

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2003. – 604 с.
6. Липковська І.В. Клініко-патогенетичні аспекти токсоплазмозу / І.В. Липковська // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 4. – С. 61-65.
7. Липковська І.В. Трактання діагнозу «Токсоплазмоз» і обґрунтування системного підходу до лікування хворих / І.В. Липковська // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 3. – С. 56-59.
8. Казанцев А.П. Токсоплазмоз / А.П. Казанцев. – Л.: Медицина, 1990. – 170 с.
9. Клиника, диагностика и лечение токсоплазмоза: метод. реком. / [В.Н. Никифоров, В.В. Мороз и др.] – Л.: Медицина, 1981. – 27 с.
10. Меркулова Г.П. Хронический рассеянный энцефаломиелит токсоплазмозной этиологии: дис. ... канд. мед. наук / Г.П. Меркулова. – Х., 1974. – 196 с.
11. Шпак Н.И. Токсоплазмоз глаза / Н.И. Шпак. – М.: Медицина, 1978. – 176 с.
12. Некоторые клинико-неврологические проявления хронического приобретенного токсоплазмоза / Е.И. Бодня, В.Г. Марченко, Л.А. Кадырова, И.Б. Нестеренко // Укр. вісн. психоневрології. – 2002. – № 1. – С. 27.
13. Иммуномодуляция токсоплазмином в лечении хронического токсоплазмоза / Ю.В. Лобзин, Н.А. Калинина, В.В. Васильев, К.А. Сысоев // Мед. иммунология. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 299-304.
14. Jung A.C. Diagnosing HIV-Related Disease / A.C. Jung, D.S. Paauw // J. Gen. Intern. Med. – 1998. – Vol. 13. – P. 131-136.
15. Набатова А.Г. Церебральный токсоплазмоз у молодой женщины без ВИЧ-инфекции или иного иммунодефицита / А.Г. Набатова, С.М. Панкратов, М.С. Набатов // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 10. – С. 64-65.
16. Недзьведь М.К. Морфологическая диагностика церебрального токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц / М.К. Недзьведь, Л.Н. Грищенко // Мед. журн.: науч.-практ. рецензируемый журнал. – 2009. – № 2. – С. 81-84.
17. Pradhan S. Toxoplasma meningoencephalitis in HIV-seronegative patients: clinical patterns, imaging features and treatment outcome / S. Pradhan, R. Yadav, V.N. Mishra // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2007. – Vol. 101, N 1. – P. 25-33.
18. Diffuse toxoplasmic encephalitis in a non-immunosuppressed patient / [J. Lescop, L. Brinquin, H. Schill et al.] // J. Radiol. – 1995. – Vol. 76, N 1. – P. 21-24.
19. Toxoplasmic meningoencephalitis in an immunocompetent host / [R.M. Kaushik, S.K. Mahajan, A. Sharma et al.] // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2005. – Vol. 99, N 11. – P. 874-878.

### CEREBRAL TOXOPLASMOSIS IN IMMUNOCOMPETENT PERSONS

T.I. Aleksanyan, A.M. Zadorozhny, O.M. Zinchuk, O.O. Zubach, A.Ya. Orfin, Yu.A. Chudina

**SUMMARY.** We analyzed the medical records of two patients with cerebral toxoplasmosis. The abovementioned cases of cerebral toxoplasmosis in immunocompetent patients show the relevance of this invasion not only in HIV-infected persons. This needs to be considered during the diagnostic search.

**Key words:** cerebral toxoplasmosis, encephalitis, immunity, clindamycin, opportunistic infections.

Отримано 26.12.2013 р.

