

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
“ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ІМ. Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”**

ПОЛОВ’ЯН КАТЕРИНА СЕРГІЇВНА

УДК: 616.926-07-08

**Клініко-лабораторні та імунологічні зміни при гострих кишкових
інфекціях, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами,
прогнозування та корекція наслідків**

14.01.13 – інфекційні хвороби

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ – 2013

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Сумському державному університеті МОН України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **ЧЕМИЧ Микола Дмитрович**, Сумський державний університет МОН України, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією

Офіційні опоненти: член-кореспондент Академії медичних наук України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **АНДРЕЙЧИН Михайло Антонович**, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України

доктор медичних наук, професор **РЯБОКОНЬ Олена В'ячеславівна**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб

Захист відбудеться 31 травня 2013 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України” за адресою: 03068, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 5.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України” за адресою: 03068, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 5.

Автореферат розісланий “ ____ ” _____ 2013 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук**

О. Л. Панасюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Внаслідок значного поширення гострі кишкові інфекційні захворювання (ГКІ) залишаються однією з найбільш актуальних проблем медичної науки та охорони здоров'я України [Андрейчин М. А., 2011; Москалюк В. Д. і співавт., 2012]. Сьогодні доведена провідна роль умовно патогенних мікроорганізмів (УПМ) родини Enterobacteriaceae у виникненні ГКІ [Возіанова Ж. І., 2008; Гагаріна І. В. і співавт., 2010; Малишев В. В. і співавт., 2010].

Залишаються нез'ясованими особливості реагування імунної системи при ГКІ, викликаних УПМ [Evrard V. et al., 2010; Petry F., 2010; Emami S. N. et al., 2012]. У вирішенні даної проблеми є суттєвим здобутком моніторингу сироваткових рівнів цитокінів [Gao Y. et al., 2009; Ольховська О. М., 2010] для оцінки стану імунної реактивності, ефективності фармакотерапії і для раннього виявлення осіб, що мають ризик розвитку ускладнень ГКІ [Нгема Е., 2010; Kim J., 2012].

Через зростання чисельності полірезистентних штамів УПМ клініцистами переглянуто підходи до етіотропного лікування ГКІ [Preidis G. A., Versalovic J., 2009; Козловський О. А., 2009; McFarland L. V., 2010]. Це сприяло розробці напрямків, що спрямовані на пріоритет патогенетичної терапії при даній недюзі [Старік А. Д. і співавт., 2010; Brownlee I. A. et al., 2010]. З цієї точки зору, наукову та практичну зацікавленість викликає застосування біологічних, бактеріальних препаратів і нанорозмірних срібловмісних субстанцій [Копча В. С., 2009; Усачова О. В. і співавт., 2010; Sanvicens N., Marco M. P., 2010].

За сучасними даними, застосування колоїдного срібла є безпечним, оскільки нанометрові розміри дозволяють у сотні разів знизити концентрацію діючих розчинів [Medina C. et al., 2009; Ahamed M. et al., 2011]. Виявлено біосумісність наночастинок срібла зі штамми *V. bifidum* в умовах *in vitro* та засвідчено відсутність ДНК-ушкоджувальної дії у тестовій культурі евкаріотичних клітин [Дибкова С. М., 2009]. В останні роки підкреслюється необхідність призначення полікомпонентних пробіотиків у комплексному лікуванні хворих з ГКІ будь-якої етіології [Дикий Б. М. та співавт., 2010; Пономаренко Г. Ф., 2011].

Таким чином, пошук патогенетично обґрунтованих підходів до діагностики та лікування хворих з ГКІ, спричиненими УПМ, є актуальним і перспективним. Досі не здійснювалося вивчення клінічного перебігу, змін імунологічних і мікробіотичних показників при даній недюзі на тлі поєданого застосування комбінованого пробіотика і колоїдного срібла. У свою чергу, для об'єктивізації прийняття рішення стосовно вибору лікувальної тактики є потреба у створенні інформаційно-програмного забезпечення та проведенні фармакоекономічного аналізу. Це дозволить вчасно спрогнозувати та попередити небажані наслідки при даному захворюванні, визначити найбільш оптимальну за ефективністю та витратністю схему лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Основні результати роботи отримані при виконанні планової теми НДР кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету "Застосування нових методів діагностики, немедикаментозних та хіміотерапевтичних методів лікування

поширених інфекцій в умовах Північно-Східного регіону України” (номер державної реєстрації 0107U001293).

Мета дослідження: на підставі вивчення клінічного перебігу, змін гематологічних, імунологічних і мікробіотичних показників, здійснення фармакоекономічного аналізу, розробити оптимальну, патогенетично обґрунтовану схему лікування хворих з ГКІ, спричиненими УПМ, у сучасних соціально-екологічних умовах.

Завдання дослідження:

1 Дослідити особливості клінічного перебігу ГКІ, викликаних УПМ, при застосуванні різних лікувальних засобів.

2 Вивчити вплив лікувальних засобів на інтегративні показники ендогенної інтоксикації і показники червоної крові.

3 Вивчити зміни сироваткових рівнів ІЛ-1 beta, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 і sIg A в умовах ендотоксикозу при ГКІ, викликаних УПМ, і вплив на них використовуваних лікувальних засобів.

4 Ґрунтуючись на вивченні популяційного складу мікрофлори кишечника, дослідити мікробіотичні зміни у хворих з ГКІ, спричиненими УПМ, при використанні різних лікувальних засобів.

5 Дослідити патоморфологічні зміни в кишечнику та печінці щурів під впливом ендотоксикозу при експериментальній ГКІ, що викликана УПМ, в умовах призначення базисної терапії і з використанням колоїдного срібла.

6 На підставі встановлених змін гематологічних, імунологічних і мікробіотичних показників розробити інформаційно-програмне забезпечення для вибору схеми лікування і прогнозування небажаних наслідків при ГКІ, спричинених УПМ.

7 Розробити оптимальну, патогенетично обґрунтовану схему лікування хворих з ГКІ, викликаними УПМ, на підставі виявлених особливостей перебігу захворювання і фармакоекономічного аналізу.

Об’єкт дослідження: хворі з середньотяжким перебігом ГКІ, викликаних УПМ; практично здорові особи (донори крові); експериментальні тварини (щури).

Предмет дослідження: комплекс клінічних, гематологічних, імунологічних і мікробіологічних параметрів у хворих з ГКІ, спричиненими УПМ; патоморфологічні зміни кишечника і печінки у піддослідних щурів; аналіз “витрати-ефективність” (Cost–Effectiveness Analysis, СЕА)); система підтримки прийняття рішень (СППР).

Методи дослідження: клінічні, епідеміологічні, бактеріологічні, імунологічні, морфологічні та математико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі проведеного комплексу клініко-лабораторного, мікробіологічного та імуноферментного досліджень поглиблено уявлення про узгодженість взаємодії мікробіоти товстої кишки, імунної і гематологічної систем при ГКІ, спричинених УПМ. Вперше дано клініко-патогенетичне обґрунтування нового підходу до лікування ГКІ, викликаних УПМ, яке було реалізовано шляхом поєданого призначення колоїдного срібла і комбінованого пробіотика.

Вперше застосовано показники нормобіоценозу кишечника як фармакоекономічний критерій ефективності терапії при ГКІ, що спричинені УПМ. Вперше розроблено СППР для об'єктивізації вибору схеми лікування хворих з ГКІ, викликаними УПМ, і удосконалення прогнозування ризику розвитку небажаних наслідків.

На підставі морфологічного дослідження та скануючої електронної мікроскопії (СЕМ) з мікроаналізом зразків кишечника і печінки піддослідних щурів вперше доведений позитивний вплив колоїдного срібла у зменшенні виразності реактивних змін у досліджуваних органах на моделі ГКІ, спричиненої УПМ. Встановлено, що призначення у терапевтичній дозі розчину колоїдного срібла для лікування експериментальної ГКІ не несе в собі ризик виникнення аргірозу.

Практичне значення отриманих результатів. Доведена клініко-економічна ефективність і рекомендовані способи лікування дорослих хворих на ГКІ, що викликані УПМ, з використанням колоїдного срібла та комбінованого пробіотика.

Для прогнозування перебігу недуги, оцінки релевантності лікувальних засобів і своєчасної корекції дисбіотичних зрушень при ГКІ, спричинених УПМ, рекомендовано в клінічній практиці досліджувати зміни інтегративних показників ендогенної інтоксикації, профілю цитокінів (IL-1 beta, IL-4, IL-6, IL-10), sIg A і популяційного складу мікробіоти кишечника.

Рекомендовано застосування СППР для прогнозування перебігу ГКІ, спричинених УПМ, і об'єктивізації вибору схеми лікування.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в роботу Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні ім. З. Й. Красовицького (СОІКЛ), інфекційного відділення Сумської міської лікарні № 4, районних інфекційних відділень Сумської області, 7-ої міської лікарні міста Сімферополь, Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні, Полтавської обласної клінічної інфекційної лікарні та Чернівецької обласної клінічної лікарні.

