

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА САЛЬМОНЕЛЬОЗ З ТЯЖКИМ ТА СЕРЕДНЬОТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ

О.В. Мельник

Київська медична академія післядипломної освіти

Резюме. Оцінено ефективність ципрофлоксацину в комплексному лікуванні хворих з тяжким та середньотяжким перебігом гастроінтестинальної форми сальмонельозу. Встановлено, що застосування ципрофлоксацину прискорює терміни клінічного одужання, знижує частоту бактеріовиділення, добре переноситься хворими, дозволяє запобігти розвитку ускладнень і скоротити тривалість хвороби. Визначено чутливість виділених штамів сальмонел до антибактеріальних препаратів широкого спектра дії. Найактивнішими до збудників захворювань є препарати групи фторхінолонів, зокрема ципрофлоксацин.

Ключові слова: сальмонельоз, резистентність, ципрофлоксацин, фуразолідон, ефективність.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОМ С ТЯЖЕЛЫМ И СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ

Е.В. Мельник

Резюме. Оценена эффективность ципрофлоксацина в комплексном лечении больных с тяжелым и среднетяжелым течением гастроинтестинальной формы сальмонеллеза. Установлено, что применение ципрофлоксацина ускоряет сроки клинического выздоровления, снижает частоту бактериовыделения, хорошо переносится больными, предотвращает развитие осложнений и сокращает длительность болезни. Определена чувствительность выделенных штаммов сальмонелл к антибактериальным препаратам широкого спектра действия. Наиболее активными в отношении возбудителей болезни являются препараты группы фторхинолонов, в частности ципрофлоксацин.

Ключевые слова: сальмонеллез, резистентность, ципрофлоксацин, фуразолидон, эффективность.

EFFICACY OF CIPROFLOXACIN IN COMPLEX TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH SEVERE AND MIDDLE HEAVINESS SALMONELLOSIS

O.V. Melnyk

Summary. Efficacy of ciprofloxacin in complex treatment of patients with severe and middle heaviness salmonellosis, in particular with gastrointestinal-shaped, was estimated. We established that using of ciprofloxacin accelerate terms of clinical recovery, reduce frequency of bacterial abjection, well tolerate by patients, prevent evolution of complicates and shorten duration of illness. Sensitiveness of diagnosed specimens of salmonella to broad-spectrum antibiotics was specified. More active, with respect to pathogen, are preparations from the group of fluoroquinolons, in particular ciprofloxacin.

Key words: salmonellosis, resistance, ciprofloxacin, furazolidon, efficacy.

Адреса для листування:

Мельник Олена Вікторівна

04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9

Київська медична академія післядипломної освіти

ім. П.Л. Шупика МОЗ України,

кафедра інфекційних хвороб

ВСТУП

Захворюваність на сальмонельоз в Україні залишається високою. Так, тільки у 1998 р. було зареєстровано 66 спалахів сальмонельозу в 23 регіонах країни, а загальна кількість випадків захворювань становила 22,2 на 100 тис. населення на рік [5, 10].

Вирішення проблеми сальмонельозу в цілому є складним завданням, що пов'язано з поліетіологічністю збудників, наявністю великої кількості джерел інфекції в природі, шляхів і факторів передачі сальмонел, різноманітністю клінічних форм, відсутністю специфічної профілактики

захворювань, збільшенням кількості антибіотико-резистентних штамів [1, 4, 7]. У нашій країні виділено понад 500 сероварів сальмонел, серед яких збудниками захворювань частіше є *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. derby*, *S. java*, *S. london*, *S. anatum*, *S. heidelberg*, *S. newport* та ін. [4–6]. В більшості випадків сальмонельоз перебігає у гастроінтестинальній формі, проте патогенетичні особливості захворювання, які обумовлені розвитком бактеріємії, можуть призвести до генералізації інфекційного процесу з утворенням осередків у будь-якому органі.

