

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ
ЗМІНИ ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ
ІНФЕКЦІЯХ, ВИКЛИКАНИХ УМОВНО
ПАТОГЕННИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ,
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА КОРЕКЦІЯ НАСЛІДКІВ**

Полов'ян Катерина Сергіївна

Науковий керівник:

д-р мед. наук, професор Чемич Микола Дмитрович

Актуальність

- В Україні щорічно зростає захворюваність на ГКІ, спричинені УПМ родини Enterobacteriaceae.
- Перед клініцистами постала проблема пригнічення нормальної мікрофлори різних біотопів людини на тлі розширення спектру резистентності УПМ до етіотропних засобів.
- Триває пошук засобів для лікування ГКІ, які зменшують прояви ендогенної інтоксикації, забезпечують ерадикацію збудників, покращують репарацію слизової оболонки ШКТ і підвищують колонізаційну резистентність нормальної мікрофлори.
- Для обґрунтування рішення про вибір терапевтичної тактики є потреба у проведенні фармакоеконімічної оцінки різних схем лікування для раціонального використання фінансових ресурсів.

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 IL-1 beta, IL-4, IL-6, IL-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.

Матеріали і методи

- Обстежено 100 хворих з ГКІ, викликаними УПМ, віком ($42,51 \pm 2,87$) роки, що були госпіталізовані на ($1,38 \pm 0,10$) добу від початку захворювання у Сумську обласну інфекційну клінічну лікарню ім. З. Й. Красовицького.
- Контрольна група – 20 клініко-анамнестично здорових донорів із Сумського обласного центру служби крові і трансфузіології віком ($37,95 \pm 1,72$) роки.
- Розподіл респондентів за гендерною ознакою:



Групи дослідження

Усі хворі (100 осіб)

1-а група
(25 осіб)
13 чоловіків;
12 жінок

*базисна
терапія:
промивання
шлунка
і / або
кишечнику,
дієта,
регідрація,
фермент і
сорбент*

2-а група
(25 осіб)
14 чоловіків;
11 жінок

*колоїдне
срібло з
розмірами
частинок 25
нм 10 мг/л по
100 мл тричі
на добу за 15
хв. до їжі
протягом 5
днів на тлі
базисної
терапії*

3-я група
(25 осіб)
14 чоловіків;
11 жінок

*комбінований
пробіотик
“Лакто” по 1
капсулі тричі
на добу через
30 хв. після
прийому їжі
протягом 5
днів на тлі
базисної
терапії*

4-а група
(25 осіб)
12 чоловіків;
13 жінок

*розчин
колоїдного
срібла та
комбінований
пробіотик за
вказаними
схемами
протягом 5
днів на тлі
базисної
терапії*

Матеріали і методи:

- вивчали динаміку основних клінічних симптомів захворювання.
- До початку лікування і на $(5,63 \pm 0,14)$ добу з моменту госпіталізації здійснювали:
- загальний аналіз крові з вивченням рівнів лейкоцитів, ШОЕ, показників червоної крові - еритроцити, гемоглобін, гематокрит, середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), середня концентрація гемоглобіну (MCHC), зміна розмірів еритроцитів;
 - розрахування інтегративних показників ендогенної інтоксикації - лейкоцитарного індекса інтоксикації (ЛІІ), гематологічного показника інтоксикації (ГПІ), індекса зсуву лейкоцитів (ІЗЛК), лімфоцитарного індекса (ЛІІІ);
 - дослідження сироваткових рівнів IL-1 beta, IL-4, IL-6, IL-10 і sIg A методом ІФА (аналізатор Immuno Chem-2100, тест-системи Вектор Бест, м. Новосибірськ, Російська Федерація);
 - вивчення стану мікробіоценозу кишечника.
-
- Виконано фармакоекономічний аналіз “витрати-ефективність” для кожної схеми лікування хворих.
 - Створено інформаційно-програмне забезпечення системи підтримки прийняття рішень (СППР)

Експериментальне дослідження

8

- I група – інтактні статевозрілі щури

8

- II група – здорові щури, яким перорально вводили 2 мл колоїдного срібла 10 мг/л (0,02 мг/добу) кожні (24±2) год. протягом 7 днів