Викладені у дисертації матеріали використовуються в навчальному процесі в системі підготовки студентів і перепідготовки лікарів на кафедрах інфекційних хвороб Сумського державного університету, Кримського державного медичного університету ім. С. І. Георгієвського, Івано-Франківського національного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії і Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана і написана автором самостійно. Особисто здобувачем проаналізована та систематизована сучасна наукова література за обраною темою, проведені інформаційно-патентний пошук, клінічні спостереження за хворими, виконаний фармакоекономічний аналіз різних схем лікування ГКІ, викликаних УПМ. Лабораторні дослідження, експериментальна частина роботи, моделювання СППР проводилися при безпосередній участі здобувача. Самостійно здійснені статистична обробка, аналіз, інтерпретація та узагальнення отриманих результатів, написані всі розділи роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Здобувачем були підготовлені матеріали до публікацій і оформлена дисертаційна робота.

Апробація результатів дисертації. Основні положення результатів досліджень висвітлено і оприлюднено у формі доповідей на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: “Інфекційні хвороби у практиці лікаря-інтерніста” (м. Суми, 2010), “Інфекції і паразитарні хвороби у практиці клініциста: сучасний стан діагностики, лікування та їх запобігання” (м. Харків, 2010), “Актуальні інфекційні захворювання. Клініка, діагностика, лікування та профілактика” (м. Київ, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю і пленумі Асоціації інфекціоністів України “Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб” (м. Суми, 2011); Всеукраїнських науково-практичних конференціях: “Хіміо- та імуноterapia інфекційних хвороб” (м. Суми, 2010), “Природно-осередкові інфекції” (м. Ужгород, 2012), “Антибіотикорезистентність та шляхи її подолання” (м. Суми, 2012), “Сучасний стан і проблеми епідеміології та інфекційної патології в Україні” (м. Київ, 2012); VIII з’їзді інфекціоністів України “Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії” (м. Вінниця, 2010); міжнародних конгресах: “Первый конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням” (м. Санкт-Петербург, 2010), “Второй конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням” (м. Астана, 2012); Всеросійських науково-практичних конференціях з міжнародною участю: “Молодежная наука и современность” (м. Курськ, 2011), “XIV Кашкинские чтения. Проблемы медицинской микологии” (м. Санкт-Петербург, 2011), “XV Кашкинские чтения. Актуальные проблемы медицинской микробиологии и клинической микологии” (м. Санкт-Петербург, 2012), “Актуальные вопросы медицинской науки” (м. Ярославль, 2012); Міжнародних наукових конференціях студентів та молодих вчених: “YouthNanoBioTech-2010. Молодіжний форум з нанобіотехнологій” (м. Київ, 2010), “Молодь – медицині майбутнього” (м. Одеса, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених: “Актуальні питання створення нових лікарських засобів” (м. Харків, 2012); міжвузівських науково-практичних конференціях студентів і молодих вчених: “Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів” (м. Суми, 2009-2012), “Новини і перспективи медичної науки” (м. Дніпропетровськ, 2011); засіданнях Асоціації інфекціоністів Сумщини (2009–2012 рр.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 36 наукових робіт, з яких 9 статей у фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України; 1 іноземна стаття у виданні, що входить до переліку РІНЦ Російської Федерації; 1 іноземна стаття у виданні, що входить до переліку Scopus; 2 деклараційних патенти України на корисну модель; 1 інформаційний лист і 21 тези науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Основний зміст роботи викладений на 139 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, що містить 155 кирилицею та 157 – латиницею. Робота ілюстрована 7 витягами з медичних карт стаціонарних хворих, 20 таблицями і 34 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Проведено обстеження 100 хворих з середньотяжким перебігом ГКІ, викликаних УПМ, які перебували на лікуванні у СОІКЛ за період 2009–2012 рр., середній вік яких склав $(42,51 \pm 2,87)$ року. Серед хворих чоловіків було 53, жінок – 47. Пацієнти були госпіталізовані на $(1,38 \pm 0,10)$ добу від початку захворювання. Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювали за інформованою згодою хворих. Групу порівняння склали 20 клініко-анамнестично здорових донорів (10 чоловіків і 10 жінок) Сумського обласного центру служби крові і трансфузіології віком $(37,95 \pm 1,72)$ року.

Усім пацієнтам призначали базисну терапію: промивання шлунка і/або кишечника, дієту, оральну і/або парентеральну регідрацію; ферменти та ентеросорбенти. Залежно від призначення лікувальних засобів усі хворі були розподілені простим випадковим методом на чотири групи по 25 осіб у кожній. 1-а група пацієнтів отримувала базисну терапію. Хворі 2-ої – колоїдне срібло з розмірами частинок 25 нм 10 мг/л (“Colloidal silver” ТУ У 24.6-35291116-003:2009, ООО “Наноматеріали і нанотехнології”, Україна) по 100 мл тричі на добу за 15 хв. до їжі протягом 5 днів на тлі базисної терапії. Обстежені, що увійшли до 3-ої групи – комбінований пробіотик “Лакто” (“Lacto” № 05.03.02-03/55406 ”M/s SKM Herbocuticals”, Індія) по 1 капсулі тричі на добу через 30 хв. після прийому їжі протягом 5 днів на тлі базисної терапії. Пацієнти 4-ої групи – розчин колоїдного срібла та комбінований пробіотик за вказаними схемами протягом 5 днів на тлі базисної терапії. Застосовані загальноприйнятні методи клінічного і лабораторного обстеження хворих, у тому числі імунологічні та мікробіологічні. Сироваткові рівні ІЛ-1 beta, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 і sIg А визначали методом ІФА (тест-системи виробництва “Вектор Бест”, Росія) на аналізаторі Immuno Chem-2100 під керівництвом завідувачої клініко-діагностичної лабораторії СОІКЛ Гусевої Л. М. Дослідження мікробіоценозу товстої кишки проводили під керівництвом завідувачої Сумської міської діагностичної бактеріологічної лабораторії Белай Л. В.

Результати лікування у досліджуваних групах оцінювали за термінами регресу основних клінічних проявів ГКІ, а також брали до уваги імунологічні та мікробіотичні показники до початку лікування і на $(5,76 \pm 0,16)$ добу з моменту госпіталізації.

Для фармакоеконічного оцінювання застосованих схем лікування проводили аналіз “витрати-ефективність” для 5-денного курсу терапії 25 пацієнтів. За міру ефективності було обрано кількість випадків нормобіоценозу кишечника після завершення курсу лікування. Розраховано коефіцієнт витратної ефективності (Cost-Effectiveness Ratio, CER) і коефіцієнт приросту ефективності витрат (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER, (ОД.)) для кожної схеми лікування [Проценко М. В., 2012].

Інформаційно-програмне забезпечення СППР створено з використанням отриманих даних лабораторних досліджень під керівництвом завідувача кафедри комп’ютерних наук Сумського державного університету д.техн.н., професора Довбиша А. С. Алгоритм навчання СППР подавали як двоциклічну ітеграційну процедуру пошуку глобального максимуму інформаційного критерію

функціональної ефективності (КФЕ) і визначення його функції у робочому діапазоні.

Для вирішення поставлених завдань клінічні дослідження доповнювались експериментальними, які було виконано на 32 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар на базі віварію кафедри нормальної анатомії Сумського державного університету. Контрольну I групу склали 8 інтактних тварин масою 200-250 г. Здоровим щурам II групи (8 особин) перорально вводили по 2 мл колоїдного срібла (0,02 мг/добу), концентрацією 10 мг/л кожні (24±2) год. тривалістю 7 днів. Експериментальну ГКІ викликали у 16 щурів шляхом перорального введення 1,0 мл суміші культур УПМ (*E. coli* гемолізуюча 10^{10} КУО/мл, *K. pneumoniae* 10^{10} КУО/мл, *S. aureus* 10^{10} КУО/мл, *P. aeruginosae* 10^{10} КУО/мл, *E. cloacae* 10^{10} КУО/мл, *S. fecalis* 10^{10} КУО/мл) кожні 4 год. тривалістю 5 діб. Залежно від різновиду використаних лікувальних засобів, піддослідні щури з експериментальною ГКІ були розподілені на дві групи по 8 особин у кожній: тваринам III групи у якості базисної терапії перорально вводили регідрон (2,5 мл/добу), смекту (0,15 г/добу) і панкреатин (12 мг/добу) протягом 7 днів. Щури з IV групи додатково отримували по 2 мл колоїдного срібла (0,02 мг/добу), концентрацією 10 мг/л кожні (24±2) год. тривалістю 7 діб.

Гістологічні зрізи фрагментів тонкої, товстої кишки та печінки експериментальних щурів забарвлювали гематоксилин-еозином за загальноприйнятою методикою [Саркисов Д. С., 1996]. Отримання мікрофотографій гістологічних препаратів та їх наступна обробка відбувалися за допомогою цифрової системи виводу зображень «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394» і морфометричної програми «SEO Image Lab 2.0» під керівництвом завідувача кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету д.мед.н., професора Романюка А. М. СЕМ отриманих зразків виконували на растровому електронному мікроскопі РЕМ 100-У з мікроаналізом [Криштал М. М., 2009] під керівництвом завідувача кафедри технології машинобудування, верстатів і інструментів Сумського державного університету д.техн.н., професора Залого В. О.

Результати клінічного спостереження та проведених досліджень були опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2007 і Statistica 6. Вірогідність розходжень визначали за допомогою параметричного критерію Ст'юдента (t-розподіл). Зв'язки між досліджуваними ознаками встановлювали шляхом визначення коефіцієнту рангової кореляції Спірмена (r_s) [Лакин Г. Ф., 1990].