В останні роки досягнуто значних успіхів в лікуванні хворих на сальмонельоз та інші гострі

кишкові інфекції (ГКІ). Особливого розвитку набула патогенетична терапія, яка складає основу комплексного лікування і спрямована на регідратацію, дезінтоксикацію, відновлення функцій органів та систем, нормалізацію процесів травлення, корекцію мікробіоценозу, репарацію слизової оболонки кишечника, стимуляцію імунітету, профілактику ускладнень. Втім в етіотропному лікуванні залишається чимало невирішених питань, що зумовлено високою резистентністю штамів збудників до більшості антибактеріальних засобів, побічною дією препаратів, низькою терапевтичною ефективністю останніх.

За даними досліджень І.І. Незгоди [7], виявлена 100% резистентність *S. typhimurium*, виділених у хворих, до ампіциліну і тетрацикліну. Визначена значна кількість штамів *S. typhimurium* і *S. enteritidis*, стійких до лінкоміцину, — відповідно 92 і 93,6%, цефалотину — 98 і 98%, хлорамфеніколу — 98 і 84% та гентаміцину — 78 і 74%. Така сама тенденція щодо чутливості виявлена в дослідженнях, проведених Л.І. Чернишовою і співавторами, в яких чутливість сальмонел до ампіциліну, гентаміцину, хлорамфеніколу становила 12,5, 16,7, 46,6% штамів відповідно [9]. Практично всі виділені штами сальмонел були чутливими до фторхінолонів: норфлуксацину, ципрофлоксацину, пефлоксацину [4, 7, 9, 11].

В більшості випадків під час проведення етіотропного лікування хворих на сальмонельоз не враховують дані антибіотикограми, а вибір препарату здебільшого зумовлений традиційністю підходу до лікування та наявністю препарату у відділенні. При цьому нерідко використовують антибактеріальні засоби, до яких резистентна переважна більшість виділених штамів збудників, що в свою чергу стає однією з причин зниження ефективності лікування. Визначення антибіотикорезистентності збудників має за мету не тільки корекцію індивідуальної терапії, яку проводять хворому, але й розроблення стратегії хіміотерапії у відділенні, клініці і навіть в окремому регіоні [1–3].

Результати багаторічних досліджень і клінічний досвід дозволили сформулювати принципи етіотропної терапії хворих на ГКІ, згідно з якими антибактеріальні препарати доцільно застосовувати у дорослих хворих з генералізованими формами інфекції, при тяжкому і середньотяжкому перебігу гастроінтестинальних форм хвороби з вираженими ознаками коліту, при інфекційно-токсичному шоку, загостренні хронічної супутньої патології, а також у хворих з імунodefіцитами [1, 4, 6]. Вважається доцільним застосування препаратів, до яких чутливі не менше ніж 80–90% штамів мікроорганізмів, що циркулюють на даній території.

Отже, враховуючи високу захворюваність на сальмонельоз, підвищення резистентності збудників до більшості антибактеріальних препаратів, їх недостатню активність, дослідження ефективності нових етіотропних препаратів у комплекс-

ному лікуванні пацієнтів даної групи залишається актуальним. У цьому відношенні викликають інтерес препарати групи фторхінолонів.

Метою дослідження було вивчення терапевтичної ефективності ципрофлоксацину в комплексному лікуванні хворих з тяжким та середньотяжким перебігом гастроінтестинальної форми сальмонельозу, а також визначення чутливості сальмонел до найбільш поширених антибактеріальних препаратів.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні брали участь 52 хворих із середньотяжким і тяжким перебігом гастроінтестинальної форми сальмонельозу, які перебували на лікуванні в інфекційному відділенні МКЛ №4. Серед обстежених було 28 чоловіків і 24 жінки віком від 17 до 59 років.