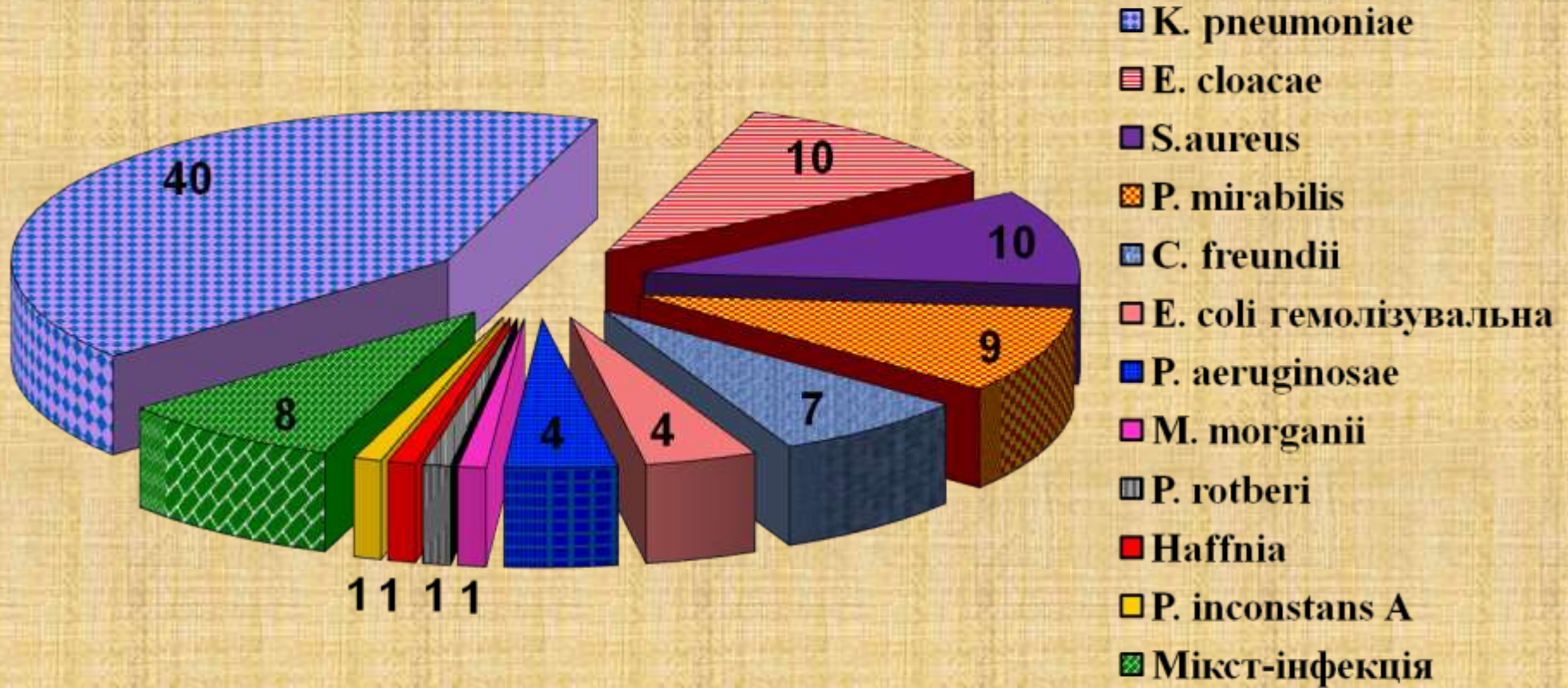
8

- III група – щури з модельованою ГКІ, що спричинена УПМ, які були проліковані з використанням базисної терапії: регідрон (2,5 мл/добу), смекта (0,15 г/добу в 3 прийоми), панкреатин (12 мг/добу в 3 прийоми) протягом 7 днів

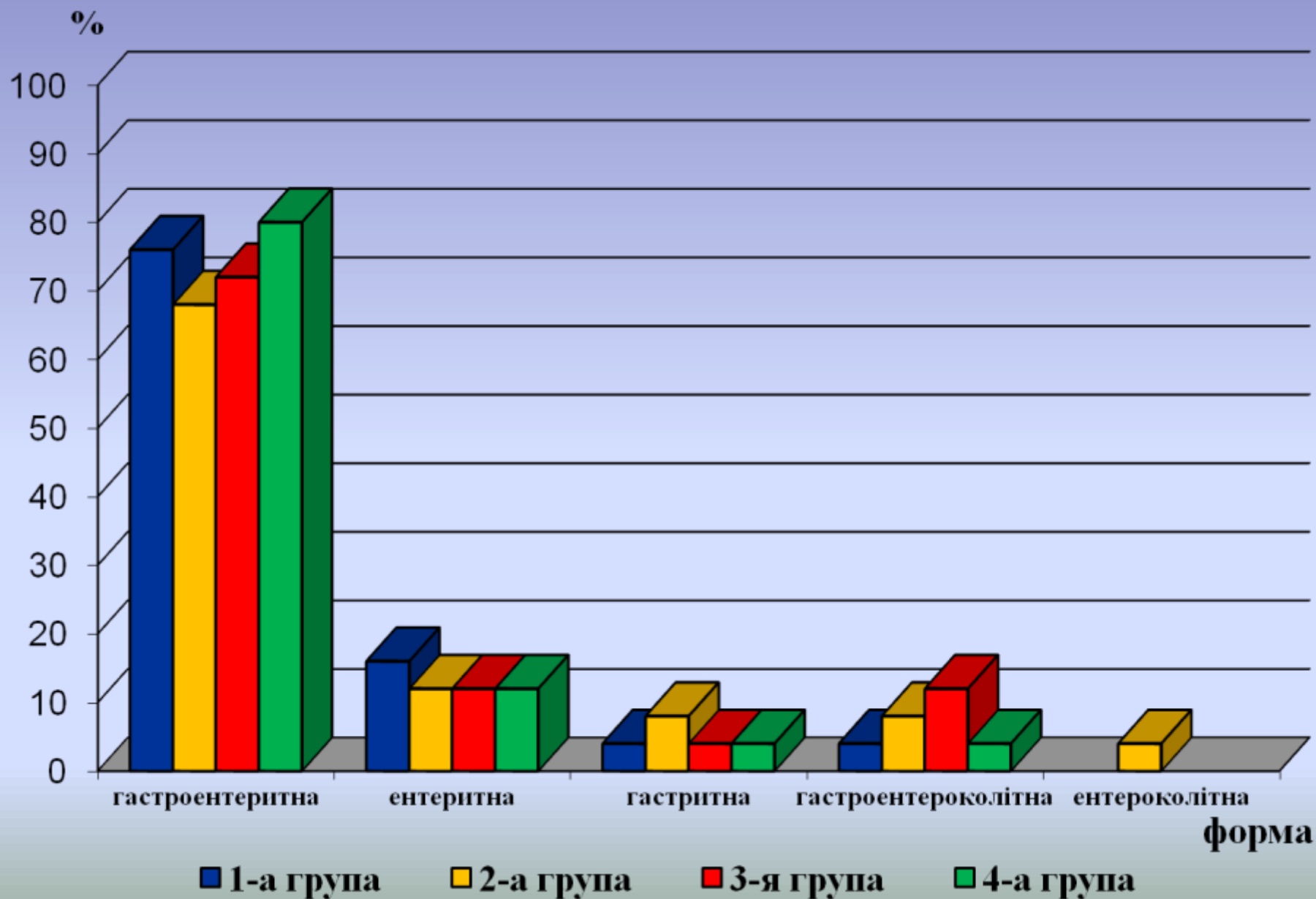
8

- IV група – щури з модельованою ГКІ, що спричинена УПМ, які були проліковані з використанням колоїдного срібла 2 мл колоїдного срібла 10 мг/л (0,02 мг/добу) кожні (24±2) год. на тлі базисної терапії протягом 7 днів