Результати дослідження та їх обговорення

Загальна характеристика досліджуваних груп хворих. Встановлено рівномірний розподіл осіб за гендерною ознакою: так, у всіх клінічних групах, за винятком 4-ої, незначно переважали чоловіки.

Ймовірна тривалість інкубаційного періоду ГКІ в хворих з усіх груп була однаковою і коливалася від (3,32±0,66) до (3,96±0,79) год. Середня тривалість від моменту захворювання до госпіталізації також була однаковою в усіх групах (від (1,19±0,10) до (1,32±0,11) доби).

Клінічна картина ГКІ, спричинених УПМ, характеризувалася гострим початком і наявністю типового симптомокомплексу. Так, у (89,0±3,1) % осіб клінічні прояви розпочиналися з загального нездужання і підвищення температури тіла (від (37,54±0,17) до (37,83±0,22) °С) з швидким приєднанням нудоти (1-а і 2-а групи у (84,0±7,5) %, а 3-я і 4-а у (88,0±6,6) %) і блювання (відповідно 1, 2, 3 і 4 групи (5,92±1,31), (4,93±1,24), (5,73±1,26) і (4,76±0,97) рази на добу). В інших випадках недуга дебютувала з гарячки і/або абдомінального болю, що супроводжувався появою водявих випорожнень (відповідно 1, 2, 3 і 4 групи (7,42±1,12), (8,53±0,15), (6,92±1,11) і (7,68±1,12) рази на добу). На патологічні домішки у калі вказували по двоє хворих з 2-ої і 3-ої груп і по одній особі з інших груп. У всіх пацієнтів були ознаки зневоднення I-го ступіня.

Серед клінічних форм ГКІ у всіх групах домінувала гастроентеритна (від (68,0±9,5) до (80,0±8,2) %). Ентеритну форму діагностовано в 6,3 разу рідше: 1-а група (16,0±7,5) %, а усі інші – по (12,0±6,6) %. У 1-й, 3-й і 4-й групах було встановлено по 1 випадку (4,0±4,0) % гастритної форми, а у 2-й – 2 (8,0±5,5) %. Прояви гастроентероколіту зустрічалася з однаковою частотою по (4,0±4,0) % серед осіб 1-ої і 4-ої груп, а у 2-й і 3-й – (8,0±5,5) % і (12,0±6,6) % випадків відповідно. У 2-й групі ентероколіт був у 1 особи – (4,0±4,0) %. Захворюваність в основному була спорадичною ((88±3,27) %, $p<0,001$) і пов'язаною з харчовим шляхом передавання ((93,0±2,6) %, $p<0,001$).

Серед збудників ГКІ домінувала *K. pneumoniae* – (40,0±4,9) %, $p<0,001$. *E. cloacae* і *S. aureus* виділено у кожного десятого пацієнта, *P. mirabilis* і *C. freundii* – у (9,0±2,9) % і (7,0±2,6) % випадків відповідно. Рідше етіологічними чинниками ГКІ були *P. aeruginosa* і *E. coli* гемолізуюча (1/25), а виділення інших УПМ було поодиноким. Мікст-інфекцію УПМ зафіксовано у (8,0±2,7) % хворих. Міжгрупові атрибутивні ряди, сформовані за етіологічним чинником, були рівномірними.

До початку лікування мікробне число УПМ коливалося в межах 6,30–7,51 lg КУО/г, що не залежало від їх різновиду. Перед виписуванням зі стаціонару у хворих відбувалася санація кишечника від УПМ ($p<0,01-0,001$). Вихідні титри антитіл коливалися на рівні 1:8 – 1:32, а кінцеві зростали більше ніж у чотири рази (1:40 – 1:240), $p<0,01-0,001$.

У всіх хворих у розпал недуги зафіксовані однотипні зміни інтегративних показників ендогенної інтоксикації – зростання ЛП, ГП, ІЗЛК і зниження Ілім та реверсію в період реконвалесценції ($p<0,001$), які не залежали від проведеного лікування. Ці зміни не супроводжувалися значними зсувами вмісту лейкоцитів і рівня ШОЕ при порівнянні з нормою. У пацієнтів досліджуваних груп у різні періоди недуги під впливом застосованих лікувальних засобів у показниках червоної крові не було виявлено відхилень від значень контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни інтегративних показників ендогенної інтоксикації, рівнів лейкоцитів, ШОЕ і показників червоної крові залежно від терміну і лікувальних засобів (M±m)

Показник		Група				
		контроль (n=20)	1-а (n=25)	2-а (n=25)	3-я (n=25)	4-а (n=25)
ЛШ	А	0,79±0,10	4,46±0,55**	4,77±0,73**	4,58±0,64**	4,83±0,75**
	Б		0,92±0,13*	0,96±0,18*	0,93±0,14*	0,94±0,17*
ГШ	А	0,79±0,10	5,71±0,80**	5,63±0,84**	5,64±0,86**	5,58±0,92**
	Б		0,98±0,13*	0,97±0,13*	0,95±0,12*	0,96±0,18*
ІЗЛК	А	1,83±0,10	4,40±0,45**	5,35±0,67**	4,97±0,52**	4,92±0,58**
	Б		2,01±0,20*	1,95±0,17*	1,92±0,16*	1,94±0,16*
Ілім	А	0,51±0,03	0,21±0,03**	0,22±0,03**	0,22±0,04**	0,23±0,04**
	Б		0,54±0,05*	0,56±0,06*	0,52±0,04*	0,58±0,07*
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	А	5,99±0,31	9,64±1,10**	9,92±1,26**	9,73±1,18**	9,42±1,12**
	Б		6,47±0,51*	7,65±0,44**	6,38±0,48*	7,04±0,51
ШОЕ, мм/год.	А	4,75±0,39	7,06±0,91**	8,58±1,37**	10,53±1,15**	9,75±1,13**
	Б		5,56±0,79	7,26±0,59**	7,32±0,61*,**	8,05±0,79**
Еритроцити, 10 ¹² /л	А	4,09±0,06	4,44±0,06	4,72±0,11	4,50±0,10	4,47±0,08
	Б		4,50±0,07	4,64±0,11	4,42±0,08	4,38±0,07
Гемоглобін, г/л	А	134,75±2,46	130,31±2,47	133,42±3,27	132,21±3,06	131,54±2,86
	Б		132,44±2,47	132,58±2,78	131,72±2,84	129,72±2,51
Гематокрит, л/л	А	0,42±0,01	0,43±0,01	0,39±0,01	0,41±0,01	0,42±0,01
	Б		0,43±0,01	0,39±0,01	0,40±0,01	0,42±0,01
МСV, мкм	А	86,55±1,14	90,88±1,48	83,32±0,75	85,02±0,71	87,32±1,12
	Б		90,44±1,52	83,16±0,76	84,85±0,70	86,94±0,92
МСН, пг	А	29,02±0,40	29,17±0,46	28,09±0,32	29,14±0,43	28,55±0,35
	Б		29,37±0,41	28,07±0,38	29,12±0,42	28,30±0,31
МСНС, г/л	А	324,45±3,54	305,94±2,81	337,32±1,49	315,12±2,53	312,53±2,56
	Б		309,06±3,27	336,05±2,46	312,46±2,51	314,07±2,61
Зміна розміру еритроцитів, %	А	14,46±0,35	13,04±0,11	15,84±0,27	14,46±0,34	13,48±0,14
	Б		12,91±0,16	15,65±0,31	14,38±0,33	13,32±0,13

Примітка. А – гострий період, Б – рання реконвалесценція; достовірна різниця показників (p<0,05-0,001), обчислена за критерієм Ст'юдента: * – щодо гострого періоду, ** – щодо контрольної групи

При проведенні імунологічних досліджень до початку лікування виявлено, що у всіх пацієнтів сироваткові рівні інтерлейкінів і sIg A зростали (p<0,001). Вихідні концентрації ІЛ-1 beta коливалися в межах від (4,45±0,48) до (5,07±0,55) пг/л, ІЛ-6 – від (25,39±1,48) до (26,31±1,30) пг/л, ІЛ-4 – від (8,26±0,52) до (9,83±0,37) пг/л і ІЛ-10 – від (17,83±0,28) до (18,90±0,40) пг/л. У хворих з усіх груп концентрації sIg A були на рівні від (20,13±1,25) до (21,92±0,82) мг/л. Таким чином, було зафіксовано початок системної запальної реакції у відповідь на вторгнення УПІМ (табл. 2).

