

альбумінов в сироватке крови на фоне підвищення мінеральної щільності костної ткани в області великого вертела бедренної кістки по порівнянню з аналогічними показателями живих тварин з гіпотиреоїдною дисфункцією.

Ключевые слова: гіпофункція щитовидної залози, фізична навантаження, кальцій, фосфор, мінеральна щільність костної тканини.

THE INVESTIGATION OF CHANGES OF INDEXES OF CALCIUM METABOLISM IN RATS WITH DECREASED FUNCTION OF THYROID GLAND UNDER THE INFLUENCE OF PHYSICAL LOADING

N.G. Pobigun

Abstract. The changes of indexes of calcium-phosphorus metabolism and data of densitometry of bone tissue in experimental hypofunction of thyroid gland in conditions of action of physical loading have been revealed. In these conditions worsening of thyroid status was accompanied by the increase of content of inorganic phosphorus and albumins in blood serum on the background of increase of bone mineral density in the area of greater trochanter of femurs in comparison with the similar indexes in animals with hypothyroid dysfunction.

Key words: hypofunction of thyroid gland, physical loading, calcium, phosphorus, bone mineral density.

SHEE "National Medical University"(Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 3 (71). – P. 119-123

Надійшла до редакції 17.04.2014 року

© Н.Г. Побігун, 2014

УДК 616.34-022-036.11:616.981.50]-053.3-085.246.2

О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Г.М. Кармазіна

КЛІНІЧНА ТА ЛОКАЛЬНА ІМУНОМОДУЛЮЮЧА ЕФЕКТИВНІСТЬ КРЕМНІЙОРГАНІЧНИХ ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ КЛЕБСІЄЛЬЗОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Резюме. Вивчено клінічну ефективність застосування дрібнодисперсного кремнійорганічного ентеросорбенту при гострій кишковій інфекції клебсієльозної етіології в дітей раннього віку та вплив препарату на функціональний стан локальних механізмів імунного захисту. Встановлено, що при включенні силарду в комплексне лікування гострого кишкового клебсієльозу вірогідно зменшується тривалість основних клінічних проявів хвороби: розладів мікроциркуляції, підвищення

температури тіла, діарейного синдрому, зневоднення та наявності патологічних змін випорожнень. При застосуванні силарду виявлено співзвучність позитивної динаміки клінічної симптоматики гострого кишкового клебсієльозу з більш раннім та стійким підвищенням вмісту в копрофільтратах імуноглобулінів місцевої дії.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, діти раннього віку, клебсієльоз, діагностика, лікування, ентеросорбція.

Вступ. Упродовж останніх десятиріч в Україні на тлі стабільно високих показників захворюваності на гострі кишкові інфекції (ГКІ) неухильно розширюється спектр етіологічних чинників цих захворювань, включаючи спричинення їх умовно-патогенними бактеріями (УПБ). Найбільшою поліетіологічністю характеризуються ГКІ у дітей раннього віку, що значною мірою зумовлено незрілістю механізмів імунного захисту та неспецифічної резистентності організму.

Серед УПБ, як етіологічних чинників ГКІ, у дітей раннього віку на увагу заслуговують бактерії родини *Klebsiella* (Kl.), зокрема *Kl. pneumoniae*. З огляду на умовну патогенність *Kl. pneumoniae*, етіологічна причетність цих бактерій до розвитку гострих запальних процесів часто не враховується. Проте пошкоджувальна дія *Kl.*

pneumoniae переконливо підтверджена численними лабораторними [1, 3, 10] та експериментальними [2] дослідженнями.

За публікаціями останніх десятиріч, немає органів, з якого за наявності патологічного процесу не було б виділено клебсієлу [4]. Йдеться про клебсієльозні ураження різних систем організму, зокрема ренальної видільної [5]. На особливу увагу заслуговують генералізовані форми клебсієльозної інфекції [13] з формуванням гнійно-деструктивних вогнищ – некротичного фасциїту [12], абсцесу печінки [15]. Варто зазначити, що тяжкі форми клебсієльозної інфекції розвиваються здебільшого на тлі обтяженого преморбідного фону.