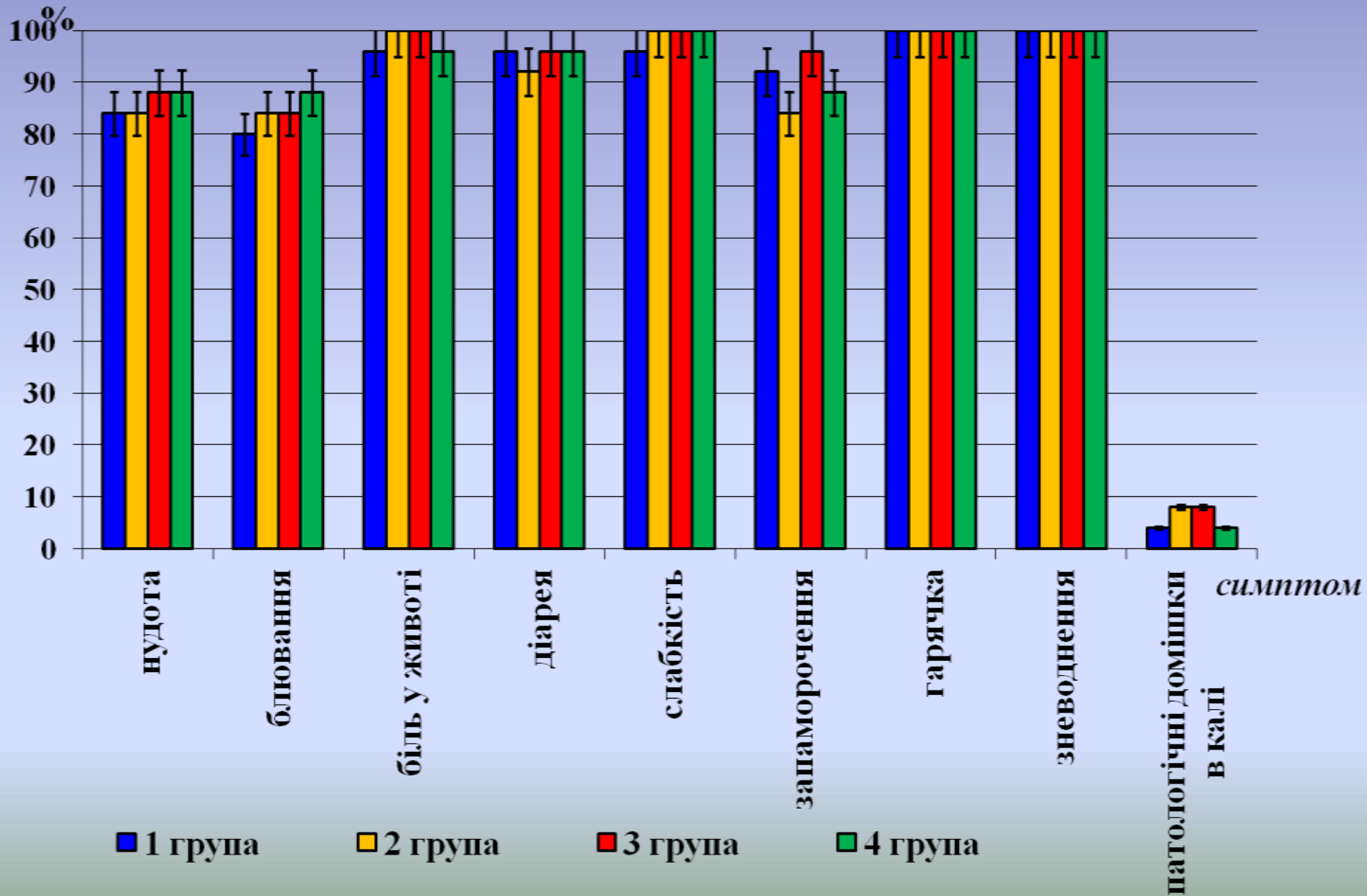
Розподіл пацієнтів з ГКІ залежно від різновиду УПМ (%)