Таблиця 2

Вихідні сироваткові рівні імунологічних показників у хворих на ГКІ (M±m)

Показник	Група				
	контроль (n=20)	1-а (n=25)	2-а (n=25)	3-я (n=25)	4-а (n=25)
IL-1 beta, пг/л	1,81±0,03	4,45±0,48 *	5,07±0,55 *	4,81±0,48 *	4,71±0,30 *
IL-6, пг/л	1,21±0,16	26,22±1,58 *	25,39±1,48 *	25,76±1,34 *	26,31±1,30 *
IL-4, пг/л	0,97±0,13	8,26±0,52 *	9,83±0,37 *	9,20±0,30 *	8,95±0,28 *
IL-10, пг/л	0,62±0,13	17,83±0,28 *	18,05±0,41 *	18,90±0,40 *	18,08±0,37 *
sIg A, мг/л	4,05±0,36	20,13±1,25 *	20,67±0,95 *	21,92±0,82 *	21,14±0,73 *

Примітка. * – достовірна різниця показників щодо контролю ($p < 0,05-0,001$), обчислена за критерієм Ст'юдента

Рівні інтерлейкінів і sIg A не залежали від статі. Вміст IL-6 в осіб 51–60-ти років був нижчим, ніж у пацієнтів віком від 41 до 50 років ($p < 0,05$). У розпал недуги у хворих старше 51 року концентрації IL-4 були нижчими, ніж у осіб з молодших вікових груп, а вміст IL-10 був вищим ($p < 0,05-0,01$). Рівні sIg A були однаковими в осіб усіх вікових груп. Таким чином, встановлено тенденцію до незбалансованої продукції протизапальних цитокінів, що зростає з віком, і, як наслідок, збільшує ризик затяжного або хвилеподібного перебігу ГКІ. Не було виявлено достовірної різниці у рівнях цитокінів і sIg A залежно від виду УПМ, але зафіксовані вищі концентрації IL-1 beta і IL-6 при мікст-інфекції ($p < 0,05-0,01$). Рівні інтерлейкінів не залежали від клінічної форми недуги, а вміст sIg A в осіб з гастритною формою був найнижчим ($p < 0,05$).

До початку лікування у пацієнтів з усіх груп мікробне число біфідобактерій і лактобацил було на два порядки меншим, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$), а рівень інших представників УПМ зростав у 6,7 разу, $p < 0,001$.

Оцінка ефективності застосованих схем лікування у хворих на ГКІ, що спричинені УПМ. При вивченні клінічного перебігу захворювання виявлено, що у (83,0±3,8) % осіб блювання зникало після промивання шлунка ($p < 0,001$), а його тривалість не залежала від проведеного лікування: 1-а група (1,05±0,06), 2-а – (1,11±0,07), 3-я – (1,07±0,06) і 4-а – (1,1±0,08) доби (рис. 1).

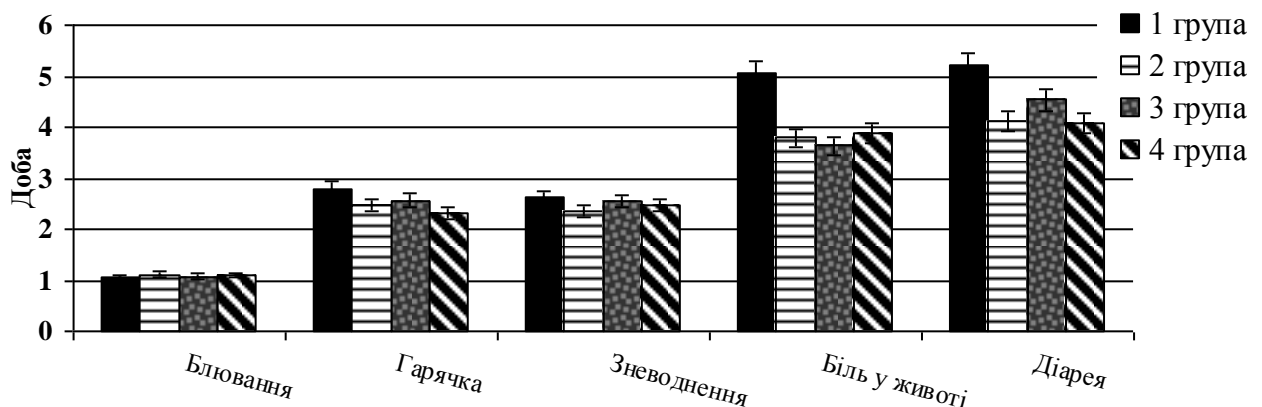


Рис. 1. Тривалість основних клінічних проявів у хворих на ГКІ

Також, незалежно від різновиду лікування, у хворих до третьої доби з моменту госпіталізації нормалізувалася температура тіла: 1-а група (2,81±0,46), 2-а – (2,47±0,38), 3-я – (2,56±0,41) і 4-а – (2,32±0,35) доби. У цей же термін у всіх пацієнтів зникали ознаки зневоднення: 1-а група (2,63±0,23), 2-а – (2,35±0,21), 3-я – (2,54±0,22) і 4-а – (2,46±0,21) доби. У хворих 2-ої, 3-ої і 4-ої груп в однаковий термін ((3,79±0,12), (3,64±0,11) і (3,88±0,13) доби відповідно), зникав біль у животі, що було швидше, ніж в осіб з 1-ї групи ((5,04±0,23) доби), $p < 0,001$. У пацієнтів, що отримували базисну терапію, термін нормалізації випорожнень був тривалішим ((5,20±0,24) доби, $p < 0,05$), ніж в осіб з інших груп (2-а – (4,12±0,17), 3-я – (4,53±0,19) і 4-а – (4,08±0,13) доби). Призначення альтернативних базисної терапії схем лікування призвело до скорочення терміну перебування хворих у стаціонарі ($p < 0,01-0,001$) – ліжко-день у 1-й групі склав (6,33±0,27), у 2-й – (5,53±0,18), у 3-й – (5,42±0,16), у 4-й – (5,04±0,12) доби.

У період ранньої реконвалесценції у всіх пацієнтів рівні інтерлейкінів і sIg A зменшувалися, що залежало від застосованих лікувальних засобів; регрес IL-1 beta до значень норми відбувся в усіх досліджуваних групах (табл. 3).

Таблиця 3

Сироваткові рівні імунологічних показників у хворих на ГКІ в період ранньої реконвалесценції (M±m)

Показник	Група				
	контроль (n=20)	1-а (n=25)	2-а (n=25)	3-я (n=25)	4-а (n=25)
IL-1 beta, пг/л	1,81±0,03	1,88±0,09	1,97±0,10	1,76±0,16	1,73±0,15
IL-6, пг/л	1,21±0,16	8,43±0,20 <i>a</i>	5,49±0,28 <i>a, b</i>	3,87±0,29 <i>a, c, e</i>	1,50±0,10 <i>d, f, g</i>
IL-4, пг/л	0,97±0,13	5,36±0,43 <i>a</i>	3,95±0,32 <i>a, b</i>	3,30±0,23 <i>a, c</i>	1,46±0,13 <i>a, d, f, g</i>
IL-10, пг/л	0,62±0,13	3,72±0,22 <i>a</i>	2,02±0,16 <i>a, b</i>	2,70±0,10 <i>a, c, e</i>	1,44±0,13 <i>a, d, f, g</i>
sIg A, мг/л	4,05±0,36	19,06±1,71 <i>a</i>	13,52±0,90 <i>a, b</i>	10,79±0,61 <i>a, c, e</i>	7,95±0,41 <i>a, d, f, g</i>

Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$), обчислена за критерієм Ст'юдента: *a* – щодо контрольної групи; *b* – між показниками 1-ої і 2-ої груп; *c* – 1-ої і 3-ої груп; *d* – 1-ої і 4-ої груп; *e* – 2-ої і 3-ої груп; *f* – 2-ої і 4-ої груп; *g* – 3-ої і 4-ої груп

Вміст IL-6 знижувався порівняно з гострим періодом ($p < 0,001$), але значення контролю було досягнуто лише у пацієнтів, яким призначали одночасно колоїдне срібло і комбінований пробіотик. Максимальний рівень IL-6 був у реконвалесцентів 1-ої групи, меншим – при застосуванні колоїдного срібла і ще нижчим – при використанні комбінованого пробіотику ($p < 0,05-0,001$). У всіх хворих рівні IL-4 були нижчими за гострий період, але не досягли значень норми, при цьому найвища концентрація була в осіб з 1-ої групи, а найменша – у 4-ої ($p < 0,05-0,001$). У пацієнтів з інших двох груп значення IL-4 суттєво не відрізнялися між собою. Найвищий рівень IL-10 був в осіб 1-ої групи, менший – у пацієнтів 2-ої і 3-ої груп, найнижчий вміст, що складав дві норми, був у хворих 4-ої групи ($p < 0,001$). У жодного пацієнта рівень sIg A не досягав норми ($p < 0,001$): в осіб 1-ої групи він не змінювався

порівняно з гострим періодом недуги і був найвищим ($p < 0,001$); у хворих з 2-ої групи цей показник знижувався ($p < 0,001$), але був вищим за значення 3-ої та 4-ої груп ($p < 0,001$). Рівень sIg A у пацієнтів 3-ої групи також був меншим за гострий період ($p < 0,001$), а у 4-й групі його вміст був мінімальним ($p < 0,001$).

Після завершення лікування у чоловіків вміст IL-6 і sIg A був більшим, ніж у жінок ($p < 0,05$), а в осіб віком від 50 років зафіксовано вищі рівні IL-10 і IL-4 ніж у молодших респондентів ($p < 0,05-0,001$). Види УПМ і клінічні форми ГКІ не впливали на кінцеві рівні інтерлейкінів і sIg A.

Встановлено, що призначення різних лікувальних засобів неоднаково вплинуло на мікробне число мукозної мікрофлори і кількість інших УПМ (табл. 4).

