесеного шигельозу превалювали значні порушення біоценозу, переважно з контамінацією УПМ; дисбіоз III ступеня діагностовано у 10 (62,5 %) осіб, які перенесли шигельоз Зонне, і в 19 (86,4 %) – Флекснера. Співвідношення осіб з дисбіозом II і III ступеня змінилося до кінця першого місяця; у наступному дисбіоз II ступеня виявлявся в більшій частині реконвалесцентів – у них відзначалося збільшення або зниження кількості колибактерійної флори і з'являлися кишкові палички зі зміненими ферментативними властивостями.

Мабуть, ці дані можна вважати підтвердженням дисбіотичної реакції після шигельозу. Очевидно, що вживання у гострому періоді фуразолідону не запобігало формуванню дисбіозу. Можна припустити, що значення цього медикаменту нівелиюється на фоні «гострого дисбіозу», яким є будь-яка кишкова інфекція, у тому числі шигельоз.

За даними дослідників, дисбіотична реакція не повинна тривати більше 10-14 днів [1, 2, 5]. Однак встановили, що після перенесеного гострого шигельозу адаптивні процеси з часом так і не приводять до відновлення біоценозу кишечника.

У більшості жінок, які перенесли шигельоз різного ступеня тяжкості, гастроентерологічний анамнез протягом 6-12 міс. був сприятливим, незважаючи на те, що в 11 з них до перенесеної інфекційної недуги відзначалися клінічні прояви хронічного гастриту і холециститу. Однак у 95 пацієнтів (34 з них перенесли шигельоз Зонне, решта – Флекснера) за час спостереження виникали епізоди клініки ентероколіту різної тяжкості та тривалості. Максимум клінічної маніфестації припадав на перші 2 міс.: 8 з цих осіб скаржилися на інтенсивний біль у животі, метеоризм і рідкі або кашкоподібні випорожнення

з частотою від 3 до 6 разів на добу і більше; 1 хвора почувала себе добре, в інших диспепсія і больовий синдром були незначними. У наступні терміни превалювали помірні дієтозалежні порушення функції травного каналу. Ректороманоскопічне дослідження, здійснене протягом перших 2 міс. реконвалесценції, дало змогу встановити, що у половини обстежених осіб (більшість з них перенесли шигельоз Флекснера) уперше з'явилися і згодом збереглися макроскопічні ознаки хронічного коліту. 23 пацієнтки, які в минулому мали хронічну патологію органів травної системи (гастрит, панкреатит, гепатит, холецистит), відзначали почастишання загострень коліту.

Варто звернути увагу на те, що лише окремі пацієнти зверталися за консультацією у зв'язку з дисфункцією кишечника, в інших тільки активне обстеження дало змогу виявити дисбіотичні зміни.

Висновки

1. Результати віддалених клінічних досліджень та обстеження на дисбіоз пацієнтів, які перенесли гострий шигельоз Зонне і Флекснера, демонструють високу частоту порушень мікробіоценозу кишечника і виникнення хронічного коліту.

2. Для шигельозу Флекснера притаманне глибше й триваліше порушення дисбіозу кишок, порівняно з дизентерією Зонне.

3. Стабільне зниження рівня біфідофлори в усіх хворих, зміна кількості нормальних кишкових паличок і значне поширення УПМ та кишкових паличок зі зміненими ферментативними властивостями диктують необхідність проведення своєчасної корекції дисбіозу, що формується.

Література

1. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – М.: Медицина, 2001. – 209 с.
2. Белобородова Н.В. О микрофлоре хозяина и её участия в ответе на инфекцию // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т. 43, № 9. – С. 44-48.
3. Деркач С.А., Носатенко А.Г., Москаленко В.Ф. та ін. Дисбіоз кишок і його значення в розвитку гострих кишкових інфекцій // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 3. – С. 14-16.
4. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
5. Клиническая гастроэнтерология / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк и др. – Киев: Здоров'я, 2000. – 448 с.
6. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Метод. реком. / В.А. Знаменский, В.Н. Дегтяр, С.Н. Кузьминский и др. – Киев, 1986. – 27 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excell. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320 с.

REMARKABLE CHANGES OF INTESTINAL MICROFLORA AFTER ACUTE SHIGELLOSIS

V.S. Kopycha

SUMMARY. As a result of clinical research and dysbiosis examination of 143 convalescents of acute shigellosis

it was marked a high frequency of intestinal microbiocenosis disturbances and appearance of chronic colitis. Shigellosis Flexneri is characterized by deeper and more lingering disturbance of intestinal dysbiosis as compared with dysentery Sonnei. Stable decrease of amount of bifidoflora representatives in all the patients, change of amount of normal intestinal bacilli and predomination of conditionally pathogenic microorganisms and intestinal bacilli with changed enzymatic properties cause the necessity of timely correction of dysbiosis to be formed.

© Карімов І.З., 2004

УДК 616.34-008.314.4+616.98+616.153.96+616-07

І.З. Карімов

ВМІСТ ПОЗИТИВНИХ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ В КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

У сироватці крові 98 хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ) різної етіології – сальмонельоз, шигельоз, ГКІ, спричинені умовно-патогенними бактеріями (ГКІ-УПБ), і ГКІ нез'ясованої етіології (ГКІ-НЕ) досліджено вміст С-реактивного білка (СРБ), α 1-антитрипсину (α 1-АТ), α 1-кислого глікопротеїну (α 1-КГП), церулоплазміну (ЦП).

Встановлено, що вміст СРБ, α 1-КГП і відношення ЦП/оксидазна активність найзначніше зростають у хворих на сальмонельоз, а α 1-АТ ЦП – на шигельоз. Ці показники перевищують норму в період клінічного одужання. Найслабша реакція гострої фази встановлена при ГКІ-УПБ. Моніторинг рівня позитивних білків гострої фази в динаміці ГКІ може бути корисним для діагностичного пошуку, а також прогнозу недуги.

Як відомо, гострофазна реакція на стрес чи інфекцію характеризується активацією білкового обміну і підвищеною втратою білка. Активація білкового обміну викликається компонентами захисних і пристосувальних систем організму. Особливістю більшості білків гострої фази (БГФ) є їх неспецифічність і висока кореляція концентрації в крові з активністю недуги, стадією процесу. Це вигідно вирізняє БГФ від таких показників, як

швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), кількість лейкоцитів і зрушення лейкоцитарної формули [1]. Реакція БГФ та їх значення при гострій інфекційній патології практично не вивчені.

Визначення БГФ клінічно доцільне, оскільки вони відіграють важливу роль у боротьбі з інфекцією: впливають на модулювання функції Т-лімфоцитів і системи комплементу, окислення гемоглобіну; захист цілісності здорових тканин від впливу протеаз зруйнованих клітин чи тих, що виробляються патогенами [2].

Виходячи з цього, становить інтерес комплексне вивчення ролі позитивних БГФ при різних гострих інфекційних захворюваннях для діагностики, з'ясування ступеня тяжкості, моніторингу перебігу, прогнозу й удосконалення тактики лікування. Подібні дослідження можуть сприяти глибшому розумінню патогенезу інфекційних захворювань і виявленню тонких взаємин між різними ланками гострофазної реакції.

Кожен з таких БГФ, як СРБ, α 1-АТ, α 1-КГП, ЦП несе певне функціональне навантаження, впливаючи на різні ланки патогенезу захворювань. Так, СРБ – головний білок гострої фази, що бере участь у механізмі неспецифічного й імунного захисту, α 1-АТ – інгібітор протеаз; α 1-КГП (орозомукоїд) впливає на