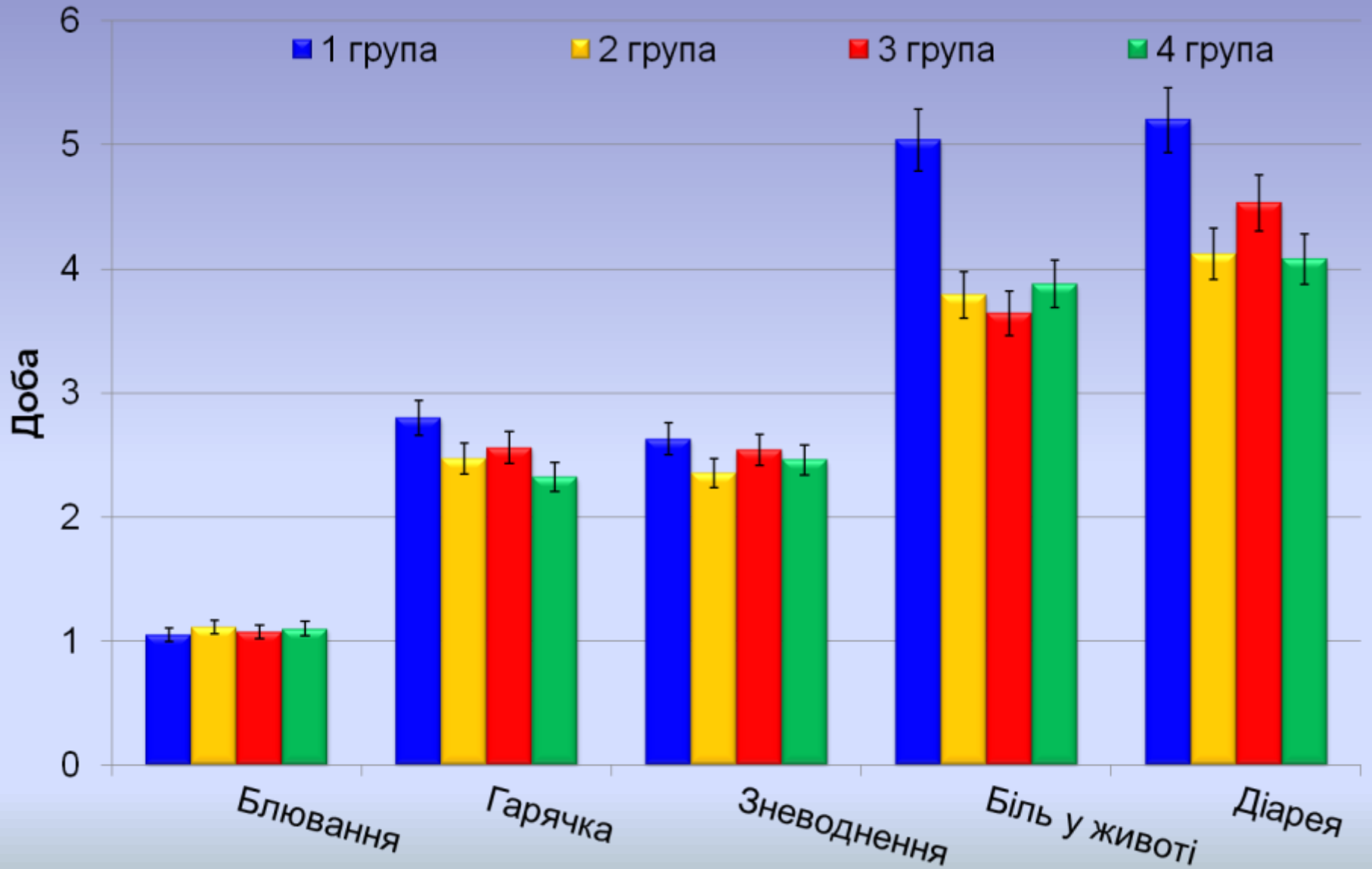
Розподіл пацієнтів за клінічними формами ГКІ



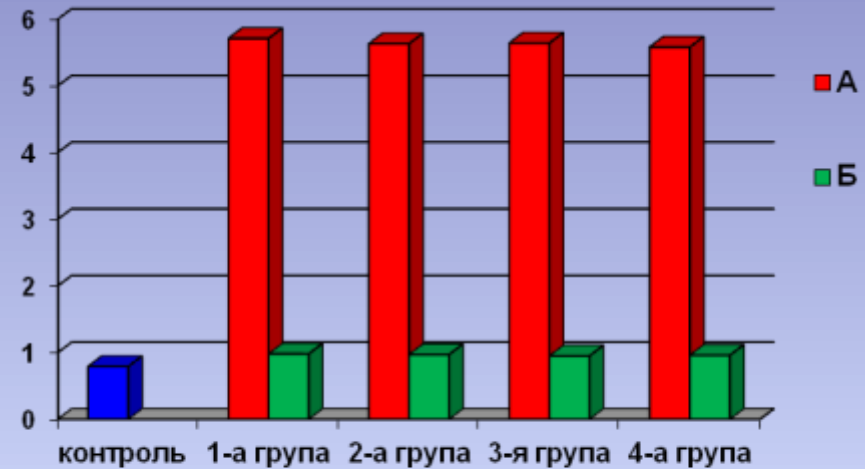
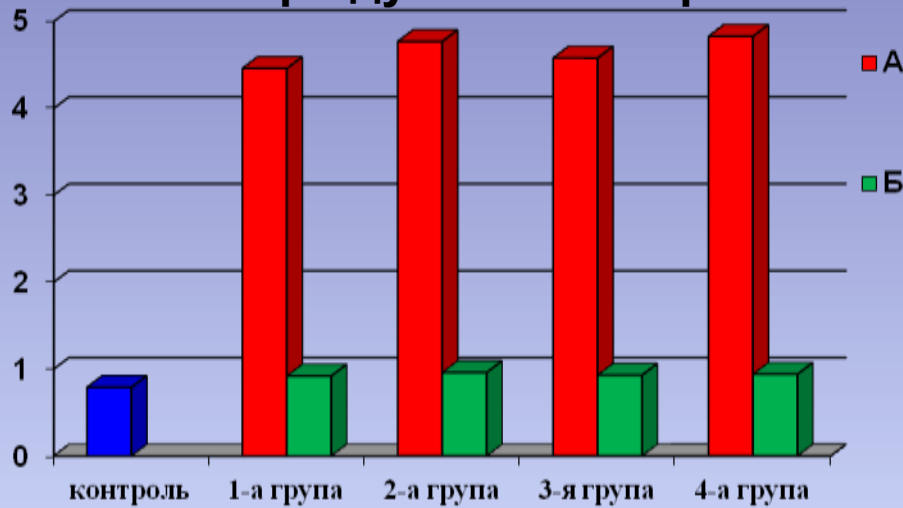
Частота виявлення клінічної симптоматики в обстежених хворих при госпіталізації