Виразеність клінічних проявів сальмонельозу (загальний стан пацієнтів, синдроми інтоксикації, гастроентероколіту, дегідратації) оцінювали на початку і щоденно в динаміці лікування. Враховували показники загального та біохімічного аналізів крові, аналізу сечі. Виконували копрограму, ректороманоскопію. Для виявлення супутньої патології проводили ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, фіброгастроскопію. Діагнози захворювань встановлювали на підставі даних епідеміологічного анамнезу, клінічної картини з підтвердженням діагнозу за результатами бактеріологічних і серологічних досліджень.

Бактеріологічне дослідження випорожнень проводили шляхом посіву на щільні поживні середовища (Плоскірева, Ендо) до призначення етіотропних препаратів, під час лікування та через 2 дні після закінчення курсу етіотропної терапії з метою контролю ерадикації збудника. Із серологічних методів застосовували реакцію непрямой гемаглютинації (РНГА) із сальмонельозними діагностикумами. Діагностичними вважали титри антитіл 1:160 і вище при одноразовому дослідженні, а також їх підвищення в 4 рази і більше в парних сироватках, взятих на 5–7-й та на 10–17-й день від початку захворювання [1, 4, 8]. Визначення чутливості виділених штамів сальмонел до антибактеріальних препаратів здійснювали методом дифузії в агарі із застосуванням стандартних дисків.

Хворим проводили загальноприйнятую патогенетичну терапію з урахуванням вираженості основного клінічного синдрому та характеру супутньої патології. З метою відновлення водно-електролітного балансу, нормалізації кислотно-лужного стану, корекції гемодинамічних порушень і дезінтоксикації використовували кристалічні розчини для перорального застосування та парентерального введення. З орально-регідратційних засобів застосовували регідрон, глюкосолан, гастроліт, супер-ОРЗ, з препаратів для внутрішньовенного введення — квартасоль, три-соль, ацесоль та інші полііонні розчини останніх

покоління. Також призначали ентеросорбенти, полізими, пробіотики, спазмолітики.

З метою визначення ефективності етіотропної терапії хворі були розподілені на дві групи. До 1-ї включені 27 пацієнтів, яким призначали ципрофлоксацин (Цифран виробництва «Ranbaxy», Індія) в дозі 250 мг двічі на добу протягом 5 днів, до 2-ї — 25 пацієнтів, в лікуванні яких використовували фуразолідон (Фуразолідон, «Борщагівський ХФЗ», Україна) по 0,1 г 4 рази на добу тривалістю 5 днів. Обидві групи достовірно не відрізнялися між собою за віком ($35,7 \pm 2,3$ року — 1-ша група, $33,6 \pm 2,5$ — 2-га) і статтю (осіб жіночої та чоловічої статі у 1-й групі було відповідно 40,7 і 59,3%, у 2-й — 52,0 і 48,0%). Тяжкий перебіг сальмонельозу виявлено у $33,3 \pm 9,1\%$ обстежуваних 1-ї групи і у $28,0 \pm 8,9\%$ — 2-ї, у решти захворювання було середньої тяжкості ($p > 0,05$).

Критеріями ефективності антибактеріального лікування хворих були: динаміка регресії ознак синдрому інтоксикації (нормалізація температури тіла, зникнення загальної слабкості, головного болю), гастроентероколіту (усунення болю в животі, нудоти, блювання, нормалізація випорожнень), ерадикація сальмонел.

Клінічно ефективним препарат вважали, якщо повністю зникали або значно зменшувались прояви хвороби. Переносимість ципрофлоксацину та фуразолідону оцінювали за результатами об'єктивного обстеження, змінами лабораторних показників з урахуванням частоти, характеру та ступеня вираженості побічних ефектів.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами бактеріологічного і серологічного дослідження у 23 (85,2%) пацієнтів 1-ї групи і у 20 (80,0%) — 2-ї збудниками захворювання були *S. enteritidis*, у 2 (7,4%) і у 4 (16,0%) хворих відповідних груп — *S. typhimurium*, у 2 (7,4%) хворих 1-ї групи — *S. java* і в 1 (4,0%) пацієнта 2-ї групи — *S. london*. Було проведено аналіз чутливості 22 штамів *S. enteritidis* до найбільш застосовуваних антибактеріальних препаратів (табл. 1)