Таблиця 4

Залежність змін мікробіоценозу товстої кишки від лікувальних засобів і періоду хвороби (M±m)

контроль (n=20)	Група							
	1-а (n=25)		2-а (n=25)		3-я (n=25)		4-а (n=25)	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Біфідобактерії (lg КУО/г)								
7,90±0,07	5,44± 0,70 <i>a</i>	3,12± 0,78 <i>a, b</i>	5,20± 0,73 <i>a</i>	4,56± 0,76 <i>a</i>	5,00± 0,70	6,92± 0,43 <i>b, d, f</i>	5,16± 0,66 <i>a</i>	7,16± 0,31 <i>b, e, g</i>
Лактобацили (lg КУО/г)								
7,75±0,10	5,76± 0,67 <i>a</i>	3,48± 0,74 <i>a, b</i>	5,48± 0,70 <i>a</i>	4,32± 0,78 <i>a</i>	5,40± 0,69 <i>a</i>	7,32± 0,32 <i>b, d, f</i>	5,36± 0,69 <i>a</i>	7,60± 0,10 <i>b, e, g</i>
Загальна кількість E. coli (lg КУО/г)								
7,51±0,12	7,73± 0,10	7,58± 0,08	7,64± 0,09	7,42± 0,06	7,71± 0,10	7,56± 0,08	7,64± 0,12	7,53± 0,07
Гемолізувальна E. coli (lg КУО/г)								
-	0,97± 0,54	-	0,48± 0,48	-	-	-	0,98± 0,54	-
Інші УПМ (lg КУО/г)								
0,51±0,35	2,91± 0,73 <i>a</i>	2,87± 0,72 <i>a</i>	2,69± 0,73 <i>a</i>	0,67± 0,38 <i>b, c</i>	2,73± 0,74 <i>a</i>	2,35± 0,70 <i>a, f</i>	2,42± 0,72 <i>a</i>	0,72± 0,40 <i>b, e, h</i>
Гриби роду Candida (lg КУО/г)								
0,35±0,24	0,94± 0,39	0,92± 0,38	0,96± 0,43	0,45± 0,31	0,86± 0,35	0,42± 0,30	0,98± 0,42	0,36± 0,25

Примітка. А – гострий період, Б – рання реконвалесценція; достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$), обчислена за критерієм Ст'юдента: *a* – щодо контрольної групи; *b* – щодо гострого періоду в групі; *c* – між показниками 1-ої і 2-ої груп; *d* – 1-ої і 3-ої груп; *e* – 1-ої і 4-ої груп; *f* – 2-ої і 3-ої груп; *g* – 2-ої і 4-ої груп; *h* – 3-ої і 4-ої груп

У хворих 1-ої групи дисбіотичні зміни поглибилися – кількість біфідобактерій і лактобацил була меншою, ніж у гострому періоді ГКІ ($p < 0,05$) і показників 3-ої і 4-ої груп відповідного періоду дослідження ($p < 0,05$), а рівень інших УПМ залишився на попередньому рівні та був вищим, ніж в осіб 2-ої і 4-ої груп ($p < 0,05$). У пацієнтів з 2-ої групи мікробне число УПМ зменшувалося до норми ($p < 0,05$),

спостерігалася тенденція до зниження рівнів біфідобактерій і лактобацил ще на один порядок від значень гострого періоду. У реконвалесцентів 3-ої групи вміст мукозної мікрофлори зростав, а рівень інших УПМ залишився сталим і вищим, ніж в осіб, що отримали колоїдне срібло ($p < 0,05$). У пацієнтів 4-ої групи мікробне число біфідобактерій і лактобацил було вищим, ніж в осіб 1-ої і 2-ої груп, а рівень інших УПМ знизився до значень контролю ($p < 0,05$).

Кореляційні зв'язки лабораторних параметрів. Встановлено внутрішньосистемні прямі сильні зв'язки між рівнями IL-1 beta і IL-4 (+0,77), IL-6 і IL-10 (+0,78); прямі середньої сили між IL-1 beta і IL-6 (+0,68) та IL-10 (+0,56), між IL-4 і IL-6 (+0,67), що вказує на цілеспрямованість дії даних інтерлейкінів у відповідь на патоген. Рівні інших УПМ, показники ЛП, ГП та ІЗЛК мали достовірну пряму, а Ілім – зворотну залежність середньої сили з рівнями усіх досліджуваних інтерлейкінів (коефіцієнт кореляції коливався у межах від 0,36 до 0,58, $p < 0,01$), що засвідчує безпосередню участь імунної системи та дисбіотичних станів у розвитку СЕІ. Виявлено зв'язки середньої сили між sIg A і мікробним числом біфідобактерій (-0,31), лактобацил (-0,37), інших УПМ (+0,56) і *S. aureus* (+0,32), $p < 0,01$, що засвідчило активацію гуморальної ланки місцевого імунітету при виникненні дисбіозів. Виявлено прямі зв'язки середньої сили між біфідобактеріями і лактобацилами (+0,44, $p < 0,01$) і слабкі негативні зв'язки між біфідобактеріями і УПМ (-0,24, $p < 0,05$) і біфідобактеріями з грибами роду *Candida* (-0,27, $p < 0,05$), що опосередковано вказує на активацію просвітної мікрофлори при зниженні кількості мукозної. Слабкі прямі зв'язки між грибами роду *Candida* і ЛП (+0,28, $p < 0,05$) та ІЗЛК (+0,29, $p < 0,05$) свідчать про стимулювальний вплив даних мікроорганізмів на розвиток СЕІ. Таким чином, зростання рівнів досліджуваних інтерлейкінів і інтегративних показників ендогенної інтоксикації є індикаторними ознаками, що прогнозують і/або вказують на дисбіоз кишечника.

Фармакоеконічний аналіз застосованих схем лікування. При розрахунку CER для кожної схеми лікування встановлено відмінності у співвідношенні прямих витрат до ефективності лікування. Так, найвище значення CER було в 1-й групі, що вказує на незначну ефективність даної схеми при мінімальній вартості лікування. Меншими були показники CER у 2-й і 3-й групах, а найнижче значення коефіцієнта виявилось у 4-й групі (табл. 5).

Таблиця 5

CER для застосованих схем лікування ГКІ, викликаних УПМ

Група	Вартість прямих витрат на лікування, грн.	Кількість випадків нормалізації мікробіоти кишечника	CER
1-а (n=25)	45300	4	11325
2-а (n=25)	45600	7	6514
3-я (n=25)	45950	11	4177
4-а (n=25)	46250	17	2721

Порівняно з базисною терапією, для 2-ої групи ICER_{1,2} склав 100, а стан пацієнта поліпшився на 0,01 ОД; для 3-ої групи – відповідно ICER_{1,3} 92,86 і 0,011 ОД; для 4-ої – ICER_{1,4} 73 і 0,014 ОД. При порівнянні альтернативних схем лікування між собою досліджувані величини мали значення: ICER_{2,3} 87,5 і 0,011 ОД; ICER_{2,4} 65

і 0,015 ОД і ICER₃₋₄ 50 і 0,02 ОД. Таким чином, найнижче зростання середньої вартості поліпшення стану пацієнта на 1 одиницю відбувається при переході на поєднане приймання комбінованого пробіотика і розчину колоїдного срібла.

Система підтримки прийняття рішень. Навчальні матриці класів мали по 30 реалізацій, кожна з яких складалася з 19 ознак розпізнавання – дані про мікробіоценоз кишечника в Ig КУО/г (10 показників); сироваткові рівні sIg A (мг/л), ІЛ-1 beta і ІЛ-4 (пг/л); гематологічні показники – ШОЕ (мм/год.), вміст лейкоцитів у периферичній крові (10^9 /л), ЛП, ГП, ІЗЛК і Ілім. Необхідною умовою було врахування довільних початкових умов патологічного процесу і перетин класів розпізнавання, що характеризують функціональний стан керованого процесу.

СППР спрямована на підвищення функціональної активності, що ґрунтується на машинному навчанні розпізнавання образів. На підставі введених лікарем ознак розпізнавання СППР розраховує параметри критерію Кульбака для кожного випадку і визначає належність до заданих класів розпізнавання. У режимі екзамену було встановлено, що оптимальні контрольні допуски та вплив системи контрольних допусків на ознаки розпізнавання у функціональній ефективності СППР дозволили об'єктивізувати вибір схеми лікування ГКІ і підвищити ефективність прогнозування небажаних наслідків при даній недозі з урахуванням виявлених змін наведених вище показників.

Експериментальна частина. У щурів з експериментальною ГКІ, яким вводили розчин колоїдного срібла, зафіксовано позитивний клінічний ефект у скороченні тривалості діарейного синдрому на дві доби ($p < 0,001$). На підставі даних морфологічного дослідження зразків тонкої, товстої кишки і печінки доведено, що в період раннього одужання в цих органах були деструктивні і компенсаторно-репаративні процеси, ступінь проявів яких залежав від виду використаних лікарських засобів. При порівнянні морфометричних показників досліджуваних органів щурів I і II груп достовірної різниці не виявлено, а відповідні значення у особин інших двох груп відрізнялися від норми ($p < 0,05-0,001$).

