

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ  
ІМЕНІ Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО

*БОНДАРЕНКО*  
*Андрій Володимирович*

УДК 616.98:579.842.14:616.34-008.87]-:085

**КЛІНІКО – МІКРОЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ТЕРАПІЇ  
ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ФОРМИ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2001

*Дисертацією є рукопис*

Робота виконана у Харківському державному медичному університеті  
МОЗ України

***Науковий керівник:***

доктор медичних наук, професор КОЗЬКО ВОЛОДИМИР  
МИКОЛАЙОВИЧ, завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківського  
державного медичного університету МОЗ України

***Офіційні опоненти:***

заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук,  
професор АНДРЕЙЧИН МИХАЙЛО АНТОНОВИЧ, завідувач кафедри  
інфекційних хвороб Тернопільської державної медичної академії імені І.Я.  
Горбачевського МОЗ України

доктор медичних наук НІКОЛАЄВА ЛЮДМИЛА ГРИГОРІВНА,  
професор кафедри інфекційних хвороб Харківської медичної академії  
післядипломної освіти МОЗ України

***Провідна установа:***

Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького  
МОЗ України

Захист відбудеться “20” \_\_\_ грудня \_\_\_ 2001 року о 10<sup>00</sup> годині на  
засіданні Спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при Інституті епідеміології та  
інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського АМН України за адресою:  
01015, м. Київ, вул. Січневого повстання, 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту епідеміології  
та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського АМН України (03038, м.  
Київ, узвіз Протасів Яр, 4).

Автореферат розіслано “19” \_\_\_\_\_ листопада \_\_\_\_\_ 2001 року

**Вчений секретар**

спеціалізованої вченої ради  
кандидат медичних наук

Ж.Б. Клименко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Серед гострих кишкових інфекцій з кожним роком все більшого значення набувають сальмонельози. Епідеміологічна ситуація по захворюваності на сальмонельози зараз визначається як несприятлива й має тенденцію до погіршення (Е.А. Сущенко та співавт., 1996; R.V. Tauxe, J.M. Hughes, 1996; М.А. Андрейчин, О.Л. Ивахив, 1998; О.В. Прокопів, 1998; Т.Г. Глушкевич та співавт., 1999; І.І. Незгода, 1999; J.G. Wheeler et al., 1999; Ж.И. Возианова, 2000).

Актуальність проблеми визначається тим, що в сучасних умовах змінився не тільки розвиток епідемічного процесу, але й біологічні властивості збудників та клінічні форми проявів інфекційного процесу. Ріст захворюваності на сальмонельоз супроводжується швидким розвитком резистентності збудника до антибактерійних препаратів. Підвищилася частота формування тривалого бактеріоносійства, затяжного та хронічного перебігу інфекції. Важливу роль у цьому відіграють мікроекологічні порушення в кишечнику.

Шлунково-кишкова екосистема розглядається як важлива система захисту організму. Нормальна мікрофлора забезпечує стійкість до колонізації слизових оболонок травного тракту умовно-патогенними або патогенними бактеріями (Е.М. Горская, 1994; В.М. Бондаренко, 1997; Б.А. Шендеров, 1998). Реконвалесценти виписуються зі стаціонару із сформованими в результаті захворювання та отриманої етіотропної терапії порушеннями в мікробному ценозі кишечника. Кишкова мікрофлора, яка змінена в якісному та кількісному складі й локалізації, не здатна виконувати в повному обсязі властиві їй чисельні функції: антагоністичну, травну, імуностимулюючу, дезінтоксикаційну та інші. Тому моніторинг за станом мікрофлори кишечника є одним з важливих моментів у контролі ефективності терапії сальмонельозів (О.П. Сельникова та співавт., 1987; В.В. Гебеш та співавт., 1996).

Домінуючий традиційний терапевтичний принцип інфекційної патології – пріоритет етіотропного лікування – не знаходить повного втілення в сучасній терапії сальмонельозів (С.Г. Пак та співавт., 1988; Л.Г. Ніколаєва, 1998; О.В. Прокопів, 1998; М.А. Андрейчин, 2000).

У зв'язку із з'ясуванням ролі ентеротоксинів у розвитку діарейного синдрому у хворих на сальмонельоз, у сучасних умовах велике значення має розробка й впровадження в клінічну практику фармакологічних препаратів патогенетичної (антисекреторної) спрямованості з відсутністю негативного впливу на нормальну мікрофлору.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідної роботи ХДМУ: «Вивчення стану компенсаторних механізмів в

адаптації до інфекційного процесу, патогенетичне обґрунтування використання та удосконалення медикаментозних засобів лікування захворювань, що викликані бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними і вірусними асоціаціями при гострому та затяжному перебігу», № державної реєстрації 01980002614.

**Мета роботи.** Підвищення ефективності лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу з урахуванням стану мікроекоценозу товстої кишки.

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити клінічну картину гастроінтестинальної форми сальмонельозу залежно від серовару збудника.
2. Провести вивчення антибіотикочутливості штамів сальмонел і представників умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) товстої кишки.
3. Проаналізувати стан мікроекоценозу товстої кишки у хворих на сальмонельоз.
4. Встановити можливість використання тесту на наявність протеолітичної активності (ПА) для оцінки мікроценозу кишечника в динаміці терапії сальмонельозу.
5. Оцінити ефективність етіотропної терапії сальмонельозу та її вплив на мікрофлору товстої кишки.
6. Встановити клінічну ефективність і вплив на мікроценоз товстої кишки антидіарейного препарату рослинного походження ерикан (препарат дозволений до медичного застосування протоколом № 4 від 25.04.96 р. Фармакологічного комітету МОЗ України).

**Об'єкт дослідження.** Хворі на гастроінтестинальну форму сальмонельозу; мікроценоз товстої кишки в динаміці при різних методах терапії, штами сальмонел та УПМ.

**Предмет дослідження.** Закономірності зв'язку між станом мікрофлори товстої кишки, що визначаються за даними бактеріологічного й біохімічного методів дослідження, динамікою клінічної картини захворювання за анамнестичними даними, ознаками об'єктивного, інструментального і лабораторних загальноклінічних обстежень і різновидом застосованої терапії.

**Методи дослідження.** Загальноклінічні аналізи крові, сечі; копрологічне та ректороманоскопічне дослідження; бактеріологічне (метод серійних розведень) і біохімічне (визначення ПА супернатантів фекалій); дослідження стану мікрофлори товстої кишки; серологічне дослідження крові та бактеріологічне дослідження калу з метою з'ясування етіології хвороби; методи визначення антибіотикорезистентності та адгезивної активності мікроорганізмів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Патогенетично обґрунтовано призначення в гострому періоді гастроінтестинальної форми сальмонельозу

антидіарейного препарату рослинного походження ерикан та розроблено спосіб лікування з його використанням. Вперше встановлена клінічна ефективність препарату й позитивний вплив на нормалізацію мікрофлори кишечника. Доведена здатність ерикану блокувати специфічну рецепторно-лігандну взаємодію між мікроорганізмами та клітинами макроорганізму.

Досліджено клінічний перебіг гастроінтестинальної форми сальмонельозу в Харківській області за період з 1995 до 2001 рр. Провідним сероваром є *Salmonella enterica subsp. enterica ser. Enteritidis*, біовари *Enteritidis* і *Essen*. Гастроінтестинальна форма сальмонельозу в усіх хворих супроводжується порушенням якісного й кількісного складу мікроценозу товстої кишки. У 43% осіб, які перехворіли на сальмонельоз, повного відновлення кишкової мікрофлори до моменту виписки із стаціонару не відбувається. Вперше оцінку ефективності терапії сальмонельозної інфекції у дорослих хворих проведено за допомогою експрес-методу визначення ПА супернатантів фекалій.

**Практичне значення роботи.** Рекомендовано для широкого практичного використання тест визначення ПА фекалій для експрес-контролю за змінами мікрофлори кишечника в динаміці лікування сальмонельозів, з метою внесення своєчасних коректив у терапію. Запропоновано методику виділення та ідентифікування нового виду ентеробактерій *Rahnella aquatilis*. Видані методичні рекомендації МОЗ України “Мікробіологічна діагностика рахнельозів (захворювань, спричинених *Rahnella aquatilis*)” (Харків, 1997). Удосконалена методика антибіотикорезистентування культур сальмонел і спрощена технологія визначення плазмідного профілю мікроорганізмів, що дозволяє проводити внутрішньовидове маркірування циркулюючих штамів і є необхідним елементом сучасної системи епідеміологічного аналізу для своєчасного й адекватного впливу на епідемічний процес. Вперше виявлено циркуляцію семи різновидів резистентивів сальмонел, ізольованих у Харківській області.

