

ЛІТЕРАТУРА

1. Невзорова В.А. Неинвазивные методы диагностики воспаления при бронхиальной астме / В. А. Невзорова // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 40-45.
2. Ортеменка Є.П. Діагностична цінність спірографічних показників для визначення типу запалення дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму школярів / Є.П. Ортеменка // Молодь та медицина майбутнього: 5-ї між народ. наук. конф. студентів та молодих вчених. – 2008. – С. 187.
3. Куличенко Т.В. Бронхопровокационное тестирование в педиатрической практике / Т.В. Куличенко, О.Ф. Лукина // Вопр. совр. педиатрии. – 2005. – № 4. – С. 43-49.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – National Institutes of Health National Heart and Lung and Blood Institute: Revised, 2009. – 112 p.
5. Douwes J. Non-eozinophilic asthma: importance and possible mechanisms / J. Douwes, P. Gibson, J. Pekkanen // J. Thorax. – 2007. – Vol. 57. – P. 643–648.
6. Siddiqui S. Airway hyperresponsiveness is dissociated from airway wall structural remodeling / S. Siddiqui, V. Mistry, C. Doe [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 122(2). – P. 335–341.

УДК 616.322-002:578.31 + 616.34-008.82 + 616.94 + 616-08:615-053.2

Н.В.Римаренко

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ “ТРИГЛОБУЛІН” І “АТОКСИЛ” НА СКЛАД ЕНДОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКУ У ДІТЕЙ ІЗ ТЯЖКИМИ ФОРМАМИ БАКТЕРІАЛЬНИХ АНГІН

ДУ “Кримський державний медичний університет імені С.І.Георгієвського”

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ “ТРИГЛОБУЛІН” І “АТОКСИЛ” НА СКЛАД ЕНДОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКУ У ДІТЕЙ ІЗ ТЯЖКИМИ ФОРМАМИ БАКТЕРІАЛЬНИХ АНГІН. Обстежено 81 дитину з тяжкими формами бактеріальних ангін, викликаних *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *Str. viridans*, *S. aureus*. Досліджувався вплив ентеросорбенту “Атоксил” і комплексного імуноглобулінового препарату “Триглобулін” на склад кишкової мікрофлори. Найбільший позитивний ефект отримано при поєднаному використанні атоксилу і триглобуліну, що проявлялось зменшенням росту гемолізуючої кишкової палички в 3,5 – 4 рази і представників умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) в 2,5 – 3 рази.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ “ТРИГЛОБУЛИН” И “АТОКСИЛ” НА СКЛАД ЕНДОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ АНГИН. Исследовано 81 ребенок с тяжелыми формами бактериальных ангин, вызванных *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *Str. viridans*, *S. aureus*. Исследовались влияние энтеросорбента “Атоксил” и комплексного иммуноглобулинового препарата “Триглобулин” на состав кишечной микрофлоры. Наибольший положительный эффект получен при сочетании использования атоксила и триглобулина, что проявлялось уменьшением роста гемолизующей кишечной палочки в 3,5 – 4 раза и представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ) в 2,5 – 3 раза.

THE INFLUENCE OF “ATOXIL” AND «TRIGLOBULIN» ON ENDOGENOUS INTESTINAL MICROFLORA OF CHILDREN WITH SEVERE FORMS OF BACTERIAL ANGINAS. 81 children with serious forms of the bacterial anginas caused by *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *Str. viridans*, *S. aureus* were examined. Influence on structure of an intestinal microflora of enterosorbentum “Atoxil” and a complex immunoglobulin preparation “Triglobulin” were investigated. The biggest positive effect was received at use of Triglobulin and Atoxil. Growth of a hemolyzing colon bacillus in 3,5–4 times was reduced and representatives of CPM in 2,5–3 times.

Ключові слова: бактеріальні ангіни, кишкова мікрофлора, ендотоксин, атоксил, триглобулін, діти.

Ключевые слова: бактериальные ангины, кишечная микрофлора, эндотоксин, атоксил, триглобулин, дети.

Key words: bacterial anginas, intestinal microflora, endotoxin, atoxil, triglobulin, children.