У щурів III групи товщина стінки тонкої кишки зменшувалася на 22,6 % порівняно з нормою ($p < 0,001$), а у тварин IV – на 19,0 % ($p < 0,001$). Порівняно зі щурами I і II груп, у тварин, які отримували базисне лікування, довжина ворсинок зменшувалася на 60,6 % ($p < 0,001$), а при додаванні колоїдного срібла – на 6,7 % ($p < 0,05$). Внаслідок набряку в особин III групи відбулося поглиблення крипт у тонкій кишці на 70,1 % ($p < 0,001$), а IV – на 21,0 % ($p < 0,05$).

Після лікування експериментальної ГКІ в усіх щурів стінка товстої кишки була потовщена порівняно з контролем ($p < 0,001$), але у тварин III групи дані зміни були більш виразніші (на 195,6 %), ніж в особин з IV (на 125,9 %), $p < 0,001$. Це супроводжувалося подовженням напівмісяцевих складок ($p < 0,01-0,001$), що залежало від використаних лікувальних засобів ($p < 0,05$). Порівняно з контролем ($p < 0,001$), у тварин з III і IV груп рівномірно зменшувався діаметр напівмісяцевих складок – відповідно на 18,3 % і 15,0 %. Глибина крипти товстої кишки у щурів III групи збільшувалася на 99,5 % від норми ($p < 0,001$), а в IV групі – не змінювалася (табл. 6).

Таблиця 6

Морфометричні показники досліджуваних органів щурів різних груп (M±m)

Показник	Група			
	I (n=8)	II (n=8)	III (n=8)	IV (n=8)
Тонка кишка				
Товщина стінки, мкм	925,29±12,12	933,13±28,03	716,19±30,73 <i>a, b</i>	777,62±22,48 <i>c, d</i>
Довжина ворсинки, мкм	503,81±8,28	490,04±14,95	198,43±18,57 <i>a, b</i>	470,08±13,17 <i>c, e</i>
Діаметр ворсинки, мкм	102,26±6,38	92,02±3,90	64,63±3,76 <i>a, b</i>	68,30±2,92 <i>c, d</i>
Глибина крипти, мкм	92,91±6,96	94,15±5,29	158,00±7,88 <i>a, b</i>	124,80±8,80 <i>c, d, e</i>
Товста кишка				
Товщина стінки, мкм	988,11±21,30	1000,38±25,38	1932,91±24,50 <i>a, b</i>	1243,78±70,33 <i>c, d, e</i>
Довжина напівмісяцевої складки, мкм	759,46±17,17	761,06±43,93	1227,99±56,04 <i>a, b</i>	992,16±79,80 <i>c, d, e</i>
Діаметр напівмісяцевої складки, мкм	899,90±27,65	889,44±44,97	734,78±22,47 <i>a, b</i>	764,92±12,62 <i>c, d</i>
Глибина крипти, мкм	306,56±17,16	290,45±10,95	668,00±34,37 <i>a, b</i>	334,89±15,85 <i>d, e</i>
Печінка				
Площа ядра, мкм ²	181,25±7,80	173,47±11,70	116,37±6,65 <i>a, b</i>	168,09±6,21 <i>e</i>
Площа цитоплазми, мкм ²	611,97±22,84	620,62±23,35	1151,02±44,41 <i>a, b</i>	679,20±23,42 <i>e</i>
Кількість клітин Купфера (в полі зору)	32,38±1,97	33,50±2,69	50,63±1,73 <i>a, b</i>	37,13±1,37 <i>e</i>
Кількість гепатоцитів у балці	25,63±1,07	24,75±1,11	17,38±0,68 <i>a, b</i>	22,88±0,64 <i>c, e</i>

Примітка. Достовірна різниця показників різних груп тварин ($p < 0,05-0,001$), обчислена за критерієм Ст'юдента: *a* – між I і III; *b* – між II і III; *c* – між I і IV; *d* – між II і IV; *e* – між III і IV

Як наслідок пригнічення синтетичних процесів при експериментальній ГКІ, у гепатоцитах щурів III групи площа ядер зменшувалася у 1,6 разу від норми ($p < 0,001$) і у 1,4 разу від показника тварин IV групи ($p < 0,001$). При порівнянні з контролем, у тварин з ГКІ зменшувалася кількість гепатоцитів у балці ($p < 0,05-0,001$) внаслідок дії токсинів УПМ і власне запального процесу. При цьому у щурів IV групи, порівняно з III, цей показник збільшувався на 24,0 % ($p < 0,01$). Кількість клітин Купфера у зрізах печінки щурів IV групи не відрізнялася від контролю, а в III групі – зростала у 1,6 разу ($p < 0,001$), що засвідчує більшу напруженість фагоцитозу для утилізації УПМ і продуктів розпаду клітинних структур.

При вивченні отриманих даних гістологічного дослідження кишечника і печінки інтактних тварин, що отримували колоїдне срібло у дозі 0,02 мг/добу, не виявлено достовірних відмінностей структури і морфометричних показників при порівнянні з контрольними особинами. Отримані результати СЕМ з мікроаналізом вказали на відсутність накопичення срібла у зрізах печінки та кишечника. Введення нанорозмірного срібла у терапевтичній дозі не вплинуло на хімічний склад досліджуваних органів, що засвідчили сталі рівні вмісту Fe, Cu і Zn у щурів з різних груп ($p > 0,05$).

Висновки

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі, що полягає в поглибленні уявлення про патогенез гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами в сучасних соціально-екологічних умовах. На підставі вивчення перебігу основних клінічних проявів, змін інтегративних показників ендогенної інтоксикації, направленості і взаємозв'язку гематологічних, імунологічних і мікробіотичних показників, фармакоекономічного аналізу, а також експериментального дослідження і створення системи підтримки прийняття рішень, обґрунтовано призначення колоїдного срібла разом з комбінованим пробіотиком для лікування хворих на гострі кишкові інфекції, викликані умовно патогенними мікроорганізмами.

1 При гострих кишкових інфекціях, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами, додаткове призначення колоїдного срібла і/або комбінованого пробіотика покращує результати лікування, а саме: призводить до швидшої нормалізації випорожнень ($p < 0,05$), скорочення тривалості болювого синдрому ($p < 0,001$) і терміну перебування хворого у стаціонарі ($p < 0,01-0,001$).

2 У пацієнтів з середньотяжким перебігом гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами, не залежно від виду застосованих лікувальних засобів, у період ранньої реконвалесценції відбувається реверсія ЛП, ГП, ІЗЛК і Ілім до значень норми ($p < 0,001$), що не супроводжується значними коливаннями вмісту лейкоцитів, рівня ШОЕ і зрушеннями в показниках червоної крові порівняно зі здоровими особами. Це засвідчує безпечність використання колоїдного срібла і комбінованого пробіотика як таких, що не збільшують рівень ендогенної інтоксикації організму.

3 Період розпаду гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами, супроводжується зростанням сироваткових рівнів як прозапальних (IL-1 beta, IL-6), так і протизапальних (IL-4, IL-10) інтерлейкінів і sIg A ($p < 0,001$). У період ранньої реконвалесценції значне зниження концентрацій IL-4, IL-6, IL-10 і sIg A відбувається при призначенні колоїдного срібла або комбінованого пробіотика ($p < 0,001$), що вказує на регрес запально-деструктивних змін у шлунково-кишковому тракті. Встановлено синергізм дії колоїдного срібла і комбінованого пробіотика у зниженні рівнів IL-4, IL-6, IL-10 і sIg A до значень, максимально наближених до норми ($p < 0,001$).

4 В умовах призначення базисної терапії у хворих поглиблюється дефіцит мукозної мікрофлори ($p < 0,05$) при виділенні інших умовно патогенних мікроорганізмів на попередньому рівні. Після додавання колоїдного срібла не

ліквідується потреба у відновленні популяційного складу біфідобактерій і лактобацил ($p < 0,05$), а додаткове призначення лише комбінованого пробіотика не забезпечує повну санацію кишечника від умовно патогенних мікроорганізмів ($p < 0,05$). При поєднаному застосуванні колоїдного срібла та комбінованого пробіотика в повній мірі відбуваються пригнічення персистентного потенціалу умовно патогенних мікроорганізмів ($p < 0,05$) і нормалізація популяційного складу мукозної мікрофлори ($p < 0,05$).

5 При модельованій гострій кишковій інфекції, спричиненій умовно патогенними мікроорганізмами, уведення до складу терапії колоїдного срібла у кількості 0,02 мг/добу протягом 7 діб не призводить до зрушень хімічного складу в кишечнику і печінці та має позитивний ефект у зменшенні активності запального процесу і виразності морфологічних змін у тканинах піддослідних тварин порівняно з базисною терапією.

6 Запропоноване інформаційно-програмне забезпечення системи підтримки прийняття рішень, що ґрунтується на змінах гематологічних, імунологічних і мікробіотичних показників, дозволяє об'єктивізувати визначення відповідної схеми лікування, прогнозування і попередження небажаних наслідків при гострих кишкових інфекціях, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами.

7 Розроблена схема поєднаного приймання колоїдного срібла і комбінованого пробіотика на тлі базисної терапії при гострих кишкових інфекціях, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами, з позиції виявлених особливостей перебігу захворювання та на підставі фармакоекономічного аналізу, має найвищу ефективність витрат ($CER=2,7$), що робить її оптимальною для задоволення потреб хворих.