Встановлений позитивний клінічний ефект застосування нового вітчизняного антидіарейного препарату рослинного походження ерикан дозволив розробити спосіб лікування, який захищений патентом України (Пат. 28384 А, Спосіб лікування діареї у хворих на гострі кишкові інфекції, № 96114426 від 26.11.1996) та впроваджений у клінічну практику Обласної клінічної лікарні м. Харкова і Дорожньої клінічної лікарні ст. Харків. Експериментально встановлено наявність у ерикану антиадгезивного ефекту, що, ймовірно, може зумовлювати профілактичну дію препарату. Практичні нововведення впроваджені в роботу Харківського науково-дослідного інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова. Отримані при виконанні роботи наукові дані впроваджені в навчальний процес на кафедрі інфекційних хвороб ХДМУ.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто систематизована й проаналізована сучасна наукова література та виконаний інформаційно-патентний пошук за темою дослідження, виконані клінічні, бактеріологічні та біохімічні дослідження. Здобувачем проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і викладення результатів дослідження, сформульовані висновки і практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати досліджень висвітлені та викладені у формі доповідей на: Міжнародній науковій конференції, присвяченій 150-річчю зі дня народження І.І. Мечникова і 100-річчю зі дня народження В.М. Жаботинського “Идеи И.И. Мечникова и В.М. Жаботинского в развитии современного естествознания, иммунологии и гигиены” (Харків, 1995р.), Всеросійській науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю заснування Московського науково-дослідного інституту епідеміології і мікробіології ім. Г.Н. Габричевського “Дисбактериозы и зубиотики” (Москва, 1996р.), Міжнародній науковій конференції, присвяченій 110-річчю Харківського науково-дослідного інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова “Актуальные вопросы борьбы с инфекционными заболеваниями” (Харків, 1997р.), Міжнародній науковій конференції “Стратегия и тактика борьбы с инфекционными заболеваниями” (Харків, 1998р.), Міжнародній науковій конференції, присвяченій пам’яті академіка РАМН М.В. Васильєва і Шарля Мар’є “Стратегия і тактика в боротьбі з інфекційними захворюваннями” (Харків, 2001р.), засіданнях Харківського товариства інфекціоністів (1996 – 2001 рр.).

**Публікації.** Основні положення роботи опубліковані в 9-ти статтях та 9-ти тезах доповідей, висвітлені в двох патентах України, 1-х методичних рекомендаціях МОЗ України та 2-х нововведеннях.

**Структура та об’єм дисертації.** Робота викладена за загально прийнятою формою на 171 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень з 5 глав, обговорення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку 344 використаних літературних джерел. Робота містить 21 таблицю та 4 рисунок.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Об’єкт, об’єм та методи досліджень.** Дослідження за темою роботи проведені протягом 1995-2001 рр. на кафедрі інфекційних хвороб ХДМУ, яка розташована на базі Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова. В роботі представлено результати клінічних та лабораторних досліджень 145 хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу віком від 15 до 61 років. У всіх пацієнтів діагноз підтверджено бактеріологічно.

Вивчення нормальної мікрофлори товстої кишки здорових людей і її зміни при сальмонельозі проводились на базі ХНДІМІ ім. І.І. Мечникова. Ідентифікація мікроорганізмів проводилась за методиками Р.В. Епштейн-Литвак, Ф.Л. Вільшанської, 1977; Н.М. Грачевої та співавт., 1986; В.А. Знаменського та співавт., 1986. Результати дослідження мікрофлори порівнювали з даними обстеження 35 практично здорових осіб віком від 15 до 60 років, які склали контрольну групу.

У всіх хворих до лікування і після проведеної терапії вивчався ступінь ПА супернатантів фекалій (Е.М. Горская та співавт., 1995). Визначення ПА проводили на чашках Петрі з казеїновим агаром. Зони протеолізу виявляли за допомогою зрошування 5% трихлороцтовою кислотою на поверхні агару. Тест вважали позитивним у низькому ступені, якщо діаметр зони просвітлення був до 9 мм, високому – 10 мм і більше. Реєстрували середню арифметичну величину трьох визначень.

Антибіотикочутливість виділених культур встановлювали уніфікованим диско-дифузійним методом та методом серійних розведень у рідких та твердих агаризованих середовищах. Для контролю якості використаних дисків з антибіотиками і середовищ АГВ й м'ясо-пептонного бульйону (МПБ) при проведенні досліджень використовували еталонні штами *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 25923. Ідентифікацію чистих культур сальмонел і УПМ проводили за загальноприйнятими методиками мікробіологічних досліджень (В.И. Покровский, 1985; Ю.Л. Волянський та співавт., 2000).

Для з'ясування впливу ерикану на процес адгезії (перший етап інфекційного процесу) використовували розгорнутий (пробірковий) метод за методикою В.І. Бріліс і співавт. (1986). Оцінка отриманих результатів проводилась на підставі показників СПА (середній показник адгезії), К (коефіцієнт участі еритроцитів у процесі адгезії) і ІАМ (індекс адгезивності мікроорганізмів), причому підрахунок проводили на 50 еритроцитах, переглядаючи все предметне скло. Вплив ерикану оцінювали порівнянням контрольної та дослідної проб.

Залежно від проведеної терапії було виділено три групи хворих, які були співставлені за віком, статтю, терміном надходження до стаціонару, клінічним варіантом та тяжкістю захворювання. У зв'язку з незначною кількістю спостережень хворих з тяжким перебігом захворювання цю групу пацієнтів не брали до уваги при оцінці ефективності проведеної терапії. Таким чином, І групу склали 50 осіб, що одержували лікування із застосуванням поліміксину-М, ІІ групу – 50 осіб – із застосуванням фуразолідону, та ІІІ групу – 35 осіб, які одержували лікування із застосуванням рослинного антидіарейного препарату ерикан.

Фуразолідон призначали по 0,15 г і поліміксин-М по 500000 Од 4 рази на день протягом 5-7 діб. Ерикан призначали по 1 пакету (2,4 г) 4 рази на день з тригодинним інтервалом, курсом 21,2-38,4 г при легких формах, по 2 пакети 3 рази на день кожні 3 години зі зниженням добової дози з третього-четвертого дня на 1/3-1/2, курсом 48,0-57,6 г при середньотяжких формах і по 2 пакети 4 рази на день кожні три години протягом 2-3 діб, потім по 1 пакету 4 рази на день додатково 2-3 дні, курсом 76,7-86,4 г при тяжкому перебігу.

Базисна терапія хворих на сальмонельоз включала: режим, дієтичне харчування протягом усього періоду знаходження хворих у стаціонарі, в необхідному об'ємі проводилась стандартизована пероральна та інфузійна терапія (ораліт, регідрон, трисоль, квартасоль, 5-10% розчин глюкози), призначали полівітамінні комплекси й ферментні препарати (панзинорм, панкреатин, фестал). За вираженого болювого синдрому й спазму товстої кишки застосовували спазмолітики (но-шпа, папаверин, платифілін).

Результати досліджень оброблено методом варіаційної статистики на ЕОМ із обчислюванням середньої арифметичної та її помилки. Вірогідність різниці встановлена за критерієм Ст'юдента. У роботі були використані однофакторний дисперсійний аналіз та аналіз таблиць спряженості 2×2 з використанням критерію  $\chi^2$  (С.Н. Лапач та співавт., 2000).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При бактеріологічних дослідженнях випорожнень у 115 (79,3%) хворих виділена *S. Enteritidis*. Серовар *Typhimurium* виявлений у 22 (15,2%), серовар *Newport* - у 6 (4,1%) і серовар *Choleraesuis* - у 2 (1,4%) обстежених. РНГА була позитивною у 55,6% хворих.

Легкий ступінь захворювання спостерігався у 53 (36,6%), середньотяжкий у 82 (56,6%) та тяжкий у 10 (6,9%) хворих. Захворювання мало типову клінічну картину з вираженими проявами інтоксикації (біль голови, слабкість, гарячка), болем у животі, нудотою, блюванням, зниженням апетиту, рідкими випорожненнями. Сальмонельоз переважно характеризувався середньотяжким перебігом (56,6%) та гастроентероколітним варіантом у більшості випадків (60,7%). Причому питома частка гастроентероколіту зростала паралельно тяжкості захворювання. Так, він відзначався у 72% хворих із середньотяжким перебігом захворювання та у 80% - з тяжким проти 39,6% - з легким.