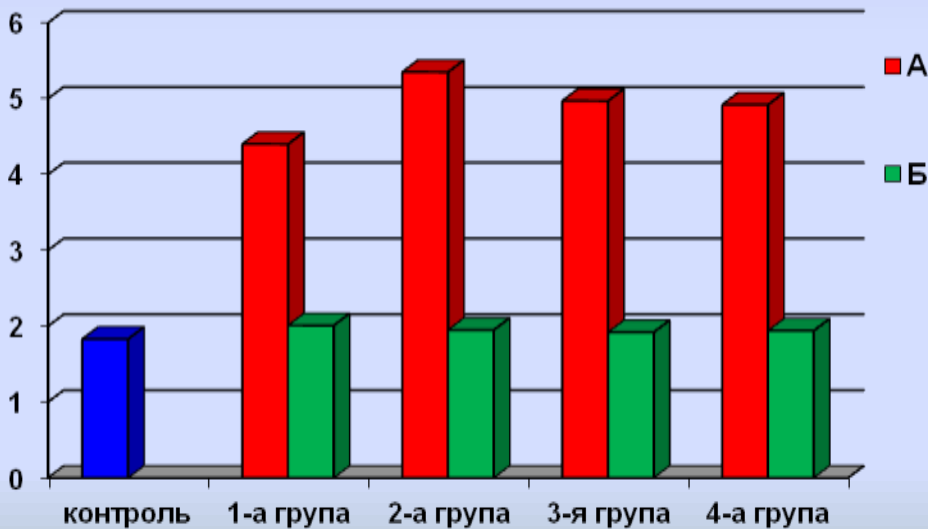
Тривалість основних клінічних симптомів у хворих з ГКІ



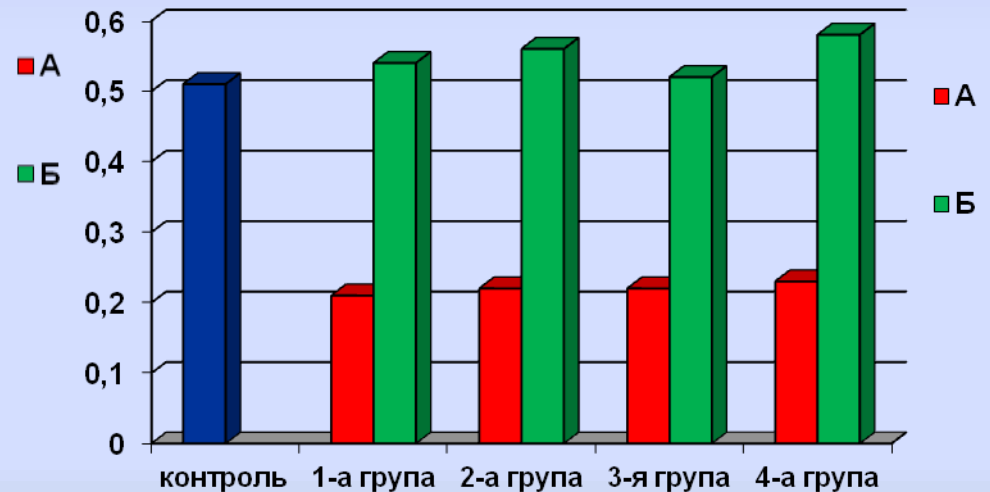
Залежність змін інтегративних показників ендогенної інтоксикації від періоду ГКІ та використаних лікувальних засобів (M±m)