ВСТУП. У наших попередніх дослідженнях було показано, що на тлі перебігу тяжких форм інфекційних захворювань у дітей, таких як бактеріальні ангіни, скарлатина, гнійні менінгіти, відбувається підвищення росту умовно-патогенних грамнегативних бактерій на слизових оболонках ротоглотки і товстої кишки при пригніченні нормальної мікрофлори [4]. Це відбувається в результаті використання антибіотиків,

порушення моторики кишечника та ентерального харчування тощо. При цьому надмірне зростання грамнегативної мікрофлори в товстій кишці є одним із чинників підвищення концентрації ендотоксину (ЕТ) в просвіті кишечника у результаті руйнування мікроорганізмів, і, отже, підвищеного проникнення вивільненого при цьому ЕТ в судинне русло [7]. Цей процес неспецифічний і може реалізуватися в умовах пере-

бігу будь-якого інфекційного захворювання, при цьому високий рівень у крові такого агресивного в токсичному й імунологічному плані компонента ЕТ, неминуче впливає на виразність інфекційного токсикозу і відповідно на тяжкість основного захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Під спостереженням перебувала 81 дитина із тяжкою формою бактеріальної ангіни у віці від 2 до 6 років. Хлопчики склали 50 осіб (62 %), дівчатка – 31 (38 %). Усі хворі отримували лікування в КРУ “Дитяча інфекційна клінічна лікарня” м. Сімферополя у період з 2007 по 2008 рр. Результати бактеріологічного дослідження, проведені до лікування, показали, що основними збудниками захворювання були *Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *Str.viridans*, *S.aureus*. У 31 дитини (38 %) захворювання супроводжувалось розвитком кетоацидозу, у 30 дітей (37 %) ускладнилось розвитком отиту, синуситу і/або регіонального лімфаденіту (інфільтративного, гнійного). Порівняльне дослідження мікрофлори товстої кишки у всіх дітей проводили в момент надходження і при виписці із стаціонару (через 10 – 14 днів). Розподіл хворих на групи був наступним: в 1-шу групу ввійшли 29 дітей, які отримували стандартну терапію; у 2-гу групу – 22 дитини, в комплекс терапії яких входив ентеросорбент Атоксил; в 3-ю групу – 30 хворих, у терапію яких включали препарат “Атоксил” і комплексний імуноглобуліновий препарат для перорального введення “Триглобулін”.

У складі стандартної терапії призначали один із антибактеріальних препаратів групи цефалоспоринів 3-го покоління, амоксициліну, макролідів; дезінтоксикаційну терапію (інфузійну і оральну); місцеве лікування антисептиками, протизапальними засобами; симптоматичну терапію (жарознижувальні засоби); пробіотики (біфіформ, симбітер); зрошення кишечника 1-2 % розчином натрію гідрокарбонату при кетоацидозі.

При застосуванні ентеросорбенту “Атоксил” ми використовували його здатність фіксувати на своїй поверхні мікробні клітини, ендо- і екзотоксини, імунні комплекси, біологічно активні речовини, токсичні метаболіти з наступним виведенням їх з організму [23]. Препарат призначали орально, згідно з інструкцією з медичного застосування, за 1-2 год до призначення інших лікарських препаратів. Крім перорального застосування дітям, у яких відмічали кетоацидоз і/або затримку випорожнення більше доби, призначали зрошення кишечника 2-3 % розчином “Атоксилу” одно- або дворазового при госпіталізації в стаціонар.

Триглобулін містить імуноглобуліни, виділені із плазми і сироватки крові людини, класів А, G і М проти ентеробактерій, які знаходяться в препараті у наступному співвідношенні: IgM – 15-25 %, IgG – 50-70 %, IgA – 15-25 % [1, 3, 5]. Вміст флакона (1 доза – 300 мг), перед введенням розчиняли в 5 мл кип’яченої води, струшували не довше 10 хв і використовували 2-4 рази на день, курс 7-10 днів. Триглобулін використовувався нами з метою нейтралізації надмірної кількості грамнегативної кишкової мікрофлори, оскільки важливою перевагою триглобуліну, порівняно з іншими імуноглобуліновими препаратами, є наявність в його складі активної фракції IgM. Відомо, що одна молекула IgM здатна зв’язувати одну бактерію і необхідно 2000 молекул IgG для досягнення такого ж результату [5].