Дані вивчення стану мікробіоценозу товстої кишки 35 практично здорових осіб (контрольна група) були прийняті за норму в наших дослідженнях (табл. 1). Вивчення мікрофлори товстої кишки в гострому періоді сальмонельозу виявило мікроекологічні порушення в усіх хворих, що характеризувалось зміною кількісного вмісту як аеробних, так і анаеробних



облігатних мікроорганізмів, а також якісного складу мікрофлори. На початку захворювання біфідобактерії виявлялися у розведеннях  $10^8$  -  $10^{10}$  тільки в 45,5% хворих на сальмонельоз. Кількість *Bifidobacterium spp.* при сальмонельозі була вірогідно нижчою ( $p < 0,01$ ), ніж у здорових осіб ( $8,13 \pm 0,22$  lg КУО/г і  $9,64 \pm 0,22$  lg КУО/г, відповідно). У першу добу захворювання низькі кількісні показники *Lactobacillus spp.* ( $<10^6$ ) виявлялися у 40,7% хворих на сальмонельоз. Вміст лактобактерій був у межах ( $6,37 \pm 0,16$ ) lg КУО/г порівняно з ( $7,86 \pm 0,16$ ) lg КУО/г у здорових ( $p < 0,01$ ).

Порушення аеробної флори були різноманітними й частіше характеризувалися значним зменшенням кількості типових ешерихій, збільшенням питомої частки ешерихій зі зниженими ферментативними властивостями та лактозонегативних штамів, а за тяжкого перебігу – гноєридних коків, гнильних і гемолізуючих мікробів.

Провідною ознакою порушення стану мікроценозу в 55,2% було збільшення відносного вмісту кокових форм. Відзначалося підвищення кількісного вмісту коагулазонегативних і негемолітичних ентерококів до  $6,70 \pm 0,19$  lg КУО/г ( $p < 0,05$ ). Зменшення кількості типових ешерихій визначено в 30,3%. Ешерихії зі зниженою ферментативною активністю виявлені в 40,7% (17,1% – в здорових). Однак мікробне число *Escherichia coli* із зниженою ферментативною активністю не відрізнялося від значень у контрольній групі ( $5,53 \pm 0,24$  lg КУО/г і  $5,21 \pm 0,36$  lg КУО/г відповідно,  $p > 0,05$ ). Частота виявлення і кількісний вміст лактозонегативних ешерихій були вірогідно вищими в гострому періоді сальмонельозу – 23,5% і  $5,75 \pm 0,19$  lg КУО/г, відповідно. Гострий період захворювання характеризувався появою гемолізуючих ешерихій в кількості  $3,71 \pm 1,97$  lg КУО/г. У ряді випадків привертають увагу різкі якісні зміни та порушення кількісного співвідношення нормальної мікрофлори кишечника: у посівах відзначався переважний ріст сальмонел за наявності лише поодиноких колоній ешерихій чи повна їхня відсутність.

Поряд зі зміною облігатних мікроорганізмів відбувалися зміни видового складу факультативної мікрофлори. Так, у хворих на сальмонельоз УПМ родини *Enterobacteriaceae* виділялися значно частіше, ніж у здорових осіб (66,2% і 34,3% відповідно). У 42,1% обстежених кількість УПМ перевищувала припустимі значення. На першому місці за частотою виявлення були стафілококи (49,6%), на другому – гриби роду *Candida* (32,4%). Частота висівання стафілококів при дослідженні мікрофлори фекалій здорових осіб склала 28,6%, а *Candida* - 14,3%. У незначній кількості хворих на сальмонельоз виявлено морганели, ентеробактери, псевдомонади, ацинетобактери, серації та рахнели. Характерно, що серед ентеробактерій масивніше заселяють кишечник протей, клебсієла, ентеробактер і цитробактер. Найбільш часто траплялися такі

Таблиця 1

## Стан мікробіоценозу товстої кишки хворих на сальмонельоз у гострому періоді захворювання

Мікроорганізми	Вміст мікроорганізмів, Іг КУО/г			
	Контрольна група (Здорові особи) (n = 35)	Ступінь тяжкості захворювання		
		Легкий (n = 53)	Середньотяжкий (n = 82)	Тяжкий (n = 10)
Біфідобактерії	9,64±0,22 n = 35	8,74±0,32 <sup>1</sup> n = 53	7,92±0,31 <sup>1</sup> n = 80	5,73±0,62 <sup>1,2,3</sup> n = 6
Лактобактерії	7,86±0,16 n = 35	6,94±0,23 <sup>1</sup> n = 53	6,25±0,25 <sup>1,2</sup> n = 80	6,06±0,31 <sup>1,2</sup> n = 10
Ешерихії з нормальною ферментативною активністю	7,73±0,24 n = 35	7,51±0,30 n = 53	6,43±0,27 <sup>1,2</sup> n = 79	5,68±0,36 <sup>1,2</sup> n = 6
Ешерихії зі зниженою ферментативною активністю	5,21±0,36 n = 6	5,80±0,38 n = 16	5,43±0,35 n = 38	5,36±0,44 n = 5
Ешерихії лактозонегативні	4,83±0,32 n = 3	6,18±0,32 <sup>1</sup> n = 12	5,54±0,28 n = 19	5,28±0,46 n = 3
Ешерихії гемолітичні			3,22±0,44 n = 9	5,18±0,36 <sup>3</sup> n = 3
Ентерококи негемолітичні	5,82±0,30 n = 32	6,39±0,31 n = 53	6,90±0,27 <sup>1</sup> n = 82	6,59±0,41 n = 10
Загальна кількість стафілококів (негемолітичні, коагулазонегативні)	3,14±0,22 n = 10	4,24±0,22 <sup>1</sup> n = 16	5,32±0,28 <sup>1,2</sup> n = 29	4,91±0,36 <sup>1</sup> n = 7
Золотистий стафілокок			3,94±0,40 n = 17	5,46±0,44 <sup>3</sup> n = 3
Дріжджеподібні гриби роду Candida	2,36±0,41 n = 9	4,46±0,26 <sup>1</sup> n = 10	4,72±0,44 <sup>1</sup> n = 28	5,46±0,40 <sup>1</sup> n = 4

Примітки: розходження ( $p < 0,05$ ) з показниками:

1. контрольної групи ;
2. хворих з легкою тяжкістю;
3. хворих із середній тяжкістю.

асоціації УПМ: *Staphylococcus aureus* і *Candida spp.* разом з *Proteus spp.* і/чи *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*

Нами вивчений взаємозв'язок між тяжкістю захворювання і виразністю мікроекологічних порушень. Виражені мікроекологічні порушення спостерігалися, як правило, у хворих з тяжким перебігом. В усіх групах, як показано у таблиці 1, спостерігалось вірогідне зниження порівняно з контрольною групою, вмісту біфідо- і лактобактерій, ешерихій з нормальною ферментативною активністю ( $p < 0,05$ ). Найнижчі значення біфідобактерій спостерігалися за тяжкого перебігу захворювання ( $5,73 \pm 0,62$  lg КУО/г,  $p < 0,05$ ). В усіх хворих, крім пацієнтів з легким перебігом, виявлено зниження вмісту ешерихій з нормальною ферментативною активністю. Найменші значення спостерігалися за тяжкого перебігу захворювання – ( $5,68 \pm 0,36$ ) lg КУО/г ( $p < 0,05$ ). Найбільше вміст ешерихій із зниженою ферментативною активністю за легкого перебігу зростає до ( $5,80 \pm 0,38$ ) lg КУО/г та лактозонегативних штамів - до ( $6,18 \pm 0,32$ ) lg КУО/г ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що тільки при середньотяжкому і тяжкому перебігу виявлене вірогідне збільшення кількості УПМ родини Enterobacteriaceae ( $4,34 \pm 0,15$ ) lg КУО/г і ( $4,45 \pm 0,17$ ) lg КУО/г, відповідно ( $p < 0,05$ ). В усіх групах, крім хворих із середньою тяжкістю сальмонельозу, вміст ентерококів у випорожненнях у гострому періоді захворювання не відрізнявся від значень у здорових ( $p > 0,05$ ). Перевищував норму загальний вміст стафілококів, але найбільше збільшення їх вмісту відзначено при середній тяжкості захворювання ( $5,32 \pm 0,28$  lg КУО/г,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів з середньотяжким і тяжким перебігом сальмонельозу виділявся золотистий стафілокок у підвищеній кількості. Аналіз даних бактеріологічного дослідження у співставленні з тяжкістю захворювання показав наявність зв'язку між тяжкістю сальмонельозу й кількісним вмістом біфідо- і лактобактерій, ешерихій з нормальною ферментативною активністю, гемолітичних ешерихій, коагулазонегативних стафілококів та грибів роду кандиди ( $p < 0,05$ ).