ЛІІ



ГПІ

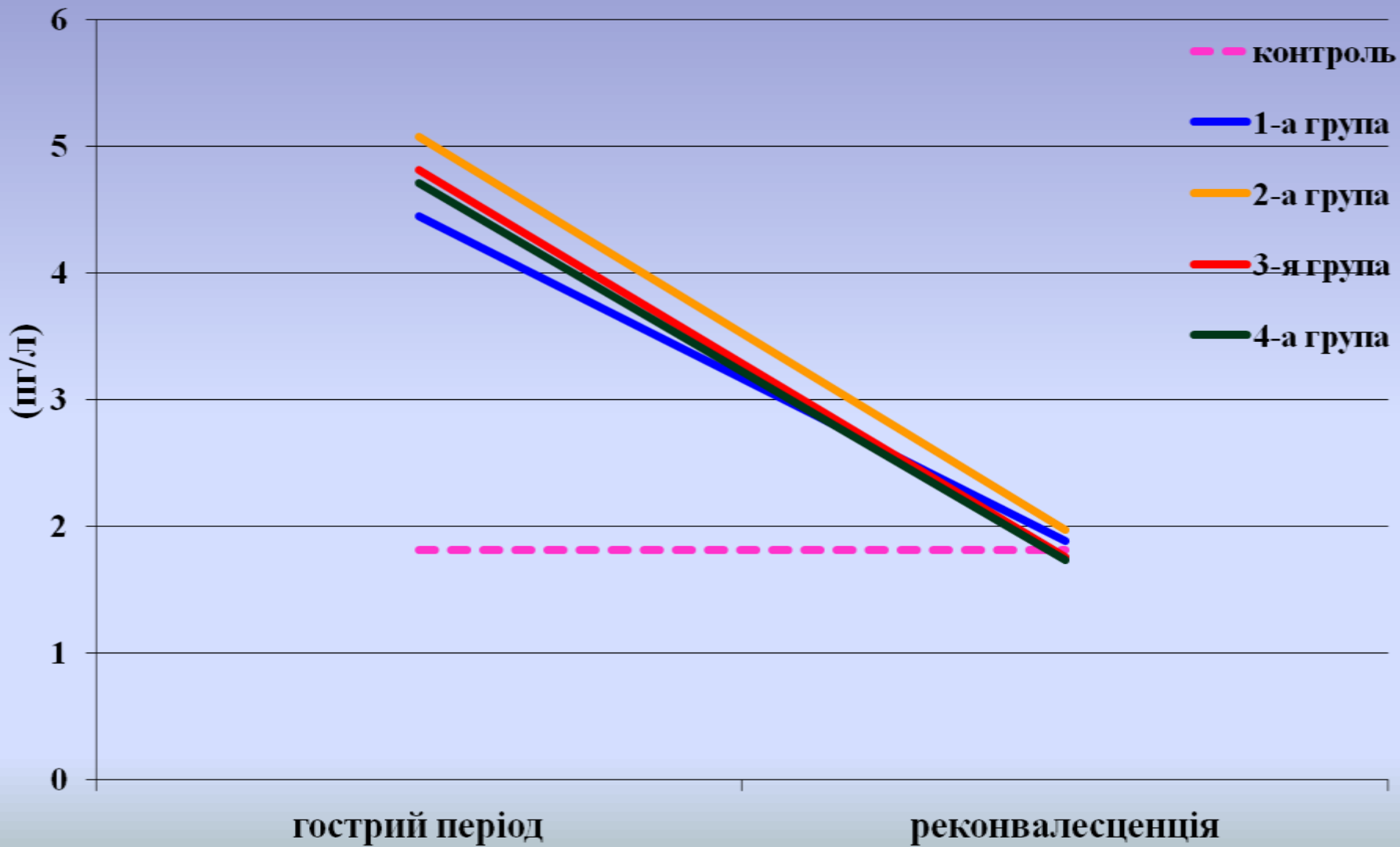


ІЗЛК

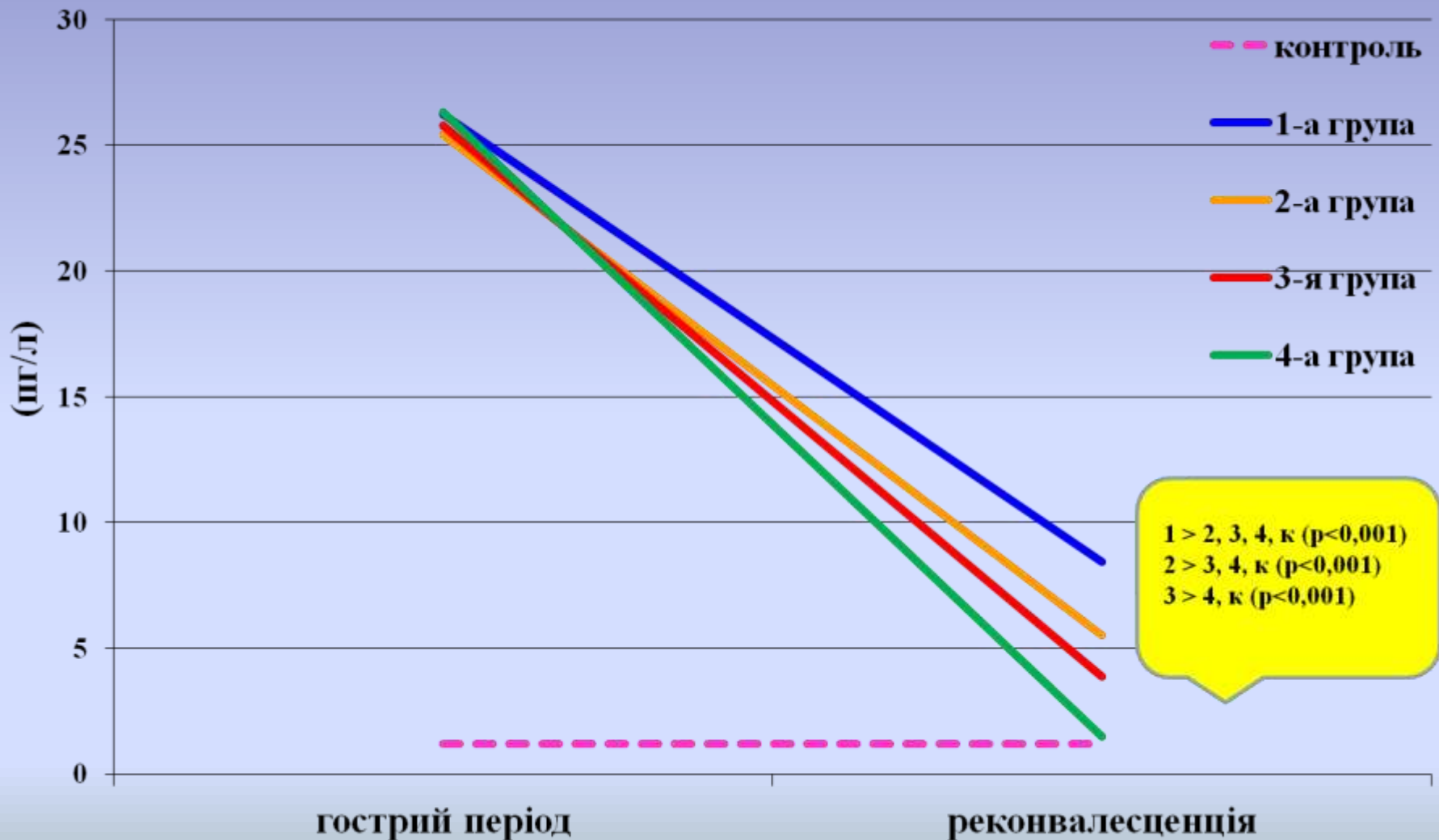
Ілім