Практичні рекомендації

1 З метою прискорення одужання хворих, зменшення тривалості клінічних проявів гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами, покращання репарації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і нормалізації мікробіоценозу товстої кишки, слід призначати на фоні загальноприйнятої терапії розчин колоїдного срібла з розмірами частинок 25 нм, концентрацією 10 мг/л по 100 мл три рази на добу за 15 хвилин до їжі та комбінований пробіотик "Лакто" по 1 капсулі три рази на добу через 30 хвилин після приймання їжі протягом 5 днів.

2 При гострих кишкових інфекціях необхідно розраховувати інтегративні показники ендогенної інтоксикації, досліджувати вміст цитокінів (IL-1 beta, IL-4, IL-6, IL-10 і sIg A) та популяційний склад мікробіоти кишечника з подальшим використанням для прогнозування перебігу недуги, оцінки релевантності лікувальних засобів і корекції дисбіотичних зрушень.

3 В інфекційних стаціонарах та КІЗах слід впровадити інформаційно-програмне забезпечення СППР, для об'єктивного визначення відповідної схеми лікування, прогнозування і попередження небажаних наслідків при гострих кишкових інфекціях.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1 Полов'ян К. С. Гострі кишкові інфекції, викликані умовно патогенною мікрофлорою: перспективи досліджень / К. С. Полов'ян, М. Д. Чемич // Сучасні інфекції. – 2010. – № 2. – С. 91–100 (*автором проведено збір матеріалу та аналіз даних; підготовка статті до друку*).

2 Чемич М. Д. Епідеміологічні та клінічні особливості гострих кишкових інфекцій різної етіології у дорослих / М. Д. Чемич, В. М. Голубнича, К. С. Полов'ян // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2011. – № 2, Т. 2. – С. 108–113 (*автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу; підготовка статті до друку*).

3 Полов'ян К. С. Епідеміологічні та етіологічні особливості сучасних гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою / Полов'ян К. С., М. Д. Чемич // Профілактична медицина. – 2011. – № 3. – С. 43–46 (*автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка статті до друку*).

4 Полов'ян К. С. Зміни цитокінів, мікробіоценозу кишечника та клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій при використанні наносрібла / К. С. Полов'ян, М. Д. Чемич // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 2 (68). – С. 46–51 (*автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка статті до друку*).

5 Захворюваність і етіологічна структура гострих кишкових інфекцій на сучасному етапі / М. Д. Чемич, Н. Г. Малиш, К. С. Полов'ян [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 3 (69). – С. 36–42 (*автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка статті до друку*).

6 Довбиш А. С. Система підтримки прийняття рішень для визначення схеми лікування гострої кишкової інфекції / А. С. Довбиш, Г. А. Стадник, К. С. Полов'ян // Вісник Сумського державного університету. Серія Технічні науки. – 2012. – № 1. – С. 21–26 (*автором проведено збір матеріалу та аналіз даних; підготовка статті до друку*).

7 Чемич М. Д. Вплив “Лакто” на клінічний перебіг, імунологічні та мікробіотичні зміни при гострих кишкових інфекціях / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2012. – № 35. – С. 303–310 (*автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка статті до друку*).

8 Морфологические изменения печени при экспериментальной острой кишечной инфекции в условиях терапии коллоидным наноаквахелатом серебра / Е. С. Половьян, Р. А. Москаленко, Н. Д. Чемич [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – № 4. – С. 37–41 (*автором проведено експеримент, проведено збір матеріалу та аналіз даних; підготовка статті до друку*).

9 Морфологические изменения кишечника при экспериментальной острой кишечной инфекции в условиях терапии коллоидным серебром / Е. С. Половьян, Н. Д. Чемич, Р. А. Москаленко [и др.] // Georgian Medical News. – 2012. –

№ 6 (207). – С. 63–67 (автором проведено експеримент, проведено збір матеріалу та аналіз даних; підготовка статті до друку).

10 Полов'ян К. С. Мікробіотичні та фармакоекономічні аспекти раціонального лікування гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами / К. С. Полов'ян, М. Д. Чемич // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 1 (71). – С. 57-60 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка статті до друку).

11 Чемич Н. Д. Фармакоекономічний аналіз сучасних підходів к ліченню острих кишечних інфекцій / Н. Д. Чемич, Е. С. Полов'ян // Рецепт. – 2013. – № 1 (87). – С. 69-74 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка статті до друку).

12 Патент № 71846 України, ⁽⁵¹⁾ МПК (2006.01) А 61 К 33/38. “Спосіб лікування гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами з використанням колоїдного срібла” / Чемич М. Д., Полов'ян К. С., Гуков С. В.; заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № u201201181; заявл. 06.02.2012; опубл. 25.07.2012, Бюл. № 14 (автором розроблено та впроваджено спосіб; підготовка до подання заявки).

13 Патент № 73202 України, ⁽⁵¹⁾ МПК (2006.01) А 61 К 35/74. “Спосіб лікування гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами з використанням комбінованого пробіотику і колоїдного срібла” / Чемич М. Д., Полов'ян К. С.; заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № u201204096; заявл. 03.04.2012; опубл. 10.09.2012, Бюл. № 17 (автором розроблено та впроваджено спосіб; підготовка до подання заявки).

14 Інформаційний лист про нововведення у системі охорони здоров'я № 324 – 2012 Чемич М. Д., Полов'ян К. С. “Застосування комбінованого пробіотику “Лакто” у лікуванні гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами” (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка інформаційного листа до друку).

15 Застосування наноавтохелату срібла на моделі гострої кишкової інфекції щурів in vivo / К. С. Полов'ян, Погорелов М. В., Москаленко Р. А. [та ін.] // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – № 3. – С. 58-59 (автором проведено експеримент, проведено збір матеріалу та аналіз даних; підготовка тез до друку).

16 Полов'ян К. С. Вивчення безпечності наноавтохелату срібла на моделі гострої кишкової інфекції щурів in vivo / К. С. Полов'ян // Мат-ли міжнародної науково-практичної конф-ції студент., молодих вчених, лікарів та викладачів “Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Мікроелементози в клінічній медицині”, 21-23 квітня 2010 р. – Суми: Вид-во СумДУ, 2010. – С. 115 (автором проведено експеримент, проведено збір матеріалу та аналіз даних; підготовка тез до друку).

17 Полов'ян К. С. Стан мікробіоценозу кишечника у хворих на гострі кишкові інфекції, викликані умовно-патогенними збудниками / К. С. Полов'ян, М. Д. Чемич, Л. В. Бейла // Мат-ли Всеукраїнської наук.-практичної конференції “Хіміо- та імунотерапія інфекційних хвороб”, 18-19 травня 2010 р. – Суми: Вид-во СумДУ,

2010. – С. 5-6 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

18 Половьян Е. С. Эпидемиологические и этиологические особенности острых кишечных инфекций вызванных условно-патогенной флорой / Е. С. Половьян, Н. Д. Чемич // Журнал Инфектологии, I-й конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням 1-3 декабря 2010 г., Санкт-Петербург. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 100 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

19 Половьян Е. С. Влияние Candida spp. на эндогенную интоксикацию при острых кишечных инфекциях / Е. С. Половьян, В. Г. Николенко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции по медицинской микологии (XIV Кашкинские чтения), г. Санкт-Петербург. – 2011. – С. 102–103 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

20 Половьян Е. С. Влияние наносеребра на клиническое течение острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами / Е. С. Половьян // Материалы 76-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых “Молодёжная наука и современность”. – Курск, ГОУ ВПО КГМУ. – 2011. – Т. I. – С. 47–48 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

21 Полов'ян К. С. Вплив наносрібла на клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій, мікробіоценоз кишечника і цитокіни / К. С. Полов'ян, М. Д. Чемич // Мат-ли Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України “Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб”, 19-20 травня 2011 р. – Суми: ТДМУ, 2011 – С. 135-136 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

22 Полов'ян К. С. Гострі кишкові інфекції нез'ясованої етіології / К. С. Полов'ян, В. М. Голубнича // Мат-ли Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України “Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб”, 19-20 травня 2011 р. – Суми: ТДМУ, 2011 – С. 94–95 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

23 Полов'ян К. С. Імунологічні та мікробіотичні зміни та їх зв'язки при гострих кишкових інфекціях під впливом колоїдного цитрату наносрібла / К. С. Полов'ян // Материалы XI наукової конференції студентів і молодих вчених “Новини і перспективи медичної науки”, 13-15 квітня 2011 р. – Дніпропетровськ: ДДМА, 2011 р. – Ч. I. – С. 147–148 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

24 Полов'ян К. С. Вивчення впливу колоїдного цитрату наносрібла на клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій, мікробіоценоз кишечника і цитокіни / К. С. Полов'ян // Мат-ли міжнародної науково-практичної конф-ції студент., молодих вчених, лікарів та викладачів “Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти

мікроелементозів”, 20-22 квітня 2011 р. – Суми: Вид-во СумДУ, 2011. – С. 147-148 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

25 Гематологічні, імунологічні та мікробіотичні профілі в популяції Північно-Східного регіону України в сучасних умовах / К. С. Полов'ян, В. К. Іганова, Л. І. Солдатова [та ін.] // Мат-ли міжнародної науково-практичної конф-ції студент., молодих вчених, лікарів та викладачів “Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів”, 20-22 квітня 2011 р. – Суми: Вид-во СумДУ, 2011. – С. 138 (автором проведено збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

26 Вивчення клінічного ефекту колоїдного срібла на моделі гострої кишкової інфекції *in vivo* / К. С. Полов'ян, М. Д. Чемич, Т. В. Івахнюк [та ін.] // Мат-ли Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, присвяченої 155-річчю з дня народження В. В. Підвисоцького “Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини”, 19-20 квітня 2012 р. – Одеса: Одеський мед університет, 2012. – С. 156 (автором проведено експеримент, проведено збір матеріалу та аналіз даних; підготовка тез до друку).