Нами проведена оцінка інформативності та діагностичної значимості методу по визначенню ПА супернатантів фекалій для виявлення порушень мікрофлори та можливості контролю за адекватністю проведеної терапії. У групі здорових осіб ПА була виявлена в 8 (22,9%) осіб. Важливо відзначити, що високий ступінь ПА в контрольній групі не був виявлений. З 145 проб фекалій, отриманих від хворих, ПА супернатантів фекалій була позитивною в 57,9% випадків. Проводився аналіз ПА фекалій хворих залежно від стану мікрофлори кишечника. Було проведено співставлення частоти позитивних результатів ПА у хворих з різним кількісним вмістом УПМ у фекаліях.

Залежно від рівня УПМ усі хворі були поділені на дві групи (табл. 2). У I групу включено 84 (57,9%) хворих з відхиленнями в мікрофлорі кишечника,

при припустимій для транзиторних представників кількості УПМ. До II групи увійшло 61 (42,1%) хворих з порушеннями мікробіоценозу кишечника, зумовленими перевищенням припустимого рівня УПМ, збільшенням вмісту мікроорганізмів з гемолітичною активністю, та лактозонегативних ешерихій. У II групі хворих з переважаючим виділенням різних видів УПМ, більш ніж у 1,5 рази частіше виявляли ПА – 75,4% (46 проб з 61). У хворих I групи однаково часто зустрічалися позитивні і негативні результати (45,2% і 54,8%), що свідчить про те, що виділення протеаз не завжди відповідало росту УПМ у фекаліях. У результаті проведеного аналізу з використанням таблиць спряженості й критерію  $\chi^2$  був встановлений статистично вірогідний зв'язок ( $p < 0,05$ ) між наявністю підвищеної кількості УПМ і виявленням ПА в супернатанті фекалій.

Таблиця 2

**Частота виявлення ПА залежно від концентрації УПМ  
у товстої кишки в хворих на сальмонельоз**

Групи обстежених	ПА+		ПА-		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I Припустимі значення УПМ	38	45,2	46	54,8	84	57,9
II Перевищення вмісту УПМ	46	75,4	15	24,6	61	42,1
Всього хворих	84	57,9	61	42,1	145	100
Контрольна група	8	22,9	27	77,1	35	100

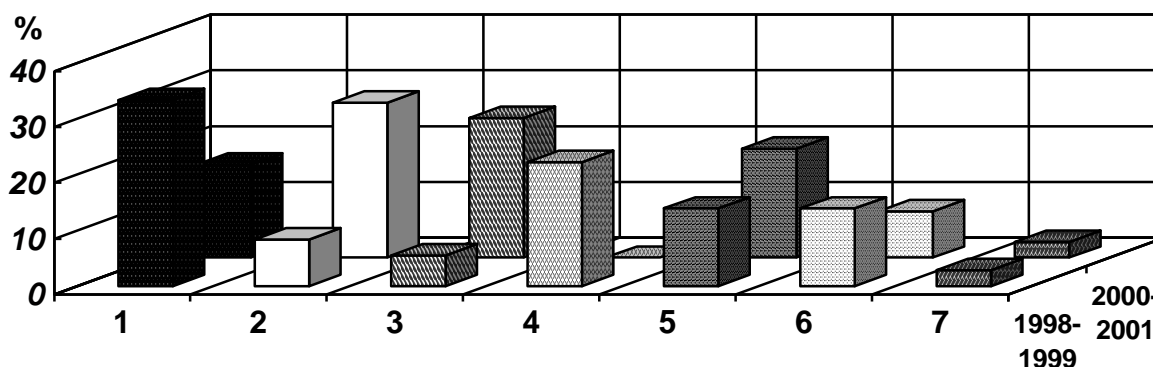
Найбільші зони протеолізу були виявлені у хворих при виділенні з фекалій *Proteus spp.*, гемолітичних *E. coli* і *S. aureus*, асоціації *S. aureus* з *Candida spp.*, їх комбінації з сераціями, псевдомонадами, *S. aureus* із *Klebsiella spp.* Зони протеолізу при цьому були більші 15 мм. ПА супернатантів фекалій зростає зі збільшенням вмісту у фекаліях гемолітичних *E. coli*, бактерій роду *Proteus*, *Staphylococcus* та їхніх асоціацій із псевдомонадами, клебсієлами і грибами роду *Candida*. Високий ступінь протеолізу відзначений при висіві протеїв у 73,3% (11) випадків, золотистого стафілококу в 50% (9), гемолітичних ешерихій у 33,3% (4). Асоціації УПМ давали високі зони протеолізу в 31,2% (24) виявлення.

Отримані дані свідчать про те, що при підвищенні в мікрофлорі товстої кишки кількості протеїв, гемолітичних ешерихій, стафілококів, клебсієл, псевдомонад і кандид сумарна ПА вмісту кишечника підвищується за рахунок протеаз мікроорганізмів. Таким чином, виявлення високої ПА супернатантів фекалій може опосередковано свідчити про виражені порушення мікробіоценозу кишечника. Результати досліджень свідчать про необхідність проведення заходів щодо захисту слизової оболонки кишечника від інвазії УПМ та відновлення кількості біфідо- і лактобактерій.

Вивчення чутливості 72 копрокультур *S. Enteritidis* і *S. Typhimurium*,

виділених від хворих в 1998-2001рр. свідчать, що *S. Enteritidis* і *S. Typhimurium* мають природну стійкість до бензилпеніциліну і метициліну, лінкоміцину, ристоміцину, фузидину і хлорофіліпту, але високочутливі до діоксидину, фторхінолонам (норфлораксацину, таривіду, ципрофлоксацину), цефалоспоринам (цефазоліну, цефтріаксону і цефотаксиму), нетроміцину,  $\beta$ -лактамному антибіотику іміпінему та хлоргексидину. У зв'язку з цим фторхінолони, діоксидин, нові аміноглікозиди, напівсинтетичні цефалоспоринони і іміпінем можуть бути антибактерійними препаратами резерву для лікування генералізованих форм сальмонельозної інфекції.

Для резистотипування ізолятів *S. Enteritidis* (гр. D: 1.9.12: g, m; 1,7) і *S. Typhimurium* (гр. B: 1,4,5,12: i; 1,2), які циркулювали у 1998-2001 рр. було обрано 15 антибіотиків і полівалентний сальмонельозний бактеріофаг. У результаті проведених диско-дифузійним методом досліджень антимікробної резистентності встановлено сім резистентипів – культур з різною комбінацією маркерів антибіотикорезистентності і фагостійкості (рис. 1).



**Рис. 1. Питома частка семи антибіотикорезистентипів, які були виділені серед циркулюючих культур *S. Enteritidis* у *S. Typhimurium* в період з 1998 по 2001 рр.**

Серед *S. Enteritidis* виявлялися такі резистентипи : резистенттип № 1 – *Str, Gm, Km, Nm, Mn, Amp, Kb, Cefl, Ery, Rif, Tc, Dox, Cm, Pol, Fur, SBF* (провідний резистенттип 1998-1999 рр., зустрічався в 33,3% серед вивчених культур у цей період порівняно з 16,7% у 2000-2001 рр.); резистенттип № 2 – *Str, Km, Nm, Mn, Amp, Kb, Ery, Rif, Tc, Dox* (провідний у 2000-2001рр., частота виявлення в цей період – 27,8%, тоді як у 1998-1999 р. – 8,3%); резистенттип № 3 – *Amp, Ery, Rif* (5,5% у 1998-1999 рр. і 25,0% у 2000-2001рр.) і резистенттип № 4 – *Ery, Tc, Dox, Rif* (22,2% у 1998-1999рр., у 2000-2001 рр. не виявлявся). Серед *S. Typhimurium* виявлялися інші резистентипи: резистенттип №5 – *Str, Km, Nm, Mn, Amp, Kb, Ery, Rif, Tc, Dox, Pol, Cm, Fur, SBF* (13,9% у 1998-1999 рр. і 19,5% у 2000-2001 рр.); резистенттип № 6 – *Str, Amp, Tc, Dox, Rif* (13,9% і 8,3% відповідно); резистенттип № 7- *Ery, Rif* (по 2,8% в обох випадках).

Саме зміною циркулюючих серо- та антибіотикорезистентипів

сальмонел можна пояснити зміни, що спостерігаються у сумарній картині антибіотикочутливості ізолятів сальмонел у період з 1998 по 2001рр. в Харківській області.

Важливий принцип антибактеріальної терапії – облік не тільки антимікробного спектру, який охоплює збудників “основного” захворювання, але й облік впливу обраного препарату на нормоценоз та УПМ.