Занепокоєння викликають клебсієльозні захворювання в дітей раннього віку, серед яких чільне місце належить гострому кишковому клебсієльозу

© О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Г.М. Кармазіна, 2014

(ГКК) [7, 8, 9]. З позицій практики на увагу заслуговують епідеміологічні аспекти внутрішньолікарняної клебсієльозної інфекції [11, 14], насамперед при ГКК у дітей раннього віку [1].

Оскільки успіх лікування ГКК, як і інших ГКІ, великою мірою визначається своєчасною інактивацією токсичних субстанцій збудника хвороби, що започатковують як місцеві зміни на рівні слизової оболонки кишок, так і загальні, опосередковані біологічно активними речовинами, безперечно доцільність зв'язування їх безпосередньо в просвіті кишок. З цієї метою при ГКІ успішно застосовуються ентеросорбенти. Зпоміж останніх нашу увагу привернув силард – дрібнодисперсний кремнійорганічний ентеросорбент із широким спектром поглинальної активності. Для оцінки ефективності застосованого ентеросорбенту, крім динаміки клінічних проявів ГКК, вважали за доцільне вивчити стан локальних механізмів імунного захисту за вмістом у копрофільтратах імуноглобулінів місцевої дії, насамперед секреторного імуноглобуліну А (SIgA), стійкого до дії протеолітичних ферментів.

Мета роботи. Підвищити ефективність лікування гострих кишкових інфекцій клебсієльозної етіології в дітей раннього віку шляхом включення в комплексне лікування кремнійорганічного ентеросорбенту силарду.

Матеріал і методи. Обстежено 68 дітей віком від 13 до 18 місяців, хворих на ГКК, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній клінічній інфекційній лікарні впродовж 2007-2013 років. Для верифікації діагнозу ГКК у динаміці хвороби проводилися наступні лабораторні дослідження: посіви випорожнень на патогенну та іншу умовно-патогенну флору, визначення антигенів рота-, норо-, адено- та астровірусів у копрофільтратах. Сенсibiliзацію до антигенних субстанцій *Kl. pneumoniae* здійснено за даними реакції аглютинації (РА) з автоштамом збудника хвороби.

У динаміці хвороби проводилися загальноприйнятні лабораторні дослідження: гемограма, загальний аналіз сечі, копроскопічне дослідження випорожнень. Характер зневоднення оцінювали за показниками іонограми.

Для оцінки стану локального імунітету визначали вміст SIgA в копрофільтратах на послідовних етапах хвороби методом ІФА („Вектор-Бест”, Росія).

Для ентеросорбції використано силард – дрібнодисперсний діоксид кремнію. Це легкий, блакитно-білуватий порошок, без смаку, термостійкий, аморфний, гідрофільний. Силард призначали всередину добовою дозою 75...100 мг/кг маси тіла: 1...3% завись препарату, 4-6 разів на день, у проміжках між прийманням їжі.

Результати дослідження та їх обговорення. За сукупністю анамнестичних даних, інтенсивністю клінічних проявів інфекційного токсикозу, ексикозу та диспепсичного синдрому в пацієнтів, залучених у досліджувану групу, діагностовано середньотяжку форму ГКК. У 57 (83,8 %) осіб спостерігався гострий початок хвороби, в 11 (16,2 %) осіб – поступовий. Необхідною умовою констатації етіологічної причетності *Kl. pneumoniae* до ГКК було повторне, не менше двох разів, виділення цих бактерій із випорожнень на висоті клінічної маніфестації проявів хвороби в концентрації 10^6 і більше КУО/г; негативні результати посівів випорожнень на патогенну та іншу умовно-патогенну бактерійну флору в діагностично значущих концентраціях, відсутність антигенів рота-, норо-, адено- та астровірусів у випорожненнях. Крім того, діагноз ГКК у всіх пацієнтів підтверджено позитивною РА з автоштамом збудника хвороби в титрах 1:8 і більше. При цьому у 22 (32,4 %) пацієнтів констатовано наростання титру автоантитіл до *Kl. pneumoniae*. У 46 (69,1 %) пацієнтів автоантитіла до *Kl. pneumoniae* виявлено одноразово в титрах 1:16 (11 хворих) та 1:8 (35 осіб). Низькі титри автоантитіл, як і відсутність наростання їх у динаміці хвороби, не вважаємо параклінічним тестом заперечення етіологічної причетності *Kl. pneumoniae* до ГКІ, оскільки ця бактерія має слабкі антигенні властивості.