Таблиця 1
Чутливість штамів *S. enteritidis* до антибактеріальних препаратів, %

Препарат	Чутливі	Помірно-резистентні	Резистентні
Хлорамфенікол	31,8	4,5	63,7
Тетрациклін	9,1	0	90,9
Ампіцилін	22,7	9,1	68,2
Фуразолідон	40,9	13,6	45,5
Ципрофлоксацин	95,5	0	4,5
Норфлоксацин	86,4	9,1	4,5

Дані проведених досліджень свідчать, що сальмонели були найбільш чутливими до антибактеріальних препаратів групи фторхінолонів — ципрофлоксацину і норфлоксацину. До препаратів інших груп (тетрацикліну, ампіциліну, хлорамфеніколу та фуразолідону) спостерігалась висока резистентність збудників.

Більшість пацієнтів поступали в стаціонар у розпал хвороби — в перші 3 доби захворювання з основними синдромами сальмонельозу: інтоксикацією, гастроентероколітом і дегідратацією. В усіх хворих, які брали участь у дослідженні, відзначали підвищення температури тіла, при цьому у $66,7 \pm 9,1\%$ пацієнтів 1-ї групи та у $56,0 \pm 9,9\%$ — 2-ї вона перевищувала $38,5^\circ\text{C}$. На нудоту скаржились $88,9 \pm 6,0\%$ хворих 1-ї і $80,0 \pm 8,0\%$ — 2-ї групи, на блювання — $74,1 \pm 8,4\%$ і $68,0 \pm 9,3\%$ досліджуваних відповідно, біль в животі та діарею спостерігали в 100% випадків. За даними копрограми, у $70,4 \pm 8,9\%$ хворих 1-ї і у $76,0 \pm 8,5\%$ — 2-ї групи виявлені домішки слизу, а у $14,8 \pm 6,8\%$ і $12,0 \pm 6,5\%$ хворих відповідних груп — еритроцити. Під час обстеження у $44,4 \pm 9,6\%$ хворих 1-ї і у $36,6 \pm 9,6\%$ — 2-ї групи виявлено хронічну патологію органів травного тракту (хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, холецистит, хронічний коліт, дисферментози), яка нерідко обтяжувала перебіг сальмонельозу. Отже, наведені дані свідчать про повну співставність груп ($p > 0,05$).

Аналізуючи ефективність лікування, слід відзначити, що у хворих 1-ї групи тривалість основних симптомів сальмонельозу, порівняно з обстежуваними 2-ї групи, була меншою. Зокрема, нормалізація температури тіла, зникнення болю в животі у хворих 1-ї групи відбулися в середньому на $2,29 \pm 0,22$ та $3,59 \pm 0,27$ дня лікування, у пацієнтів 2-ї — на $3,72 \pm 0,30$ і $5,04 \pm 0,40$ дня ($p < 0,05$), значно швидше припинилась діарея — на $3,90 \pm 0,24$ дня у хворих 1-ї, на $5,65 \pm 0,38$ дня — 2-ї групи (табл. 2). Достовірної різниці щодо зникнення нудоти в порівнюваних групах не було виявлено: відповідно $1,58 \pm 0,19$ проти $2,15 \pm 0,26$ ($p > 0,05$).