З грампозитивних мікроорганізмів стійкими до фуразолідону були біфідумбактерії та лактобактерії (мінімальна пригнічуюча концентрація (МПК) – 400 - 800 мкг/мл), мікрококи і гриби роду *Candida* (МПК > 640 мкг/мл). Серед ентерококів і стафілококів є як чутливі (з МПК – 40 - 80 мкг/мл), так і стійкі культури (з МПК – 160 - 320 мкг/мл). Серед грампозитивних мікробів стійких до фуразолідону виявилось 52%, чутливих – 48% культур. На всі вивчені грампозитивні бактерії фуразолідон чинить бактеріостатичну дію, мінімальна бактерицидна концентрація (МБК) його складає 1600 мкг/мл і вище. Серед грамнегативних бактерій родини *Enterobacteriaceae* чутливими до фуразолідону (МПК – 40 - 80 мкг/мл) було 84% культур, стійкими – 16% (МПК – 160 - 640 мкг/мл). Найбільш чутливими до фуразолідону були *E.coli* (27 з 31 вивчених штамів, у тому числі гемолітичні і негемолітичні варіанти) і бактерії родин *Citrobacter*, *Hafnia*, *Enterobacter*, *Rahnella* із МПК < 40 - 80 мкг/мл. Високу стійкість до фуразолідону (МПК  $\geq$  640 мкг/мл) мали деякі штами бактерій родів *Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *Proteus*; *Retgerella* (МПК – 640 мкг/мл), *Klebsiella* (МПК – 320 мкг/мл), *Morganella* (МПК – 160 мкг/мл), рідко *E.coli* (МПК – 160 мкг/мл). Однак найбільшу стійкість до фуразолідону (100% культур) мала *P.aeruginosa* (МПК > 640 мкг/мл), тоді як неферментуючі грамнегативні палички роду *Acinetobacter*, навпаки були чутливими (МПК = 80 мкг/мл). У цілому серед вивчених грамнегативних бактерій (родини *Enterobacteriaceae* + *Pseudomonadaceae* в сумі) виявлялося до 78,9% чутливих і 21,1% стійких до фуразолідону культур мікроорганізмів.

Дослідження показали високу природну стійкість усіх грампозитивних мікробів родин *Lactobacterium*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Micrococcus* і грибів роду *Candida* до поліміксину (МПК – 100 - 200 Од/мл). У той же час серед бактерій родини *Enterobacteriaceae* відсоток чутливих до поліміксину культур (з МПК – 12,5 - 25 Од/мл і діаметром зони гальмування росту (ДЗГР) > 15 мм) склав від 56,1% до 58,1%; відсоток стійких (з МПК > 50 Од/мл, ДЗГР < 11 мм) коливався від 11,1% до 12,3%, а слабо чутливих, із ДЗГР 12 - 14 мм і МПК – 25 - 50 Од/мл) – 32,8% культур. Серед різних варіантів ешерихій до 63% культур були чутливими до поліміксину, 36,1% - слабо чутливими і лише 0,9% культур були високорезистентними. У той же час серед бактерій родин *Providencia*, *Proteus*, *Retgerella* і *Morganella*, навпаки, відсоток резистентних до поліміксину культур у сумі складає 72%, слабо чутливих культур – 16%, а

чутливих – 12%. Серед бактерій родин *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Hafnia* і *Serratia* (в сумі) відсоток чутливих, слабо чутливих і стійких до поліміксину культур був відповідно 63,8%, 34,1%, 2,1%, тобто майже аналогічний, що й у *E.coli*. Бактерії родин *Aeromonas* і *Acinetobacter* були в основному високочутливими до поліміксину, а серед *Pseudomonas aeruginosa* виявлялися переважно стійкі (МПК – 100 - 200 Од/мл, і ДЗГР <11 мл), рідше – чутливі штами (МПК = 25 Од/мл, ДЗГР >15 мм).

Таким чином, при досягненні ефективних концентрацій фуразолідону (40 - 80 мкг/мл) в кишечнику пригнічуватимуться переважно найбільш чутливі грамнегативні бактерії родин *Escherichia* і ряд УПМ родин *Hafnia*, *Enterobacter*, *Rachnella*, *Citrobacter*, менш – бактерії родин *Acinetobacter*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, створюватимуться селективні умови для збереження і розмноження стійких до фуразолідону варіантів УПМ родин *Pseudomonas*, *Serratia*, *Providencia*, *Proteus*, *Retgerella*, *Morganella* та грибів роду *Candida* на фоні збереження нормальної молочнокислої і біфідофлори. Оскільки частка бактерій родин *Pseudomonas*, *Morganella*, *Retgerella*, *Proteus* і *Providencia* в складі мікрофлори в здорових і хворих на сальмонельоз не така вже висока, очікується, що в більшості хворих під час лікування поліміксином основна популяція грамнегативних бактерій, (переважно *E.coli* і багатьох інших ентеробактерій) буде істотно пригнічена.

Вивчення антимікробної дії гранул ерикану проведено відносно сальмонел, деяких УПМ, виділених від хворих, референс-штамів і мікроорганізмів, які є представниками нормоценозу ШКТ людини. Результати дослідження свідчать про відсутність бактерицидного і бактериостатичного ефекту препарату. Таким чином, препарат не може розглядатися як етіотропний засіб при терапії сальмонельозів.

У концентраціях 0,05%, 0,1% і 0,2% антиадгезивна дія препарату не виявлена – СПА був рівним  $30,67 \pm 1,44$ ;  $31,33 \pm 1,52$ ;  $31,67 \pm 0,72$ , а ІАМ склав  $32,03 \pm 1,28$ ;  $32,62 \pm 1,28$  та  $33,44 \pm 0,42$ , відповідно. У концентраціях 0,4% та 0,8% СПА склав  $23,67 \pm 1,09$  та  $21,67 \pm 0,72$ , а ІАМ був  $26,63 \pm 1,37$  і  $24,83 \pm 0,97$  ( $p < 0,05$ , при порівнянні з контрольними дослідженнями та меншими концентраціями препарату). Таким чином, визначається явна концентраційна залежність дії ерикану на адгезивну активність мікроорганізмів. Ймовірно ерикан, що містить у своєму складі пектини і екстрактивні речовини злинки канадської (*Erygeron canadensis*), здатний фізико-хімічно зв'язуватися з поверхневими структурами еритроцитів. Визначення можливості призначення ерикану в профілактичних цілях при гострих кишкових інфекціях потребує подальшого дослідження.

Результати вивчення клінічної ефективності поліміксину-М (І група), фуразолідону (ІІ група) і ерикану (ІІІ група) представлені в табл. 3. Позитивна

клінічна динаміка в групі хворих, що одержували ерикан, спостерігалася вже з другої доби від початку терапії. Так, гастритичні явища в цій групі хворих зникали раніше ( $p < 0,05$ ). Тривалість нудоти і блювоти була в 1,5 рази коротшою ( $1,4 \pm 0,1$  і  $1,2 \pm 0,1$  дні відповідно), ніж у групі осіб, що одержували поліміксин ( $2,2 \pm 0,3$  і  $1,7 \pm 0,2$  дні). Довше зберігалася блювота і в другій групі хворих ( $1,7 \pm 0,2$  дні,  $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3**

**Тривалість клінічних симптомів в залежності від проведеної терапії**

Симптом	I група (Поліміксин)	II група (Фуразолідон)	III група (Ерикан)
	n=50	n=50	n=35
Ліжко-дні	$10,6 \pm 0,7$	$10,1 \pm 0,4$	$7,9 \pm 0,2^{1,2}$
Гарячка	$3,7 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,2^{1,2}$
Слабкість	$6,4 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,3^{1,2}$
Біль голови	$2,7 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,2^1$
Блювота	$1,8 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,1^{1,2}$
Нудота	$2,2 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1^1$
Діарея	$7,5 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,4^{1,2}$
Болі в животі	$5,2 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,3^{1,2}$
Здуття товстої кишки	$4,1 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,7$
Спазм товстої кишки	$4,1 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2^{1,2}$
Бурчання	$3,1 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,3$
Сухість у роті	$2,8 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,1^{1,2}$
Сухість язика	$2,6 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2^{1,2}$
Обкладений язик	$5,4 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,3^{1,2}$

Примітки: розходження ( $p < 0,05$ ) з показниками:

1. хворих I групи
2. хворих II групи.

У групах хворих, які одержували етіотропну терапію, спостерігався більш тривалий перебіг інтоксикаційного синдрому. У цих групах довше ( $p < 0,05$ ) зберігалася слабкість (I група:  $6,4 \pm 0,4$  днів; II група:  $5,9 \pm 0,3$  днів) і гарячка (I група:  $3,7 \pm 0,3$  днів; II група:  $3,7 \pm 0,3$  днів). Біль голови відзначався у хворих III групи протягом  $2,0 \pm 0,2$  днів. Цей показник був нижчим при порівнянні з групою хворих, які отримували поліміксин ( $2,7 \pm 0,2$  днів,  $p < 0,05$ ).