27 Полов'ян К. С. Фармакоеконічний аналіз різних способів лікування гострих кишкових інфекцій / К. С. Полов'ян, М. Д. Чемич // Мат-ли Всеукраїнської наук.-практичної конференції студентів та молодих вчених “Актуальні питання створення нових лікарських засобів”, 19-20 квітня 2012 р. – Харків: НфаУ. – Т. II. – 2012. – С. 567 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

28 Полов'ян Е. С. Влияние коллоидного серебра и пробиотика на профиль цитокинов при острых кишечных инфекциях / Е. С. Полов'ян // Сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с междунар. Участием, посвященной 70-летию проф. А. А. Чумакова “Актуальные вопросы медицинской науки”. – Ярославль: ООО “Издательско-полиграфический комплекс “Индиго”, 2012. – С. 79 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

29 Полов'ян К. С. Вплив колоїдного срібла і комбінованого пробіотика на клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій / К. С. Полов'ян, М. Д. Чемич // Тези доповідей наук.-практичної конференції “Сучасний стан та проблеми інфекційної захворюваності в Україні”, 10-11 жовтня 2012 р. – Київ: ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України”, 2012. – С. 19 (автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

30 Полов'ян К. С. Вивчення мікробіоценотичних змін при гострих кишкових інфекціях під впливом колоїдного срібла і комбінованого пробіотика / К. С. Полов'ян, М. Д. Чемич, Л. В. Белай // Мат-ли Всеукраїнської наук.-практичної конференції інфекціоністів “Природно-осередкові інфекції”, 17-18 травня 2012 р. – Ужгород: ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2012. – С. 262–263 (автором проведено

обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).

31 Полов'ян К. С. Вивчення впливу пробіотика і колоїдного срібла на профіль цитокінів при гострих кишкових інфекціях, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами / К. С. Полов'ян // Мат-ли міжнародної науково-практичної конференції студент., молодих вчених, лікарів та викладачів “Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів”, 10-12 квітня 2012 р. – Суми: Вид-во СумДУ, 2012. – С. 144 (*автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).*

32 Полов'ян К. С. Мікробіотичні та імунологічні зміни та їх зв'язки при гострих кишкових інфекціях під впливом комбінованого пробіотика / К. С. Полов'ян // Мат-ли Всеукраїнської наук.-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини “Антибіотикорезистентність та шляхи її подолання”, 30-31 травня 2012 р. – Суми: Вид-во СумДУ, 2012. – С. 88–90 (*автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).*

33 Полов'ян Е. С. Влияние комбинированного пробиотика на микробиоценоз кишечника при острых кишечных инфекциях / Е. С. Полов'ян, Н. Д. Чемич // Мат-лы Всероссийской научно-практической конференции по медицинской микологии (XV Кашкинские чтения), г. Санкт-Петербург. – 2012. – С. 119 (*автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).*

34 Полов'ян Е. С. Влияние пробиотика на состояние местного иммунитета и микробиоценоз кишечника при острых кишечных инфекциях / Е. С. Полов'ян, Н. Д. Чемич // Журнал Инфектологии, II-й конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, 12-14 сентября 2012 г., Астана. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 83 (*автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).*

35 Polovyan K. S. The effect of colloidal silver on the immunological parameters in acute intestinal infections / K. S. Polovyan // Вестник РГМУ. – 2013. – № 1. – С. 225 (*автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).*

36 Полов'ян Е. С. Влияние коллоидного серебра на иммунологические показатели при острых кишечных инфекциях / Е. С. Полов'ян, Н. Д. Чемич // Мат-лы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – 2013. – С. 321 (*автором проведено обстеження хворих, збір матеріалу, аналіз і статистична обробка даних; підготовка тез до друку).*

АННОТАЦИЯ

Половьян Е. С. Клинико-лабораторные и иммунологические изменения при острых кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, прогнозирование и коррекция последствий. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины», Киев, 2013.

Обследовано 100 больных с среднетяжелым течением острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Исследованы клиническое течение заболевания, интегративные индексы эндогенной интоксикации, показатели красной крови, содержание IL-1 beta, IL-4, IL-6, IL-10 и sIg A в сыворотке крови, а также состояние микробиоценоза кишечника в динамике при различных способах лечения. В условиях эксперимента *in vivo* (32 самца крыс, распределенных по 4 группам по 8 особей в каждой) исследованы морфометрические показатели тонкого, толстого кишечника и печени под влиянием коллоидного серебра на модели острой кишечной инфекции, вызванной условно-патогенными микроорганизмами. Методы исследования: клинические, эпидемиологические, бактериологические, иммунологические, морфологические и математико-статистические.

На основании проведенных исследований получены дополнительные сведения о взаимодействии микрофлоры толстой кишки, иммунной и гематологической систем при острых кишечных инфекциях. На основании выявленных изменений исследуемых показателей, впервые дано клинико-патогенетическое обоснование нового подхода к лечению данной нозологии, которое было реализовано путем сочетанного назначения коллоидного серебра и комбинированного пробиотика. Применение данной схемы способствует сокращению продолжительности болевого и диарейного синдромов, сроков пребывания больных в стационаре. Совместное использование данных лекарственных средств приводит к снижению уровня про- и противовоспалительных интерлейкинов и sIg A, нормализации микрофлоры кишечника, что не сопровождается усилением эндогенной интоксикации. На основании фармакоэкономического анализа доказано, что при назначении данной схемы лечения прямые затраты имеют наибольшую эффективность. Впервые разработано информационно-программное обеспечение системы поддержки принятия решений для объективизации выбора схемы лечения больных и усовершенствования прогнозирования риска развития нежелательных последствий.

В условиях эксперимента впервые доказано положительное влияние коллоидного серебра в уменьшении выраженности реактивных изменений в печени и кишечнике крыс на модели острой кишечной инфекции. Впервые установлено, что использование коллоидного серебра в терапевтической дозе 0,02 мг/кг/сут. не несет в себе риск возникновения ятрогенного аргироза.

Ключевые слова: острая кишечная инфекция, условно-патогенные микроорганизмы, клиническое течение, интегративные показатели эндогенной интоксикации, цитокины, микробиоценоз кишечника, коллоидное серебро, пробиотик, система поддержки принятия решений, фармакоэкономический анализ.

АНОТАЦІЯ

Полов'ян К. С. Клініко-лабораторні та імунологічні зміни при гострих кишкових інфекціях, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами, прогнозування та корекція наслідків. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, 2013.

На підставі результатів клінічного обстеження та вивчення змін інтегративних показників ендогенної інтоксикації, дослідження направленості і взаємозв'язку гематологічних, імунологічних і мікробіотичних показників, проведення фармакоеконічного аналізу, а також на підставі експериментального дослідження, створення системи підтримки прийняття рішень, обґрунтовано призначення колоїдного срібла разом з комбінованим пробіотиком для лікування хворих на гострі кишкові інфекції, викликані умовно патогенними мікроорганізмами.

Ключові слова: гостра кишкова інфекція, умовно патогенні мікроорганізми, клінічний перебіг, інтегративні показники ендогенної інтоксикації, цитокіни, мікробіоценоз кишечника, колоїдне срібло, пробіотик, система підтримки прийняття рішень, фармакоеконічний аналіз.

ABSTRACT

Polovyan K. S. Clinical, laboratory and immunological changes in acute intestinal infections caused by opportunistic microorganisms, prediction and correction of side effects. – Manuscript.

The dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.13 – infectious diseases. SE “Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L. V. Gromashevsky, NAMS of Ukraine”, Kyiv, 2013.

Based on the results of clinical examination and study changes in integrative indexes of endogenous intoxication, research of relationship hematological, immunological and microbiological indicators, pharmacoeconomic analysis, and on experiment, the creation of decision support systems, grounded appointment colloidal silver with a combined probiotic for treatment of patient with acute intestinal infections caused by opportunistic microorganisms.

Keywords: acute intestinal infection, opportunistic microorganisms, clinical course, integrative indexes of endogenous intoxication, cytokines, microbiocenosis of intestine, colloidal silver, probiotic, decision support system, pharmacoeconomic analysis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГКІ	–	гостра кишкова інфекція
ГПІ	–	гематологічний показник інтоксикації
ІЗЛК	–	індекс зсуву лейкоцитів
Ілім	–	лімфоцитарний індекс
ЛПІ	–	лейкоцитарний індекс інтоксикації
РА	–	реакція аглютинації
СЕІ	–	синдром ендогенної інтоксикації
СЕМ	–	скануюча електронна мікроскопія
СППР	–	система підтримки прийняття рішень
УПМ	–	умовно патогенні мікроорганізми
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	–	швидкість осідання еритроцитів
СЕР	–	коефіцієнт витратної ефективності
ІСЕР	–	коефіцієнт приросту ефективності витрат