© Колектив авторів, 2014  
УДК 616.98:579.842.14-08

**О.В. Усачова, Т.М. Пахольчук, Є.А. Сіліна, Т.Б. Матвеева, В.В. Печугіна, А.В. Чаяло, О.В. Шульга**

## СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ У ДІТЕЙ

Запорізький державний медичний університет, Запорізька обласна клінічна інфекційна лікарня

*На базі динамічного клініко-лабораторного спостереження за 49 дітьми різних вікових груп, хворих на сальмонельоз, показана ефективність пробіотичного препарату на основі *B. subtilis*.*

**Ключові слова:** сальмонельоз, діти, лікування, *B. subtilis*.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної світової медицини [1-8]. У загальносвітовому масштабі кишкові інфекції різної етіології займають друге місце в структурі захворюваності після захворювань серцево-судинної системи. За даними ВООЗ, у світі протягом останніх

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

10 років щорічно реєструється біля 1,5 млрд випадків діареї. Ці захворювання займають третє місце за частотою причин смертності в групі дітей віком до 5 років. Щорічно від ГКІ у світі помирає до 1 млн дітей [3, 4, 6, 8, 9].

Рівень захворюваності на ГКІ дітей різних вікових груп в Україні і Запорізькій області зокрема в 2,5-3 рази вищий, ніж дорослих [3, 9-11]. В останні роки в Запорізькій області серед інвазивних діарей переважає сальмонельоз. Сальмонельоз належить до тяжких інвазивних діарей з вираженим і тривалим інтоксикаційним й діарейним синдромом. Особливістю перебігу сальмонельозу є часте формування реконвалесцентного бактеріоносійства [2, 5, 10, 12], в основі якого лежать швидке набуття та поширення між різними штамми сальмонел резистентності до антибактерійних препаратів. Причинами цього є декілька факторів, серед яких і широке використання антибіотиків у тваринництві в якості харчових добавок, й необґрунтоване призначення антибіотиків для лікування як ГКІ, так й інших інфекційних захворювань у дітей. Слід зауважити, що імунна відповідь є потужним захисним фактором, який обмежує розвиток ГКІ, але сальмонели в ході еволюції набули властивостей не лише уникати дії імунної системи, але й використовувати її для проникнення до різних органів людини. Ця особливість сальмонел полягає в тому, що вони використовують поглинальні здатності макрофагів Пейєрових бляшок для того, щоб потрапити до підслизового шару стінки кишечника. Сальмонели після фагоцитуювання здатні пригнічувати процеси внутрішньоклітинного перетравлення, спричиняючи незавершений фагоцитоз. Перебуваючи у фагоцитах, вони захищені від впливу інших захисних факторів організму [2, 3, 11, 13].

Перспективним напрямком удосконалення терапії при сальмонельозі є використання препаратів, що містять бактерії роду *Bacillus* (*Bacillus subtilis*). Аеробні спороутворюючі бактерії роду *Bacillus* є одним з важливих компонентів екзогенної мікрофлори. Серед різних представників екзогенної мікрофлори бацили характеризуються рядом переваг: ці бактерії (зокрема *B. anthracis* і *B. cereus*), як правило, є нешкідливими для макроорганізму; серед них є штами, антагоністична активність яких більш виражена і проявляється до ширшого спектру патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів; бацили характеризуються високою ферментативною активністю. Спороутворюючі аеробні бактерії відомі як продуценти антибіотичних речовин. Кількість антибіотиків, які утворюються цими мікроорганізмами,

наближається до 200 [4, 11, 13, 14]. Протимікробна активність аеробних спороутворюючих бактерії роду *Bacillus* може бути також обумовлена літичними ферментами, які вони синтезують. Так, повідомляють про продукцію ензимів, ефективно лізуючих грамнегативні бактерії [3, 12]. Характерною для бацил є висока протеолітична активність [12]. З культуральної рідини *B. subtilis* виділили протеолітичний фермент, що здатен стимулювати регенераційні процеси [12]. Бацили мають суттєвий вплив на імунологічну реактивність макроорганізму [2]. Fiorini [2, 12] встановив, що пероральне введення спор *B. subtilis* підвищує активність секреторних IgA.