Тривалість діареї в III групі була в 1,5 рази коротшою порівняно з I групою й у 1,3 рази порівняно з II (I група:  $7,5 \pm 0,4$  днів; II група:  $6,7 \pm 0,3$  днів; III група:  $5,0 \pm 0,4$  днів,  $p < 0,05$ ). Необхідно відзначити і скорочення тривалості болю в ділянці живота й спазму товстої кишки у хворих, які одержували ерикан. Так, спазм товстої кишки відзначався у хворих III групи протягом  $2,2 \pm 0,2$  днів; у I групі  $4,1 \pm 0,3$  днів і в II групі  $4,4 \pm 0,3$  днів. Ймовірно, це можна пояснити цитопротекторною та протизапальною дією препарату, яка була



встановлена Т.Н. Носальською (1997). Вірогідно меншим було перебування пацієнтів III групи в стаціонарі (I група:  $10,6 \pm 0,7$ ; II група  $10,1 \pm 0,4$ ; III група  $7,9 \pm 0,2$  дня,  $p < 0,05$ ). Необхідно відзначити, що в групі хворих, які отримували ерикан тільки у 8 (22,9%) пацієнтів зберігалися явища катарального запалення, в той час як явища проктосигмоїдиту виявлялися у хворих перших двох груп у 39 (39%) випадків. Найбільш виражені зміни слизової товстої кишки виявлялися в I групі хворих. У двох хворих виявлено ерозивні зміни слизової, у п'яťох – катарально-геморагічні.

Будь-які побічні явища у хворих, які одержували гранули ерикану, не виявлені. Протипоказання до призначення ерикану також не були визначені. Препарат має задовільні органолептичні властивості. В'язка консистенція водяної суспензії не викликала в пацієнтів почуття дискомфорту.

При вивченні стану мікробіоценозу товстої кишки у хворих, яким призначали ерикан, встановлено відсутність негативного впливу препарату на симбіотичну флору. Відзначалася тенденція до відновлення нормальної мікрофлори товстої кишки. Порушення кишкового мікробіоценозу після проведеного курсу терапії ериканом відзначено тільки в 28,6% випадків. Так, дефіцит біфідобактерій зареєстрований тільки у 8 (22,9%) хворих. Рівень біфідофлори склав  $(9,12 \pm 0,34) \lg \text{ КУО/г}$ . У 9 (25,7%) хворих відзначався дефіцит лактофлори. Мікробне число лактобактерій було в межах  $(7,78 \pm 0,34) \lg \text{ КУО/г}$ . Дефіцит ешерихій з нормальною ферментативною активністю зареєстрований у 8 (22,9%) хворих. Вони визначались у кількостях  $(7,67 \pm 0,28) \lg \text{ КУО/г}$ . Порівняльна оцінка цих показників з групою хворих, які одержували етіотропну терапію (табл. 4), відзначила більш високий рівень симбіотичної флори в групі хворих, які отримували ерикан ( $p < 0,05$ ). Кількість ентерококової флори вірогідно не відрізнялася від контрольних показників, але була вірогідно нижчою порівняно з групою хворих, які одержували поліміксин ( $6,49 \pm 0,27 \lg \text{ КУО/г}$  і  $7,29 \pm 0,27 \lg \text{ КУО/г}$  відповідно).

Необхідно вказати, що вірогідність розходжень у групах здорових осіб і реконвалісцентів, які отримували ерикан, у кількості біфідо-, лактобактерій, ешерихій, ентерококів і грибів роду *Candida* не було. Однак у хворих, які одержували ерикан, у складі мікрофлори після проведеної терапії продовжували виділятися деякі УПМ, виділені у гострому періоді захворювання. Так, в одного пацієнта були виявлені ешерихії з гемолітичними властивостями в кількості  $3,51 \lg \text{ КУО/г}$ . Однак, відзначалося зниження їх рівня порівняно з первинними дослідженнями ( $4,34 \lg \text{ КУО/г}$ ). У трьох пацієнтів зареєстрований невисокий кількісний вміст *S. aureus* у межах  $10^1$ - $10^3$  (у первинних дослідженнях  $10^2$ - $10^5$ ). У хворих, в яких у первинних дослідженнях виявлялися гриби роду кандиди, вони продовжували виділятися і після проведеного курсу терапії. Популяційний рівень був на порядок вищим

Стан мікробіоценозу товстої кишки хворих на сальмонельоз після проведеної терапії

Мікроорганізми	Вміст мікроорганізмів, lg КУО/г			
	Контрольна група (здорові особи) (n = 35)	I група (поліміксин) (n=50)	II група (фуразолідон) (n=50)	III група (Ерикан) (n=35)
Біфідобактерії	9,64 ± 0,22 n = 35	7,58 ± 0,43 <sup>1</sup> n = 50	7,93 ± 0,45 <sup>1</sup> n = 50	9,12 ± 0,33 <sup>2,3</sup> n = 35
Лактобактерії	7,86 ± 0,16 n = 35	6,84 ± 0,28 <sup>1</sup> n = 50	6,89 ± 0,23 <sup>1</sup> n = 50	7,78 ± 0,34 <sup>2,3</sup> n = 35
Ешерихії з нормальною ферментативною активністю	7,73 ± 0,24 n = 35	4,87 ± 0,29 <sup>1</sup> n = 45	6,81 ± 0,29 <sup>1,2</sup> n = 47	7,67 ± 0,28 <sup>2,3</sup> n = 35
Ешерихії зі зниженою ферментативною активністю	5,21 ± 0,36 n = 6	4,41 ± 0,36 n = 17	5,75 ± 0,25 <sup>2</sup> n = 14	5,36 ± 0,54 n = 4
Ешерихії лактозонегативні	4,83 ± 0,32 n = 3	4,64 ± 0,44 n = 4	6,06 ± 0,34 <sup>1,2</sup> n = 5	5,30 ± 0,44 n = 7
Ешерихії гемолітичні		3,96 ± 0,45 n = 2	3,68 ± 0,43 n = 3	3,51 n = 1
Ентерококи негемолітичні	5,82 ± 0,30 n = 32	7,29 ± 0,27 <sup>1</sup> n = 50	7,06 ± 0,23 <sup>1</sup> n = 50	6,49 ± 0,27 <sup>2</sup> n = 35
Загальна кількість стафілококів (негемолітичні, коагулазонегативні)	3,14 ± 0,22 n = 10	5,33 ± 0,32 <sup>1</sup> n = 27	4,26 ± 0,25 <sup>1,2</sup> n = 14	4,28 ± 0,26 <sup>1,2</sup> n = 11
Золотистий стафілокок		5,45 ± 0,38 n = 12	2,20 ± 0,24 <sup>2</sup> n = 6	2,57 ± 0,51 n = 3
Дріжджеподібні гриби роду Candida	2,36 ± 0,41 n = 9	4,80 ± 0,28 <sup>1</sup> n = 16	3,65 ± 0,32 <sup>1,2</sup> n = 14	3,61 ± 0,26 <sup>1,2</sup> n = 11

Примітки: розходження ( $p < 0,05$ ) з показниками:

1. контрольної групи;
2. хворих з легкою тяжкістю;
3. хворих із середній тяжкістю.

порівняно зі здоровими особами ( $3,61 \pm 0,26$  lg КУО/г проти  $2,36 \pm 0,41$  lg КУО/г). Вірогідні розходження встановлені і з першою групою хворих, у якій рівень грибової флори досягав  $4,80 \pm 0,28$  lg КУО/г.

Виявлено тенденцію до зменшення вмісту мікроорганізмів родин *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*. Кількість стафілококів також була вище норми ( $p < 0.05$ ). Повторне бактеріовиділення збудника не відзначалося. Однак в осіб, які отримували поліміксин, повторне виділення сальмонел реєструвалося в 5 (10%) хворих у кількості  $3,49 \pm 0,47$  lg КУО/г, причому в усіх реєструвалися виражені порушення мікрофлори товстої кишки, які характеризуються дефіцитом або відсутністю нормофлори і ростом УПМ, резистентної до дії поліміксину. Слід зазначити, що при призначенні фуразолідону повторне виділення сальмонел відзначалося трохи рідше, ніж при лікуванні поліміксином, і склало 8% випадків.