Випадків алергічних реакцій або інших ускладнень при застосуванні препарату не відмічалось.

Кількісний і якісний склад кишкової мікрофлори дослідити за методикою Р.В. Епштейн-Литвак, Ф.Л. Вильшанської [6]. Групу порівняння склали 25 здорових дітей у віці від 2 до 6 років.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Як видно із таблиці 1, в групі хворих, які отримували

Таблиця 1. Динаміка змін мікрофлори товстої кишки у дітей, хворих на тяжкі форми бактеріальних ангін, залежно від проведеної терапії

Видовий склад мікрофлори	Кількість мікроорганізмів (M±m), Lg КУО/г						
	Здорові діти (n=25)	1-ша група (n=29)		2-га група (n=22)		3-я група (n=30)	
		госпіталізація	виписка	госпіталізація	виписка	госпіталізація	виписка
Bifido Bacterium	8,56±0,24 (25)	5,89±0,24 (29) ¹	4,84±0,26 (29) ^{1,2}	6,20±0,25 (22) ¹	5,82±0,22 (22) ^{1, 3}	5,88±0,31 (30) ¹	6,10±0,36 (30) ^{1,3}
E.coli	7,48±0,45 (25)	5,79±0,24 (29) ¹	6,04±0,21 (29) ¹	5,97±0,28 (22) ¹	5,91±0,26 (22) ¹	5,93±0,20 (29) ¹	6,01±0,22 (29) ¹
E.coli (hly)	0	2,77±0,27 (18) ¹	4,22±0,25 (22) ^{1,2}	2,72±0,19 (15) ¹	3,42±0,22 (17) ^{1, 2, 3}	2,54±0,17 (20) ¹	1,0±0,10 (9) ^{1,2,3, 4}
УПМ (Citrobacter sp., Klebsiella Spp., Proteus spp., Enterobacter spp., Ps.aeruginosa)	1,67±0,24 (3)	5,77±0,25 (26) ¹	5,93±0,25 (29) ¹	5,94±0,33 (20) ¹	4,70±0,22 (22) ^{1,2, 3}	6,0±0,28 (27) ¹	1,88±0,14 (24) ^{2,3, 4}

Примітки: ¹ – достовірність відмінностей порівняно з показником у групі здорових дітей (p<0,05), ² – достовірність відмінностей порівняно з госпіталізацією в тій же групі (p<0,05), ³ – достовірність відмінностей порівняно з показником у 2-й групі (p<0,05), ⁴ – достовірність відмінностей порівняно з показником у 3-й групі (p<0,05).

вали стандартну терапію (1-ша група), кількість біфідобактерій на момент госпіталізації в стаціонар була нижче, ніж у здорових дітей ($p < 0,05$) і продовжувала зменшуватися на момент виписки ($p < 0,05$). В той же час у хворих 2-ї групи, які отримували в комплексі лікування атоксил, і 3-ї групи, в комплексі терапії яких, окрім атоксилу застосовували триглобулін як на момент надходження, так і на момент виписки кількість біфідобактерій була достовірно нижче норми ($p < 0,05$), однак ріст біфідобактерій на момент виписки із стаціонару в 1,2 і 1,3 раза відповідно перевищував їх ріст у хворих 1-ї групи на цьому ж етапі дослідження ($p < 0,05$).

Крім того встановлено, що як використання атоксилу, так і спільне застосування атоксилу і триглобуліну, не чинило достовірного впливу на загальну кількість кишкової палички, оскільки її ріст у всіх 3-х групах дослідження був достовірно менше, ніж у здорових дітей і не змінювався на момент виписки.