Примітка. А – гострий період, Б - реконвалесценція

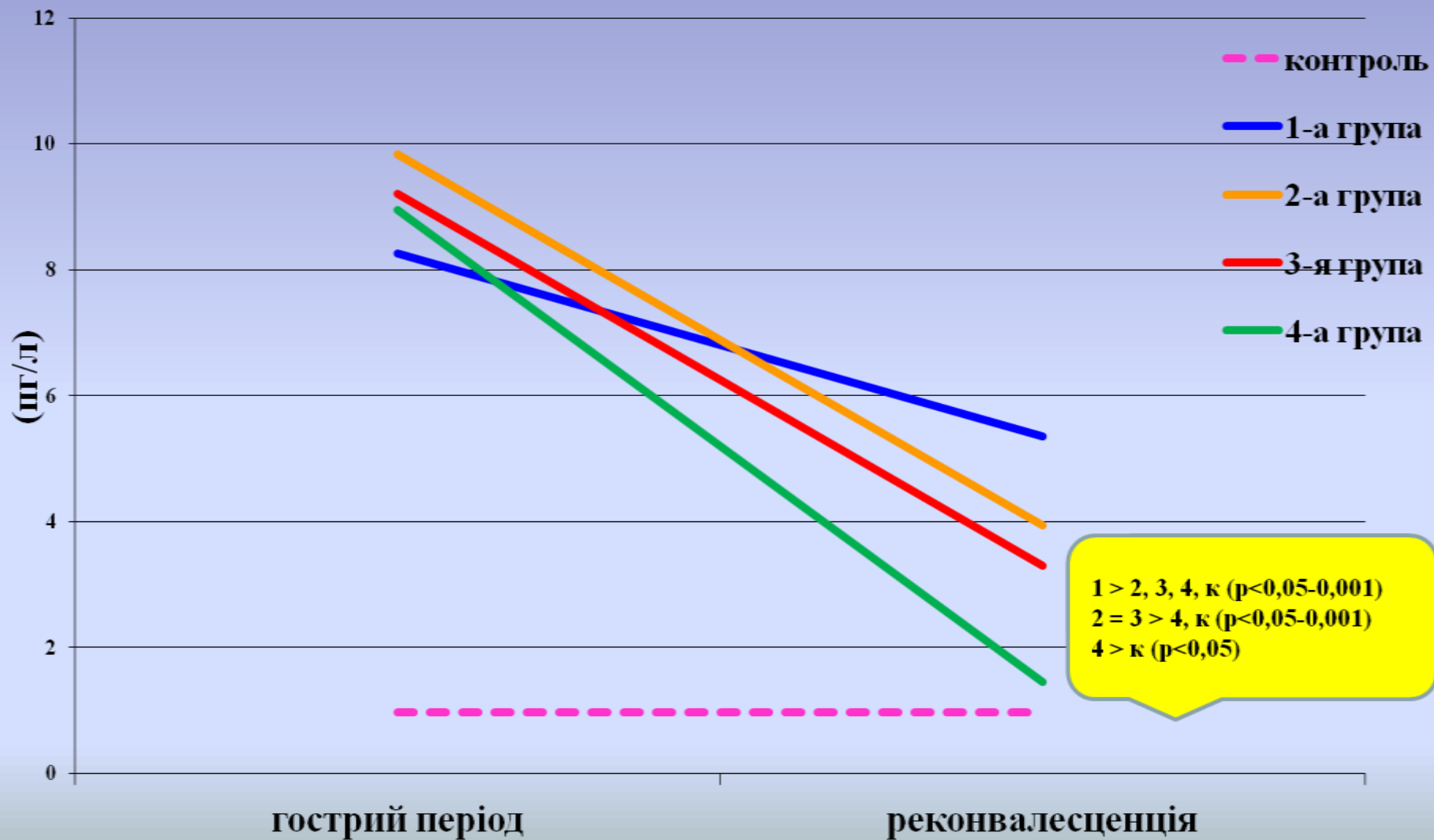
Зміни концентрації IL-1 beta у хворих з ГКІ