Клінічно ГКК характеризувався поєднанням проявів інтоксикаційного та диспепсичного синдромів, подальшим розвитком зневоднення, порушеннями сталості внутрішнього середовища, розладами функціональної діяльності різних систем організму.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика тривалості клінічних симптомів гострого кишкового клебсієльозу залежно від методу лікування

Групи зіставлення	Тривалість клінічних симптомів, дні (M±m)				
	Розлади мікроциркуляції	Підвищення температури тіла	Зневоднення	Діарея	Патологічні зміни випорожнень
Перша (із застосування силарду), n=35	2,7±0,2	3,1±0,3	3,3±0,2	3,7±0,4	4,3±0,3
Друга (без застосування силарду), n=33	3,6±0,4	4,4±0,5	4,6±0,4	5,9±0,6	6,2±0,9
p	<0,05	<0,04	<0,01	<0,001	<0,005

Таблиця 2

Динаміка вмісту SIgA в копрофільтратах при гострому кишковому клебсієлозі залежно від методу лікування

Групи зіставлення	Вміст SIgA в копрофільтратах, г/л, (M±m)		
	При надходженні до стаціонару	Послідовні дні лікування	
		4-5	8-10
Перша (із застосуванням силарду), n=35	0,192±0,04*	0,298±0,03**	** 0,378±0,02***
Друга (без застосування силарду), n=33	0,183±0,05*	0,255±0,03	0,324±0,04***
Здорові діти раннього віку, n=15	0,043±0,005		

Примітка. * – відмінності вірогідні порівняно з показниками здорових дітей, ** – відмінності вірогідні порівняно з попереднім дослідженням, *** – відмінності вірогідні порівняно з вихідними показниками

Привертає увагу переважний розвиток ГКК на обтяженому преморбідному тлі. Серед обтяжливих чинників переважали такі: недоношеність (17,6 % хворих), патологія перинатального періоду (23,5 %), штучне та раннє мішане вигодовування (51,2 %), гіпотрофія (19,1 %), анемія (26,5 % осіб). Здебільшого спостерігалось поєднання двох або більшої кількості обтяжливих чинників. У 43 із 68 (63,2 %) пацієнтів розвитку ГКК передували перенесені напередодні захворювання, з приводу яких ці діти лікувались стаціонарно, одноразово (20 осіб) або повторно (23 осіб), здебільшого з приводу ГРВІ та їх ускладнень.

Не виявлено будь-якої закономірності щодо сезонного розподілу захворюваності на ГКК. Це може свідчити про переважну реалізацію контактного шляху передачі інфекції, включаючи внутрішньолікарняний. Попри відсутність характерного для ГКІ сезонного розподілу захворюваності, групові захворювання на ГКК спостерігалися в різні пори року, охоплюючи дітей, які напередодні впродовж тривалого часу отримували антибіотики. У цих пацієнтів перші клінічні симптоми ГКК появлялися здебільшого в періоді ранньої реконвалесценції попереднього захворювання. Це може бути зумовлено посиленням патогенності циркулюючих штамів *Kl. pneumoniae* та набуттям ними антибіотикорезистентності. У такій ситуації на тлі зниженої реактивності організму істотно зменшується мінімальна інфікуюча доза *Kl. pneumoniae*, подальший розвиток клінічних маніфестних форм ГКК.