Таким чином, підсумовуючи дані про властивості бактерій роду *Bacillus*, можна констатувати, що за деякими показниками (спектр антагоністичної, ферментативної активності, імуномодулюючі властивості) аеробні спороутворюючі бактерії значно перевищують усі інші мікроорганізми-пробіотики. Лікувальну дію препаратів, що містять *B. subtilis*, визначають живі бактерії, які мають високу антагоністичну активність щодо патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і сприяють нормалізації якісного й кількісного складу кишкової мікрофлори, а також здатні підсилювати місцеву імунну відповідь.

Метою дослідження була оцінка клініко-лабораторної ефективності еубіотичного препарату, що містить *B. subtilis*, у комплексній терапії сальмонельозу у дітей.

### Пацієнти і методи

У дослідженні взяли участь 49 пацієнтів віком від 6 міс. до 7 років, які перебували на лікуванні в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Запоріжжя (головний лікар Шинкаренко В.Л.) з приводу сальмонельозу. Групу хворих від 5 міс. до 2 років склали 29 дітей, 2-4 років – 16, 5-7 років – 4 хворих. Хлопчиків було 26, дівчаток – 23. Більшість дітей поступили на лікування у перші 1-2 доби захворювання (46 пацієнтів). За тяжкістю захворювання переважала середньотяжка форма (47 хворих) і тільки у 2 дітей мав місце тяжкий перебіг. Діагноз сальмонельоз був встановлений на підставі епідеміологічних даних та типових клінічних проявів і підтверджений бактеріологічно. При бактеріологічному дослідженні фекалій домінуючим штамом була *Salmonella blegdam* (25). *S. typhimurium* виділена у 6 пацієнтів, *S. virchow* – у 6, *S. infantis* – у 5, *S. spiralis* – у 2, *Salmonella* групи C-2 – у 5 пацієнтів.

Крім загально-клінічних методів обстеження включало проведення лабораторних та інструментальних досліджень: клінічний і біохімічний аналізи крові (визначення рівня креатиніну, сечовини, білірубину, АлАТ, глюкози,

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

натрію, калію), загальний аналіз сечі, аналізи калу (копроцитограма, бактеріологічні дослідження калу, протеолітична активність), УЗД органів черевної порожнини.

Усім хворим було призначено дієту, регідратаційну (залежно від ступеня зневоднення) та антибактерійну терапію. Добір антибактерійного засобу, методу і об'єму регідратації проводився згідно Протоколу лікування кишкових інфекцій у дітей залежно від тяжкості перебігу хвороби та стану дитини [9].

Всі пацієнти випадковим методом були розподілені на дві групи, репрезентативні за віком, статтю та тяжкістю перебігу захворювання. До комплексної терапії 20 пацієнтів основної групи було включено пробіотичний препарат на основі *B. subtilis*, а 29 хворим, які увійшли до контрольної групи, цей препарат не призначався. Препарат, що містить *B. subtilis*, хворі починали отримувати з 3-го дня лікування після підтвердження діагнозу сальмонельоз. Препарат призначали згідно інструкції: дітям до 1 року життя по 1 дозі на добу в 2 прийоми; віком понад 1 рік – по 1 дозі 2 рази на добу за 30-40 хвилин до прийому їжі. Тривалість терапії становила 5-10 днів.

Ефективність терапії із використанням *B. subtilis* оцінювали за результатами динамічного клініко-лабораторного загальноклінічного обстеження. Крім того, фекалії дітей груп спостереження на 3-ю добу після курсу антибактерійної терапії повторно були обстежені бактеріологічно на наявність сальмонел і титру УПФ.

Статистична обробка отриманих результатів виконана методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, із застосуванням критеріїв Ст'юдента та Фішера.

### Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів первинного клініко-лабораторного обстеження та анамнестичних даних продемонстрував, що діти груп спостереження надходили до стаціонару переважно на 1-2-й день захворювання, мали гострий його початок, переважно середню тяжкість перебігу. Захворювання починалося гостро і розвивалося бурхливо з підвищення температури тіла до 39,2-40 °С – у 38, до 38,2-38,7 °С – у 11 хворих, інтоксикаційного синдрому, діареї та повторної блювоти. Синдром інтоксикації, що переважав у хворих, також характеризувався погіршенням самопочуття, настрою, млявістю, головним болем, відмовою від їжі та пиття, вираженою слабкістю, блідістю шкіри, появою «мармурового» малюнку шкіри, приглушенням серцевих тонів, систолічним шумом на верхівці серця. У 34 дітей тривалість інтоксикації не перевищувала 5 днів. У 15 хворих інтоксикаційний синдром утримувався понад 6 діб.