При вивченні клінічної та бактеріологічної ефективності антибактеріальних препаратів вста-

Таблиця 2
Тривалість клінічних симптомів у хворих на сальмонельоз в залежності від лікування, дні

Клінічний симптом	Група хворих	
	1-ша (n=27)	2-га (n=25)
Підвищення температури тіла	$2,29 \pm 0,22^*$	$3,72 \pm 0,30$
Нудота	$1,58 \pm 0,19$	$2,15 \pm 0,26$
Біль в животі	$3,59 \pm 0,27^*$	$5,04 \pm 0,40$
Діарея	$3,90 \pm 0,24^*$	$5,65 \pm 0,38$

Примітка: * — $p < 0,05$ в порівнянні з контрольною групою хворих

новлено, що у $92,6 \pm 5,0\%$ хворих, які приймали ципрофлоксацин, бактеріовиділення припинилось. Клінічну ефективність відзначали у $96,3 \pm 3,6\%$ хворих, що достовірно відрізняється від отриманих результатів лікування фуразолідом, який був клінічно ефективним лише у $68,0 \pm 9,3\%$, а бактеріологічно — у $64,0 \pm 9,6\%$ хворих ($p < 0,05$). Скорочення термінів захворювання внаслідок застосування ципрофлоксацину відзначилось у зменшенні терміну стаціонарного лікування. Так, середня тривалість перебування у відділенні хворих 1-ї групи становила $8,11 \pm 0,33$ ліжко-дня, 2-ї — $10,56 \pm 0,53$ ліжко-дня ($p < 0,05$). Під час лікування не виявлено побічної дії ципрофлоксацину і фуразолідону.

Таким чином, враховуючи високу чутливість сальмонел до мінімальних пригнічувальних концентрацій ципрофлоксацину, а також його високу терапевтичну ефективність, препарат доцільно використовувати для лікування пацієнтів з тяжким та середньотяжким перебігом гастроінтестинальної форми сальмонельозу з вираженими проявами коліту, а також пацієнтів з обтяженим преморбідним фоном і загостренням супутньої хронічної патології.

Застосування ципрофлоксацину в порівнянні з фуразолідомом супроводжувалось більш швидкою регресією основних клінічних проявів захворювання, що дозволило скоротити тривалість хвороби і термін стаціонарного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Андрейчин М.А., Ивахив О.Л.* (1998) Бактериальные диареи. Здоров'я, Київ, 412 с.
2. *Бородинова Н.С., Мозанкова Л.Н., Ерилова О.В., Золотова И.Д.* (1999) Проблема множественно резистентных форм микроорганизмов. Клин. лаб. диагностика, 1: 10–12.
3. *Бродов Л.Е., Ющук Н.Д., Малеев В.В.* (1997) Диагностика и лечение острых кишечных инфекций. Эпидемиол. и инфекцион. болезни, 4: 4–6.
4. *Гебеш В.В.* (1997) Диагностика и лечение сальмонеллезов. Лікування та діагностика, 2: 47–51.
5. *Козько В.Н., Андрущенко И.Н., Мишенин В.А., Фещенко И.О.* (2000) Клинико-эпидемиологическая характеристика сальмонеллеза в Харьковском регионе. Врачеб. практика, 1: 9–11.
6. *Николаева Л.Г., Майстат Т.В., Попова Т.М.* (2002) Сучасні аспекти лікування хворих на гострі кишкові інфекції. Навчально-методичний посібник, Харків, 30 с.
7. *Незгода Г.Г.* (2001) Сучасні підходи до вибору антибактеріальної терапії при сальмонельозній інфекції у дітей. В кн.: Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика, кн. 3, с. 1151–1157.
8. *Лобзин Ю.В.* (ред.) (2001) Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней. Руководство для врачей. Фолиант, С.-Пб, 384 с.
9. *Чернишова Л.Л., Костюк О.П., Волоха А.П.* (1998) Сучасні підходи до антибактерійної терапії кишкових інфекцій у дітей. В кн.: Матеріали науково-практичної конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 28–29 квітня 1998 р., м. Мукачеве, с. 133–134.
10. *Щербінська А.М.* (1995) Інфекційна захворюваність в Україні: стан і перспективи профілактики. Інф. хвороби, 1: 8–11.
11. *Ющук Н.Д., Бродов Л.Е.* (2001) Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. Медицина, Москва, 304 с.