Для оцінки клінічної ефективності силарду в комплексному лікуванні ГКК серед 68 пацієнтів шляхом послідовного випадкового добору сформовано дві рівнозначні за комплексом вихідних параметрів групи зіставлення. До першої, основної групи, увійшли 35 хворих на ГКК, яким із першого дня ушпиталення призначали ентеросорбент силард протягом 5-7 днів. У 33 пацієнтів другої, контрольної групи, силард не включали до комплексного лікування ГКК. Щодо застосування інших компонентів комплексного лікування групи зіставлення не різнилися.

Для з'ясування клінічної ефективності силарду при ГКК зіставлено тривалість основних клінічних симптомів хвороби з урахуванням методу лікування. Ці дані викладено в таблиці 1.

Наведені в табл. 1 результати зіставлення тривалості клінічних симптомів ГКК у пацієнтів основної та контрольної груп дають змогу стверджувати наступне. При включенні силарду в комплексне лікування ГКК констатовано статистично вагоме зменшення тривалості розладів мікроциркуляції ($p < 0,05$), підвищення температури тіла ($p < 0,04$), клінічних проявів зневоднення ($p < 0,01$), діарейного синдрому ($p < 0,001$) та наявності патологічних змін випорожнень ($p < 0,005$).

При безперечності визначального позитивного впливу на тривалість розладів мікроциркуляції інфузійної терапії ізотонічними глюкозосольовими розчинами та синтетичними плазмозамінниками, одночасне застосування силарду при ГКК у дітей раннього віку дає змогу не лише зменшити тривалість інфузійної терапії, але й обмежити кількість розчинів, необхідних для відновлення сталості внутрішнього середовища, у середньому на 1/3. Варто наголосити на вагомості цього факту, оскільки в дітей раннього віку парентеральне уведення великої кількості рідини може спричинити гіпергідратацію та перевантаження малого кола кровообігу.

Позитивний вплив силарду на тривалість визначальних клінічних проявів ГКК забезпечується завдяки детоксикаційним властивостям препарату. Йдеться про блокування силардом всмоктування токсинів із просвіту травного каналу і зменшення індукуючого впливу ендотоксину *Kl. pneumoniae* на синтез простагландинів та циклічних нуклеотидів, що зумовлюють посилення екскреції води та електролітів ентероцитами [7]. Антидіарейний ефект силарду посилюється його гідрофільними властивостями [6].

Беручи до уваги детермінованість клінічних проявів ГКК функціональною спроможністю локальних механізмів імунного захисту, вплив силарду на перебіг хвороби вивчено за даними ди-

наміки показників вмісту в копрофільтратах імуноглобулінів місцевої дії, а саме димерного SIgA.

Дані динаміки вмісту SIgA в копрофільтратах у хворих на ГКК дітей із урахуванням методу лікування подано в таблиці 2.

Констатоване при надходженні до стаціонару – на висоті максимальної маніфестації клінічних проявів ГКК, статистично вірогідне, порівняно з показниками здорових дітей, підвищення вмісту SIgA в копрофільтратах віддзеркалює характерну для ГКІ ранню локальну імунну відповідь. За відсутності вірогідної різниці вихідних показників вмісту SIgA в копрофільтратах у пацієнтів груп зіставлення, результати наступних етапів досліджень щодо стану локальних механізмів імунного захисту істотно різняться. Так, на 4-5-й день лікування в дітей першої групи спостерігається подальше стрімке підвищення вмісту в копрофільтратах SIgA, статистично вірогідне порівняно з вихідними даними. Проте в ці терміни в пацієнтів другої групи середні показники вмісту SIgA в копрофільтратах вірогідно не відрізняються від вихідних. Лише на наступному етапі досліджень (8-10-й день лікування) у пацієнтів другої групи констатовано вірогідне, порівняно з вихідними даними, підвищення вмісту SIgA в копрофільтратах. У ці терміни в пацієнтів першої групи внаслідок неухильного подальшого посилення синтезу SIgA, вміст їх у копрофільтратах вірогідно вищий як порівняно з попереднім дослідженням, так і вихідними даними (табл. 2).