Диспепсичні прояви мали місце у всіх хворих з першого дня хвороби: біль у животі, гуркотіння, рідкі випорожнення з домішками слизу та зелені. Діарейний синдром помірно був виражений у 31 дитини (5-10 разів за добу), а у 6 – був тяжким (кратність випорожнень сягала більше 10 разів на добу) та тривалим – 7-12 днів у 12 хворих.

Діарея та блювота зумовили зневоднення організму у всіх хворих і у 39 було встановлено I ступінь ексикозу, у 10 – II, що потребувало проведення активної парентеральної регідратаційної терапії.

В гострому періоді хвороби у дітей груп спостереження зміни гемограми частіше відповідали проявам гемоконцентрації: збільшення кількості еритроцитів, гемоглобіну. Лейкоцитоз (до  $17 \times 10^9/\text{л}$  – у 33 хворих) з нейтрофіліозом із зсувом лейкоформули вліво спостерігався у всіх хворих та супроводжувався прискоренням ШОЕ у 41 пацієнта. За даними біохімічного дослідження крові у 7 пацієнтів в період розпалу захворювання було зареєстровано підвищення активності АлАТ на фоні нормобілірубінемії. При цьому, у 4 пацієнтів АлАТ була підвищена в 1,5 разу, у 3 – в 2 рази. Слід відмітити, що цитолітичний синдром у більшості хворих був короткочасним: реєструвався на висоті інтоксикації і в період реконвалесценції нормалізація рівня АлАТ зареєстрована у всіх пацієнтів.

У перші дні захворювання для копроцитограм усіх хворих були характерні ознаки запального процесу: рідкі випорожнення, багато слизу, неперетравлена клітковина, бактерії (+++), при мікроскопії – лейкоцитів 6-10 у полі зору, еритроцитів – 1-2 у полі зору. В той же час на 5-7-у добу у фекаліях виявлялися зерна крохмалю, перетравлена клітковина, нейтральний жир, які тривало утримувались, а кількість лейкоцитів і еритроцитів при мікроскопії не перевищувала 0-1 у полі зору.

В подальшому було проведено порівняння частоти реєстрації та тяжкості клініко-лабораторних проявів у динаміці сальмонельозу у дітей, які в комплексі терапії отримували препарат з вмістом *B. subtilis*, і таких, яким відповідна додаткова терапія не проводилася.

Як видно з даних таблиці 1, додаткове введення до терапії пробіотичного препарату на основі *B. subtilis* позитивно вплинуло на динаміку, перш за все, диспепсичного синдрому. Так, у дітей основної групи швидше припинялася діарея (на  $(3,33 \pm 1,00)$  добу проти  $(6,66 \pm 1,55)$  діб відповідно;  $p < 0,05$ ) і у 5 – характер стула нормалізувався до 3-ої доби, а ще у 8 – до 5-ої доби лікування. На 3-й день від початку лікування вже не відзначався біль у животі у 18 хворих і

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

був помірним лише у 2, а на 5-й день на біль у животі не скаржився жоден пацієнт.