Кількість гемолізуючої *E.coli* на момент госпіталізації в стаціонар була збільшена більше ніж в 2 рази у хворих всіх трьох груп ($p < 0,05$). В той же час, саме застосування триглобуліну в комплексі лікування хворих 3-ї групи вплинуло на зменшення кількості гемолізуючої кишкової палички і представників УПМ при виписці із стаціонару. Так, якщо ріст гемолізуючої *E.coli* на етапі виписки хворих 1-ї групи спостерігався у 67 % випадків, досягаючи в середньому $(4,22 \pm 0,25)$ Lg КУО/г, у хворих 2-ї групи він відмічався у 77 % випадків, складаючи в середньому $(3,42 \pm 0,22)$ Lg КУЕ/г, то у хворих 3-ї групи ріст гемолізуючої *E.coli* виявлявся тільки у 30 % хворих і досягав $(1,0 \pm 0,10)$ Lg КУО/г, тобто був відповідно в 4,2 і 3,4 раза менше, ніж у хворих 1-ї і 2-ї груп ($p < 0,05$).

Вплив складу проведеної терапії на ріст УПМ також був різним. Якщо при госпіталізації в стаціонар відмічалось значне збільшення кількості УПМ у хворих всіх трьох груп ($p < 0,05$), то при виписці із стаціонару ріст УПМ достовірно не змінювався у хворих 1-ї групи і зменшувався 1,3 раза в хворих 2-ї групи ($p < 0,05$). Зменшення кількості УПМ до фізіологічних показників спостерігалось тільки у хворих 3-ї групи, складаючи $(1,88 \pm 0,14)$ Lg КУО/г, що відповідно в 3,1 і 2,5 раза менше, ніж у хворих 1-ї і 2-ї груп ($p < 0,05$).

Позитивний ефект атоксилу у вигляді стримування росту гемолізуючої кишкової палички та УПМ, виявлений у хворих 2-ї групи, мабуть, був пов'язаний не тільки зі зменшенням адгезії мікроорганізмів на поверхні слизової оболонки, а й зменшенням мікробних токсинів і продуктів їх метаболізму у порожнині кишечника, що позитивно вплинуло як на співвідношення, так і на кількість кишкової мікрофлори.

Більш виражений ефект терапії з включенням триглобуліну, який проявлявся значним зниженням росту гемолізуючої *E.coli* і нормалізацією кількості УПМ, був пов'язаний з активним зв'язуванням мікроорганізмів антитілами і важливий, перш за все, в плані попередження надмірного вивільнення ЕТ при руйнуванні грамнегативної мікрофлори.

Аналізуючи асоціації мікроорганізмів товстої кишки у хворих із тяжкими формами ангіни (табл. 2), можна заключити, що достовірно зменшення кількості асоціацій спостерігалось виключно у хворих 3-ї групи, в терапії яких були використані атоксил й триглобулін. Так, кількість двокомпонентних асоціацій на етапі виписки із стаціонару зменшилась в 1,8 раза, а чотирикомпонентні асоціації зовсім не були виявлені в цій групі хворих.

Таблиця 2. Динаміка змін складу мікробних асоціацій УПМ і ступеня НБК у хворих на бактеріальні ангіни залежно від проведеної терапії

Асоціації мікрофлори	Здорові діти абс.ч, (% від), (n=25),	Групи хворих абс.ч. (% від.)					
		1-ша (n=29)		2-га (n=22)		3-тя (n=30)	
		госпіталізація	виписка	госпіталізація	виписка	госпіталізація	виписка
Асоціації з 2 УПМ	–	16 (55 %)	14 (48 %)	10 (50 %)	8 (36 %)	18 (60 %)	10 (33 %) ¹
Асоціації з 3 УПМ	–	7 (24 %)	10 (35 %)	8 (40 %)	8 (36 %)	10 (33 %)	6 (20 %)
Асоціації з 4 УПМ	–	3 (10 %)	5 (17 %) ²	3 (20 %)	5 (28 %)	2 (7 %)	0
Компенсований ступінь НБК	3 (12 %)	2 (7 %)	0	3 (14 %)	3 (14 %)	3 (10 %)	14 (46 %) ^{1,2,3}
Субкомпенсований ступінь НБК	–	16 (55 %)	16 (55 %)	11 (50 %)	13 (59 %)	17 (57 %)	11 (37 %)
Декомпенсований ступінь НБК	–	11 (38 %)	13 (45 %)	8 (36 %)	6 (27 %)	10 (33 %)	5 (17 %)

Примітки: ¹ – достовірність відмінностей порівняно з госпіталізацією у тій же групі ($p < 0,05$), ² – достовірність відмінностей порівняно з показниками в 1-й групі ($p < 0,05$), ³ – достовірність відмінностей порівняно з показником у 2-й групі ($p < 0,05$).