Підвищення вмісту SIgA в копрофільтратах свідчить про посилення синтезу плазматичними клітинами слизової оболонки кишок мономерних імуноглобулінів класу А та адекватну реакцію ентероцитів щодо продукції вільного секреторного компонента у відповідь на антигенне подразнення. Оскільки в осіб першої групи вірогідно менша тривалість основних клінічних проявів хвороби поєднується з більш раннім підвищенням вмісту SIgA в копрофільтратах, є підстави стверджувати, що силард, залучений до комплексного лікування, позитивно впливає не лише на клінічні прояви хвороби, але й стан локальних механізмів імунного захисту (табл. 1).

Висновки

1. У разі включення до комплексного лікування гострого кишкового клебсієльозу в дітей раннього віку дрібнодисперсного кремнійорганічного ентеросорбенту силарду вірогідно зменшується тривалість основних клінічних симптомів хвороби: розладів мікроциркуляції, підвищення температури тіла, клінічних проявів зневоднення, діарейного синдрому та наявності патологічних змін випорожнень.

2. Ефективність силарду в комплексному лікуванні гострого кишкового клебсієльозу підтверджується також параклінічно – формуванням оптимального варіанта реагування локальних механізмів імунного захисту на антигенне подразнення. Це віддзеркалюється вірогідним раннім та

стрімким підвищенням вмісту в копрофільтратах SIgA, що стійко утримується в динаміці хвороби, охоплюючи період ранньої реконвалесценції.

3. Для прогнозування перебігу гострого кишкового клебсієльозу в дітей раннього віку та оцінки ефективності силарду в комплексному лікуванні хвороби доцільне визначення в копрофільтратах вмісту імуноглобулінів місцевої дії.

Перспективи подальших досліджень. Удосконалення методів верифікації діагнозу поліетіологічних ГКІ у дітей раннього віку для розроблення диференційованих варіантів лікування та профілактики.

Література

1. Бойко О.В. Биологические свойства внутрибольничных штаммов *Klebsiella pneumoniae* / О.В. Бойко // Клини. и лаб. диагност. – 2006. – № 8. – С. 34-35.
2. Бондаренко В.М. Экспериментальная модель кишечного клебсиеллеза / В.М. Бондаренко, Н.И. Потатуркина-Нестерова, О.Я. Якушенко // ЖМЭИ. – 1998. – № 1. – С. 3-6.
3. Воюшин К.Е. Секретируемые белоксодержащие антигены *Klebsiella pneumoniae* в системе адаптивного иммунитета / К.Е. Воюшин, А.В. Тришин, Ф.В. Доненко // ЖМЭИ. – 2006. – № 1. – С. 51-56.
4. Красноголовец В.Н. Клебсиеллезные инфекции / В.Н. Красноголовец, Б.С. Кимселева. – М.: Медицина, 1996. – С. 256.
5. Люлько О.В. Ураження нирок при кишковій інфекції сальмонельозної та клебсієльозної етіології / О.В. Люлько, Л.Р. Шостакович-Корецька, С.О. Павлюк // Урологія. – 2000. – № 1. – С. 33-37.
6. Мороз В.М. Досягнення в розробці лікарських препаратів на основі високодисперсного кремнезему. 10 років з дня заснування спільної медико-біологічної лабораторії ВДМУ та ХІП НАН України / В.М. Мороз, О.О. Чуйко, О.О. Пентюк // Вісн. Вінниц. держ. мед. університету. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 1-3.
7. Мостюк А. Клініко-епідеміологічні та імунологічні особливості гострого кишкового клебсієльозу у дітей першого року життя / А. Мостюк, О. Прокопів, Ж. Залужна: матеріали наук.-практ. конференції, Одеса (2-3 жовтня). – Одеса: Латстар, 2001. – С. 87-88.
8. Рикало Н.А. Особливості перебігу та лікування сальмонельозу та клебсієльозу у дітей в залежності від характеру мікрофлори біотопів: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук. – Київ, 2006. – 20 с.
9. Січкоріз О.Є. Діареї у дітей раннього віку, спричинені Rotavirus та *Klebsiella* / О.Є. Січкоріз, Ю.С. Коржинський, Н.В. Бранець // Прак. мед. – 2007. – Т. XIII, № 2. – С. 134-140.
10. Тришин А.В. Протеазная активность *Klebsiella pneumoniae* различной вирулентности / А.В. Тришин, М.Ю. Жданович, Л.В. Савватеева // ЖМЭИ. – 2004. – № 4. – С. 7-11.
11. Risk factors for colonization and infection in a hospital outbreak caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to expanded-spectrum cephalosporins / M. Cartelle, M. del Mar Tomas, S. Pertega [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – P. 4242.
12. Recent trend of necrotizing fasciitis in Taiwan: focus on monomicrobial *Klebsiella pneumoniae* necrotizing fasciitis / N.C. Cheng, Y.C. Yu, H.C. Tai [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2012. – P. 55-930.
13. Mycotic aneurysm caused by hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* serotype K54 with sequence type 29: an emerging threat / Y.C. Chuang, M.F. Lee, W.L. Yu // Infection. – 2013. – Vol. 41. – P. 1041.

14. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli / Gaynes R., J.R. Edwards // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41. – 848 p.
15. Crum N.F. Pyogenic liver abscess with a focus on Klebsiella pneumoniae as a primary pathogen: an emerging disease with unique clinical characteristics E.R. Lederman / N.F. Crum // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – 322 p.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛОКАЛЬНАЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ КЛЕБСИЕЛЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

А.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Г.Н. Кармазіна

Резюме. Изучено клиническую эффективность применения мелкодисперстного кремнийорганического энтеросорбента силларда при острых кишечных инфекциях клебсиеллезной этиологии у детей раннего возраста и влияние препарата на функциональное состояние локальных механизмов иммунологической защиты. Установлено, что при включении силларда в комплексное лечение острого кишечного клебсиеллеза статистически достоверно уменьшается длительность основных клинических проявлений болезни: нарушений микроциркуляции, повышения температуры тела, диарейного синдрома, обезвоживания и наличия патологических изменений испражнений. При применении силларда наблюдается созвучие положительной динамики клинической симптоматики острого кишечного клебсиеллеза с более ранним и стойким повышением содержания в копрофильтратах иммуноглобулинов местного действия.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, дети раннего возраста, клебсиеллез, диагностика, лечение, энтеросорбция.

CLINICAL AND LOCAL IMMUNOMODULATING EFFICIENCY OF SILICON-ORGANIC ENTEROSORBENTS IN ACUTE INTESTINAL INFECTIONS OF KLEBSIELLEA AETIOLOGY IN YOUNG CHILDREN

O.V. Prokopiv, A.I. Mostiuk, G.N. Karmazina

Abstract. Clinical efficiency of fine silicon-organic enterosorbent administration in acute intestinal infection of Klebsiella aetiology in young children and influence of this medication on local immune mechanisms functioning have been studied. It is revealed that the duration of major clinical disease manifestations (microcirculation disturbances, fever, diarrhoea syndrome, dehydration and abnormal changes in defecation) is considerably reduced following complex treatment of acute intestinal klebsiellosis including Sillard administration. It is found that Sillard administration resulted in both positive dynamics of clinical symptoms in acute intestinal klebsiellosis and earlier and stable increase of local immunoglobulins in coprofiltrates.

Key words: acute intestinal infections, young children, diagnostics, klebsiellosis, treatment, enterosorption.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 3 (71). – P. 123-127

Надійшла до редакції 28.03.2014 року