Таблиця 1

Динаміка клінічних показників у дітей, хворих на сальмонельоз, залежно від додаткового призначення пробіотику на основі *B. subtilis* у комплексі лікування

Характеристика симптому	Основна група (n=20)	Контрольна група (n=29)	p
Підвищення температури тіла			
Максимальні значення (°C)	39,40±0,21	38,70±0,20	0,49
День максимального підвищення (доба)	2,25±1,30	2,28±1,80	0,52
Тривалість лихоманки (діб)	2,42±0,72	3,50±2,13	0,48
Діарейний синдром			
Максимально разів на добу (n)	6,22±3,10	6,00±2,11	0,92
День максимальної діареї (доба)	2,54±1,24	3,86±1,12	0,52
Тривалість діарейного синдрому (діб)	3,33±1,0*	6,66±1,55	0,03
Біль у животі			
Тривалість больового синдрому (діб)	2,41±1,03	4,70±1,62	0,07
Блювота			
Частота реєстрації (n, %)	2 (5 %)*	10 (100 %)	0,02
Ексікоз			
Ступінь зневоднення	1,5±0,5	2,3±0,8	0,62
Регідраційна терапія			
Проведення інфузійної регідрації (n, %)	8 (40 %)*	18 (62 %)	0,04
Тривалість (діб)	3,18±0,81*	6,35±1,51	0,03
Зміни гемограми			
Тривалість (діб)	4,40±2,21	6,30±3,12	0,86
Зміни копроцитограми			
Тривалість (діб)	6,10±3,12	8,80±4,13	0,92

Примітка. \* – p<0,05 відносно контрольної групи.

Також на тлі додаткового введення до лікування препарату з вмістом *B. subtilis* у хворих рідше реєструвалася блювота (у 2 з 20, при тому, що в контролі мала місце у всіх; p<0,05).

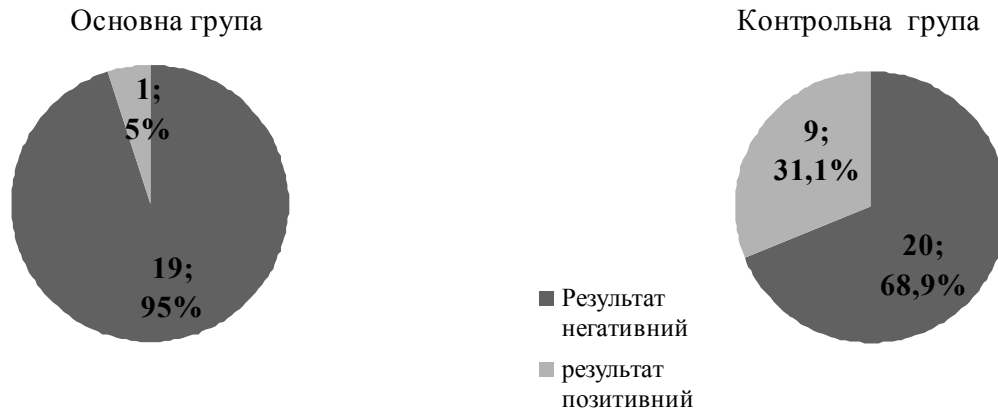
За рахунок меншої виразності та тривалості диспепсичного синдрому у пацієнтів основної групи прояви зневоднення були легшими. Отже, менша їх кількість потребувала проведення парентеральної регідраційної терапії (40 проти 62 % у контролі; p<0,05), і у більшості вже в перші дні лікування нормалізувався водно-електролітний баланс. Це давало змогу раніше (вже після першої-другої доби лікування) припинити внутрішньовенне введення рідини і перейти на більш фізіологічну оральну регідрацію.

Групи порівняння відрізнялися і за результатами контрольних бактеріологічних досліджень фекалій

(мал. 1), які були проведені на 3-тю добу від припинення антибактерійної терапії, – додаткове призначення пробіотичного препарату на основі *B. subtilis* призводило до елімінації сальмонел в 95 % випадків, тоді як у контролі цей показник склав лише 68,9 % (p<0,05).

Все наведене вище відбилось на термінах виписування хворих з відділення, яке проводилося за клініко-лабораторними показниками. Діти основної групи в середньому були виписані на (8,0±2,2) день лікування, тоді як контрольної – на (11,3±2,2), тобто на 3,3 доби пізніше (p>0,05). Важливим є й те, що в жодного пацієнта основної групи призначення препарату на основі *B. subtilis* не супроводжувалося небажаними наслідками.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Результати контрольного бактеріологічного обстеження кала на сальмонели.