Крім того, якщо якісні і кількісні зміни мікрофлори товстої кишки у хворих 1-ї групи при госпіталізації

в стаціонар укладались у компенсований ступінь НБК тільки у 2 (7 %) пацієнтів, а в інших у суб- і декомпен-

сований, то при виписці із стаціонару компенсований ступінь НБК не діагностований ні в одного хворого. У хворих 2-ї групи компенсований ступінь НБК спостерігався лише у 3-х (14 %) пацієнтів як при госпіталізації, так і при виписці. В 3-й групі хворих, які отримували одночасно атоксил і триглобулін, компенсований ступінь НБК виявлявся при виписці у 14 (46 %) пацієнтів ($p < 0,05$).

Таким чином, саме застосування триглобуліну в комплексі з атоксилом для лікування тяжких форм бактеріальних ангін у дітей чинило системний вплив на нормалізацію кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори.

ВИСНОВКИ. 1. Застосування триглобуліну й атоксилу в комплексі лікування дітей, хворих із тяжкими формами бактеріальних ангін, призводить до

нормалізації як кількісного, так і якісного складу кишкової мікрофлори, зменшенню числа асоціацій УПМ.

2. Елімінаційна терапія, основана на використанні триглобуліну й атоксилу, перешкоджає надмірному накопиченню грамнегативної мікрофлори в порожнині кишечника і тим самим знижує ймовірність надмірного проникнення ендотоксину, що вивільняється при руйнуванні ентеробактерій в системний кровотік.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Хороша переносимість препарату "Триглобулін", висока бактеріологічна ефективність, доступність дозволяють рекомендувати його в якості лікарського засобу, що перешкоджає розвитку ендотоксинемії кишкового походження в терапії тяжких форм бактеріальних ангін у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Годованець Ю.Д. Досвід використання триглобуліну при перинатальних інфекціях у новонароджених дітей / Ю.Д. Годованець, А.Г.Бабінцева. 29.03.2007. <http://biofarma.kiev.ua>

2. Крамарев С.А. Изучение эффективности и безопасности использования энтеросорбента "Атоксил" при острых кишечных инфекциях у детей / С.А. Крамарев, Е.А. Дмитриева // Перинатология и педиатрия. – 2005. – №1/2 (23). – С. 69-74.

3. Оцінка ефективності та безпечності препарату "Триглобулін" у лікуванні секреторних діарей рота вірусної етіології у дітей перших трьох років життя / Л.І. Чернишова, І.В. Дзюблик, С.Г. Вороненко та ін. // Современная педиатрия. – 2008. – № 1(18). – С. 98-100.

4. Римаренко Н.В. Стан мікробіоценозу ротоглотки і товстої кишки при бактеріальних ангінах, скар-

латині і гнійних менінгітах у дітей / Н.В. Римаренко, І.В. Богадельников // Современная педиатрия. – 2008. – № 5. – С. 61-64.

5. Шунько Є.Є. Використання триглобуліну в комплексному лікуванні новонароджених з неонатальними інфекціями / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова, К.Б. Ястремський // 29.03.2007. <http://biofarma.kiev.ua>

6. Эпштейн-Литвак Р.В. Бактериологическая диагностика кишечника: метод. рекомендации / Р.В. Эпштейн-Литвак, Ф.Л. Вильшанская – М., 1977. – 23 с.

7. Яковлев М.Ю. "Эндотоксиновая агрессия" как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М.Ю. Яковлев // Успехи современной биологии. – 2003. – Т.123, №1. – С. 31-40.