Ерикан не має пригнічуючої дії на симбіотичну флору. Про це свідчить більш значне збільшення концентрації основних представників мікрофлори товстої кишки (біфідобактерій  $9,12 \pm 0,33$  lg КУО/г, лактобактерій  $7,78 \pm 0,34$  lg КУО/г) порівняно зі значеннями цих показників у гострому періоді ( $p < 0,05$ ). У зв'язку з відсутністю антимікробної активності ерикану зниження загальної кількості стафілококів ( $4,28 \pm 0,26$  lg КУО/г), грибів роду *Candida* ( $3,61 \pm 0,26$  lg КУО/г), УПМ було зумовлено, ймовірно, нормалізацією симбіотичної флори, а також антиадгезивними і цитопротекторними властивостями препарату. Короткий курс лікування ериканом не дозволив досягти повної нормалізації кишкового мікробіоценозу в усіх хворих. Однак, порівняно з групою хворих, які одержували етіотропну терапію, відзначена більш виражена тенденція до нормалізації мікрофлори. Особливістю запропонованої нами схеми терапії рослинним препаратом є повна елімінація збудника, відсутність негативного впливу на нормальну мікрофлору товстої кишки й активне її відновлення в періоді ранньої реконвалесценції з нормалізацією в 83,33%. Відсутність у гранул ерикану побічних ефектів дає змогу широко його використовувати як в умовах стаціонару, так і на амбулаторно-поліклінічному етапі лікування.

## ВИСНОВКИ

1. Домінуючим етіологічним фактором сальмонельозу в дорослого населення Харківської області є серовар *Enteritidis* (біовари *Enteritidis* і *Essen*). Серед циркулюючих культур сальмонел виявлено сім антибіотикорезистентипів з різними маркерами резистентності. Резистентипування і маркірування культур сальмонел та інших ентеробактерій за плазмідним профілем важливі для адекватного проведення протиепідемічних і лікувальних заходів.
2. Гастроінтестинальна форма сальмонельозу характеризувалася домінуванням у клінічній картині середньотяжкого перебігу (56,6%) з переважанням ознак гастроентероколіту. Перебіг і клінічні особливості сальмонельозу не залежали від серовару збудника.
3. У всіх хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу виявлено порушення мікробної екології товстої кишки, які характеризувалися пригніченням нормальної анаеробної мікрофлори та збільшенням вмісту ентеробактерій, дріжджеподібних грибів і стафілококів. Встановлено зв'язок ( $p < 0,05$ ) між тяжкістю сальмонельозної інфекції та пригніченням нормальної флори (біфідо-, лактобактерії, *E. coli* з нормальною ферментативною активністю), збільшенням кількості УПМ (*E. coli* з гемолітичними властивостями, стафілококів і грибів роду *Candida*).
4. Виражені порушення мікробіоценозу кишечника у хворих на сальмонельоз супроводжувались зростанням протеолітичної активності супернатантів фекалій, що дає змогу використовувати виявлення її сумарного вмісту для експрес-контролю за змінами мікрофлори кишечника в динаміці терапії.
5. Призначення антимікробних препаратів (поліміксину-М і фуразолідону) при гастроінтестинальних формах сальмонельозу не забезпечує повної санації організму від збудника. Побічні реакції препаратів і відсутність нормалізації мікрофлори товстої кишки в 51,5 % зумовлюють збереження клінічної симптоматики в перші тижні реконвалесценції.
6. Комплексна терапія сальмонельозу з використанням ерикану супроводжується швидшим зникненням діарейного, інтоксикаційного і больового синдромів, забезпечує повну елімінацію збудника при збереженні нормальної мікрофлори товстої кишки.

**ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ**

1. Мікробіологічна діагностика рахнельозів (захворювань, спричинених *Rahnella aquatilis*): Методичні рекомендації МОЗ України. Республіканський центр наукової медичної інформації / Похил С.І., Волянський Ю.Л., Волянський А.Ю., Деркач С.А., Макій Н.П., Мішкова Т.А., Галієва П.І., Бондаренко А.В. – Харків, 1997. – 24 с.
2. Бондаренко А.В., Бондаренко В.М., Бондаренко В.М. Етіотропна і патогенетична терапія дисбактеріозів: сучасні аспекти // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 3. – С. 47-49.
3. Бондаренко А.В. Опыт применения кишечного антисептика интетрикса при остром сальмонеллезе и шигеллезе (невозможность коррекции микрoэкологических нарушений кишечника) // Медицина сегодня и завтра. – 1997. – В. 2. – С. 29-31.
4. Бондаренко А.В., Бондаренко В.М., Бондаренко В.М. Пути совершенствования этиопатогенетической терапии дисбактериозов // Журн. микробиол. – 1998. – № 5. – С. 96-101.
5. Бондаренко А.В. Мікроекологічні порушення кишкового тракту у хворих на гострі кишкові інфекції // Врачебная практика. – 1998. – № 6. – С. 39-45.
6. Бондаренко А.В. Стан мікрофлори кишечника і протеолітична активність супернатантів фекалій хворих на сальмонельоз та гострий шигельоз // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 3. – С. 28-32.
7. Бондаренко В.М., Бондаренко А.В., Гречко В.А., Ранко Джурович, Похил С.И., Козько В.Н. Чувствительность микрофлоры пищеварительного тракта больных сальмонеллезом и острым шигеллезом к антимикробным препаратам // Провизор. – 1999. – № 5. – С. 37.
8. Краснов М.И., Бондаренко А.В. Клініко-мікробіологічні особливості сальмонельозу ентеритидис, асоційованого з *Klebsiella pneumoniae* // Медицина сегодня и завтра. – 2000. – № 1. – С. 57-60.
9. Деркач С.А., Носатенко А.И., Краснов М.И., Бондаренко А.В., Комарова Л.Н., Стольникова О.В., Габышева Л.С., Калачник А.В., Журмез М.Г. Ретроспективный анализ сальмонеллезной инфекции в Харьковской области за 1979-1999 г. // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2001. – № 2. – С. 63-65.
10. Козько В.М., Краснов М.И., Бондаренко А.В., Андрущенко И.Н., Деркач С.А., Морозова Е.В., Киреев И.В. Клиническая эффективность *Saccharomyces boulardii* в комплексной терапии сальмонеллезной инфекции // Лекарства человеку. – 2001. – Т. XV. – № 1-2. – С. 280-284.
11. Пат. 28384 А Україна, МКІ А61К 31/00. Спосіб лікування діареї у хворих на гострі кишкові інфекції / Г.І. Граділь, А.В. Бондаренко, В.М. Козько,

- Н.Ф.Маслова, Т.М. Носальська, Ж.А. Любецька (UA). – № 96114426; Заявл. 26.11.1996; Опубл. 29.12.1999, Бюл. № 8.
12. Пат. 34854 А Україна, МКІ А61К 31/00, А61К 47/00. Спосіб лікування хворих на гострі бактеріальні діареї / В.М. Козько, М.І. Краснов, А.В. Бондаренко, О.В. Морозова, І.М. Андрущенко (UA). – № 99074007; Заявл. 13.07.1999; Опубл. 15.03.2001, Бюл. № 2.
13. Похил С.І., Волянський Ю.Л., Волянський А.Ю., Деркач С.А., Макій Н.П., Мішкова Т.А., Галієва П.І., Бондаренко А.В. Нова методика диференціації збудника рахнельозів від споріднених ентеробактерій // Реєстр галузевих нововведень. – Київ, 1998. – Вип. 8-9. – № 129/9/8. – С. 74-75.
14. Похил С.І., Тимченко О.М., Бондаренко А.В., Волянська Н.П. Технологія визначення плазмідного профілю у культур бактерій – сучасний метод епідеміологічного типування збудників гострих кишкових інфекцій // Реєстр галузевих нововведень. – Київ, 2000. – Вип. 12-13. – № 118/13/00. – С. 62-63.
15. Бондаренко В.М., Довженко Л.В., Бондаренко А.В. Дисбиозы и их коррекция с помощью препаратов пробиотиков // Международная научная конференция, посвященная 150-летию со дня рождения И.И. Мечникова и 100-летию со дня рождения В.М. Жаботинского “Идеи И.И. Мечникова и В.М. Жаботинского в развитии современного естествознания, иммунологии и гигиены”: Тезисы докладов. – Харьков, 1995. – С. 38-39.
16. Бондаренко А.В., Бондаренко В.М., Бондаренко В.М. Новые подходы к лечению дисбактериозов // Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 100-летию основания МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского “Дисбактериозы и эубиотики”: Тезисы докладов. – Москва, 1996. – С. 8.
17. Козько В.М., Пилипченко В.Ф., Краснов М.И., Андрущенко И.Н., Бондаренко А.В., Кацапов Д.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика вспышки сальмонельоза энтеритидис // Материалы юбилейной конференции, посвященной 60-летию кафедры эпидемиологии Харьковского института усовершенствования врачей. – Харьков, 1997. – С. 101-103.
18. Козько В.М., Краснов М.И., Бондаренко А.В., Кацапов Д.В., Андрущенко І.М. Клініко-епідеміологічна характеристика спалаху сальмонельозу серед осіб молодого віку в закритому колективі // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України “Вікові особливості інфекційних хвороб”. – Тернопіль, 1998. – С. 69-71.
19. Козько В.М., Граділь Г.І., Бондаренко А.В. Застосування рослинного антидіарейного препарату – ерикана при гострих кишкових інфекціях // V з’їзд інфекціоністів України “Актуальні питання клінічної інфектології”: Тези доповідей. – Тернопіль, 1998. – С. 146 –148.