Таким чином, аналіз отриманих результатів показав, що завдяки своїм біологічним властивостям пробіотичний препарат з вмістом живих бактерій *B. subtilis* при використанні його в комплексній терапії сальмонельозу у дітей підвищував ефективність лікування як через прискорення клінічного одужання, так і зменшення частоти формування бактеріоносійства.

### Література

1. Аналіз стану дитячої інфекційної служби в Україні за 2007 р.: Повідомлення МОЗ України №4.25 – 372 від 24.06.04 р.
2. Голубев А.О. Особенности иммунного статуса у детей с постинфекционным бактериовыделением сальмонелл / А.О. Голубев, Л.Н. Милютина // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 28-32.
3. Гострі кишкові інфекції у дітей: Навчально-методичний посібник для лікарів-інтернів / за ред. Крамарева С.О. – К.: Червона Рута-Турс, 2007. – 132 с.
4. Крамарев С.О. Сучасні погляди на лікування гострих кишкових інфекцій у дітей / С.О. Крамарев // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5. – С. 50-53.
5. Эпидемиологический анализ кишечных инфекций у детей первых 2 лет жизни / [В.Н. Тарасов, О.В. Балашина, С.М. Звездин и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 6. – С.48-49.
6. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition for Pediatric Infection Diseases. Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe / A. Guarino, F. Albano, S. Ashkenazi, D. Gendrel // JPGH. – 2008. – Vol. 46. – P. 81-184.
7. Simultaneous detection of gastrointestinal pathogens with a multiplex Luminex-based molecular assay in stool samples from diarrhoeic patients / [C. Mengelle, J.M. Mansuy, M.F. Prere et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2013. – Apr 29. – doi: 10.
8. Community-acquired infectious diarrhoea in children under 5 years of age in Dakar, Senegal / [J.M. Sire, B. Garin, L. Chartier et al.] // Paediatr. Int. Child Health. – 2013. – Vol. 33, N 3. – P. 139-144.

9. Крамарев С.А. Лечение острых кишечных инфекций у детей / С.А Крамарев // Здоровье ребёнка. – 2013. – № 3. – С. 26-29.

10. Незгода І.І. Гострі кишкові інфекції – актуальна проблема сьогодення / І.І. Незгода, О.В. Бондарюк // Здоров'я України. – 2007. – № 13-14. – С. 58.

11. Чернишова Л.І. Гострі кишкові інфекції у дітей: навчальний посібник / Л.І. Чернишова, Д.В. Самарін, С.О. Крамарів. – К.: Червона Рута-Турс, 2007. – 164 с.

12. Пробиотик Субалин – принципіально новий підхід к лечению бактериальных и вирусных инфекций / [И.Б. Сорокулова, С.Л. Рыбалко, А.А. Руденко и др.] – К., 2013. – 36 с.

13. Use of marination for controlling *Salmonella enterica* and *Listeria monocytogenes* in raw beef / J. Rhoades, C. Kargiotou, E. Katsanidis, K.P. Koutsoumanis // Food Microbiol. – 2013. – Vol. 36, N 2. – P. 248-253.

14. Antimicrobial resistance and virulence profiles of salmonella isolated from butcher shops in Minas Gerais, Brazil / [M.V. Cossi, R.C. Burin, D.A. Lopes et al.] // J. Food Prot. – 2013. – Vol. 76, N 9. – P. 1633-1637.

### MODERN FEATURES OF PATHOGENIC THERAPY SALMONELLOSIS IN CHILDREN

O.V. Usachova, T.M. Pakholchuk, Ye.A. Silina, T.B. Matveyeva, V.V. Pechuhina, A.V. Chayalo, O.V. Shulha

**SUMMARY.** The article shows the effectiveness of probiotic with *B.Subtilis* based on a dynamic clinical and laboratory observations in 49 patients with salmonellosis children of different age groups.

**Key words:** salmonella, children, treatment, *B. subtilis*.

Отримано 24.12.2013 р.