- 20.Бондаренко В.М., Бондаренко А.В., Похил С.И., Козько В.Н. Чувствительность микрофлоры пищеварительного тракта больных сальмонеллезом и острым шигеллезом к антимикробным препаратам // Материалы юбилейной конференции, посвященной 75-летию кафедры инфекционных болезней Харьковского института усовершенствования врачей. – Харьков, 1999. – С. 15-16.
- 21.Бондаренко А.В. Микробная флора толстого кишечника у больных острыми сальмонеллезами и шигеллезами под влиянием антибактериальной терапии // 3-й международный медицинский конгресс студентов и молодых ученых: Тезисы докладов. – Тернополь, 1999. – С. 10-11.
- 22.Козько В.М., Бондаренко А.В., Бондаренко В.М., Красовська О.В. Вплив ерикану на цитадгезію *E. coli* Hly<sup>+</sup> in vitro // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України “Новое в діагностиці і терапії інфекційних хвороб”. – Львів, 2000. – С. 114-116.
- 23.Козько В.Н., Бондаренко А.В., Краснов М.И., Андрущенко И.Н. Новые подходы в терапии острых кишечных инфекций // VI Российско-Итальянская конференция “Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика”: Тезисы докладов. – Санкт-Петербург, 2000. – С. 114-115.

## АНОТАЦІЇ

**Бондаренко А.В. Клініко-мікроекологічні аспекти терапії гастроінтестинальної форми сальмонельозу. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського АМН України, Київ, 2001.

У дисертації викладено результати клініко-лабораторного обстеження хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу та вивчення стану мікробіоценозу товстої кишки. Виявлена наявність порушень мікробної екології кишечника у 100% обстежених. Встановлено вірогідний зв'язок між тяжкістю сальмонельозної інфекції та пригнічення біфідо-, лактобактерій, *E. coli* з нормальною ферментативною активністю, збільшенням кількості *E. coli* з гемолітичними властивостями, стафілококів і грибів роду *Candida*. Показана можливість використання тесту на визначення протеолітичної активності супернатантів фекалій для експрес-виявлення порушень у мікрофлорі кишечника при сальмонельозах та для оцінки ефективності проведеної терапії з урахуванням змін мікробіоценозу. Побічні реакції антимікробних препаратів і відсутність нормалізації мікрофлори кишечника в 51,5% зумовлюють збереження клінічної симптоматики в періоді ранньої реконвалесценції. Встановлено, що комплексна терапія сальмонельозу з використанням ерикану супроводжується швидшим зникненням діарейного, інтоксикаційного і

больового синдрому, забезпечує повну елімінацію збудника при збереженні нормальної мікрофлори товстої кишки.

**Ключові слова:** сальмонельоз, мікроекологія, антимикробна терапія, ерикан.

**Бондаренко А.В. Клинико-микробиологические аспекты терапии гастроинтестинальной формы сальмонеллеза. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни.– Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского АМН Украины, Киев, 2001.

В диссертации изложены результаты клинико-лабораторных исследований больных гастроинтестинальной формой сальмонеллеза и изучения состояния микробиоценоза толстого кишечника. Выявлено наличие нарушений микробной экологии кишечника у 100 % обследованных, что характеризовалось изменением качественного содержания как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов, а также качественного состава микрофлоры. Установлена достоверная связь между степенью тяжести сальмонеллезной инфекции и ингибированием индигенной флоры (бифидо-, лактобактерии, *E. coli* с нормальной ферментативной активностью), увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов (*E. coli* с гемолитическими свойствами, стафилококков и грибов рода *Candida*). Показана возможность использования теста по определению протеолитической активности супернатантов фекалий для экспресс выявления нарушений микрофлоры кишечника при сальмонеллезах и для оценки эффективности проведенной терапии. Наибольшие зоны протеолиза были выявлены у больных при выделении из фекалий *Proteus spp.*, *S. aureus*, гемолитических *E. coli*, ассоциаций *S. aureus* и *Candida spp.*, их комбинации с септрациями, псевдомонадами и клебсиеллами. Высокая степень протеолиза выявлена при высеве гемолитических эшерихий в 33,3%, золотистых стафилококков в 50% и протеев в 73,3% случаев. Результаты изучения антимикробной резистентности циркулирующих в 1998-2001гг. в Харьковской области изолятов *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium* позволило провести эпидемиологическую маркировку штаммов. Было выявлено наличие семи различных антибиотикорезистентных культур с различной комбинацией маркеров антибиотикорезистентности и фагостойкости. Среди *S. Enteritidis* выявлялись резистентные: № 1 – Str, Gm, Km, Nm, Mn, Amp, Kb, Cefl, Ery, Rif, Tc, Dox, Cm, Pol, Fur, SBF; № 2 – Str, Km, Nm, Mn, Amp, Kb, Ery, Rif, Tc, Dox; № 3 – Amp, Ery, Rif и № 4 – Ery, Tc, Dox, Rif. Среди *S. Typhimurium* выявлялись другие антибиотикорезистентные: №5 – Str, Km, Nm, Mn, Amp, Kb, Ery, Rif, Tc, Dox, Pol, Cm, Fur, SBF; № 6 – Str, Amp, Tc, Dox,



Rif и № 7- Ery, Rif. Побочные реакции антимикробных препаратов и отсутствие нормализации микрофлоры толстой кишки в 51,5% обуславливают сохранение клинической симптоматики в периоде ранней реконвалесценции. Установлено, что комплексная терапия сальмонеллеза с применением эрикана сопровождается достоверно ранним купированием болевого, интоксикационного и диарейного синдромов, обеспечивает полную элиминацию возбудителя при сохранении нормальной микрофлоры толстой кишки.

**Ключевые слова:** сальмонеллез, микроэкология, антимикробная терапия, эрикан.

**Bondarenko A.V. Clinical and microecological aspects of salmonellosis gastrointestinal form therapy . – Manuscript.**

Thesis for a candidate's degree in specialty 14.01.13. – infectious diseases. – Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevsky AMS Ukraine, Kyiv, 2001.

The results of clinical and biochemical examination of patients with gastrointestinal form of salmonellosis and analysis of a large intestine microbiocenosis are presented in the thesis. The availability of microbial ecology disturbances is detected in 100 % of patients. Significant correlation between severity of salmonellosis and inhibition of Bifido-, Lactobacterium, E. coli with normal enzymatic activity, increase of hemolytic E. coli, Staphylococcus and Candida is established. The possibility of using proteolytic activity of detection test in faecal supernatants for express identification of intestinal microflora disturbances in salmonellosis and for the control of therapeutic efficiency is shown. Secondary responses of drugs and the lack of intestinal microflora normalization in 51,5% cases make for retention of clinical symptoms in early convalescence. It is established, that the use of vegetative antidiarrhoeal medication "Erican" in the complex treatment of salmonellosis promotes more rapid ( $p < 0,05$ ) control of diarrhoeal, intoxicational and pain syndromes, in comparison with antimicrobial therapy. The peculiarity of the proposed therapy scheme is complete elimination of the pathogene, absence of negative influencing on the colon normal microflora.

**Key words:** salmonellosis, microecology, antimicrobial therapy, Erican.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ДЗГР	–	діаметр зон гальмування росту
КУО	–	колонії утворюючі одиниці
МПК	–	мінімальна пригнічуюча концентрація
ПА	–	протеолітична активність
УПМ	–	умовно-патогенна мікрофлора
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
Amp	–	ампіцилін
Cefl	–	цефалексин
Cm	–	хлорамфенікол
Dox	–	доксициклін
Ery	–	еритроміцин
Fur	–	фуразолідон
Gm	–	гентаміцин
Kb	–	карбеніцилін
Km	–	канаміцин
Mn	–	мономіцин
Nm	–	неоміцин
Pol	–	поліміксин
Rif	–	ріфампіцин
SBF	–	сальмонельозний полівалентний бактеріофаг
Str	–	стрептоміцин
Tc	–	тетрациклін