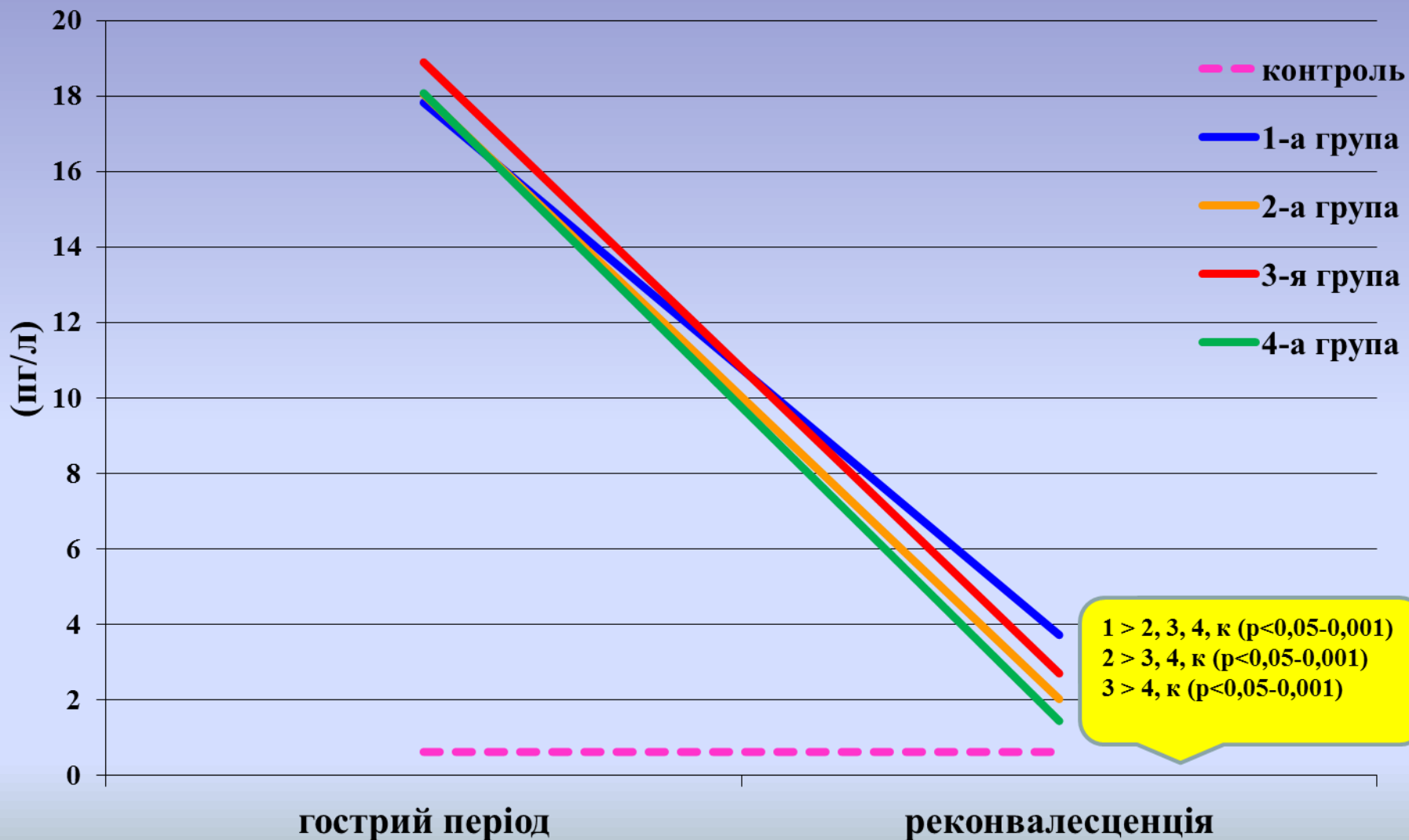
Зміни концентрації ІЛ-6 у хворих з ГКІ



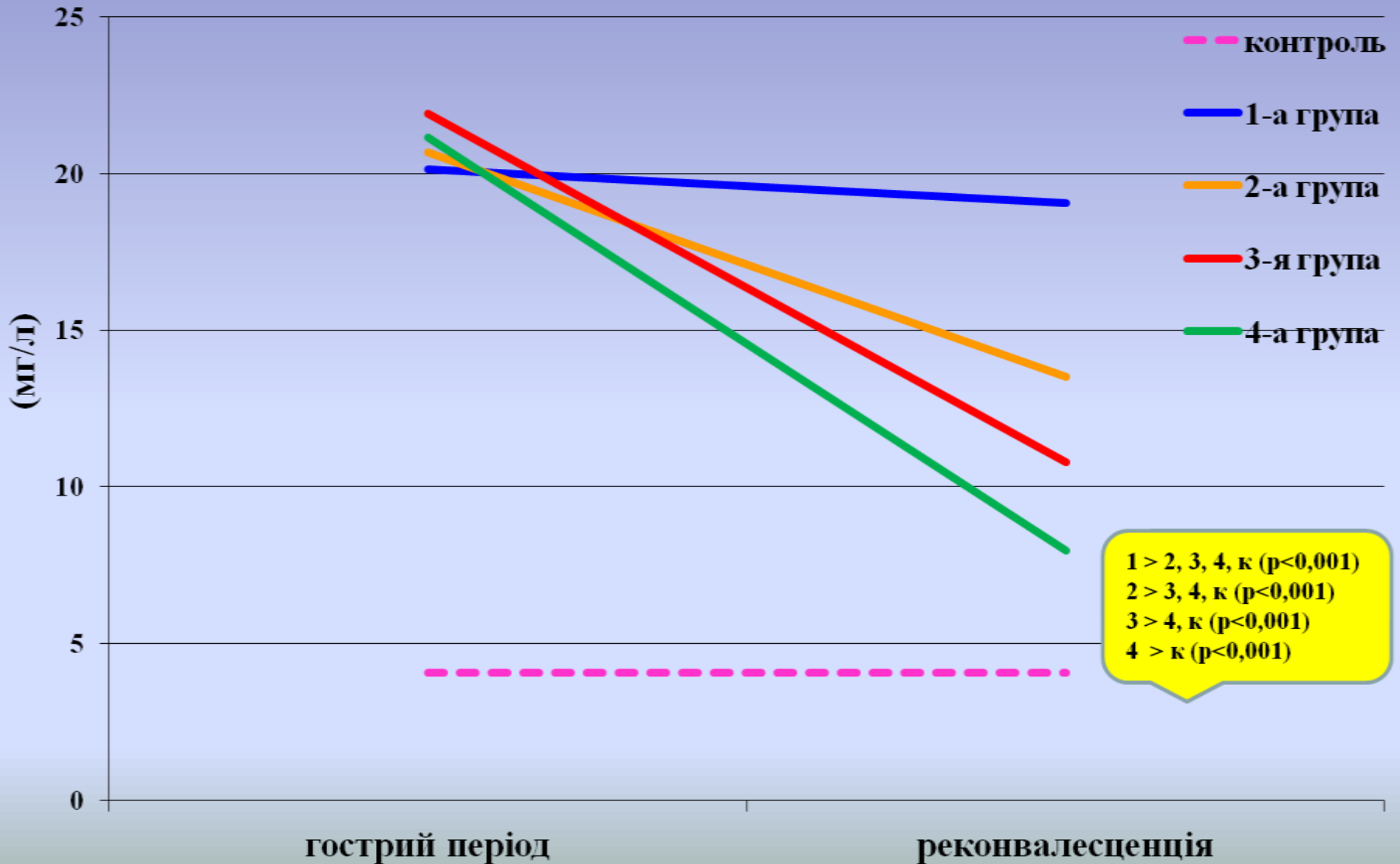
Зміни концентрації ІL-4 у хворих з ГКІ



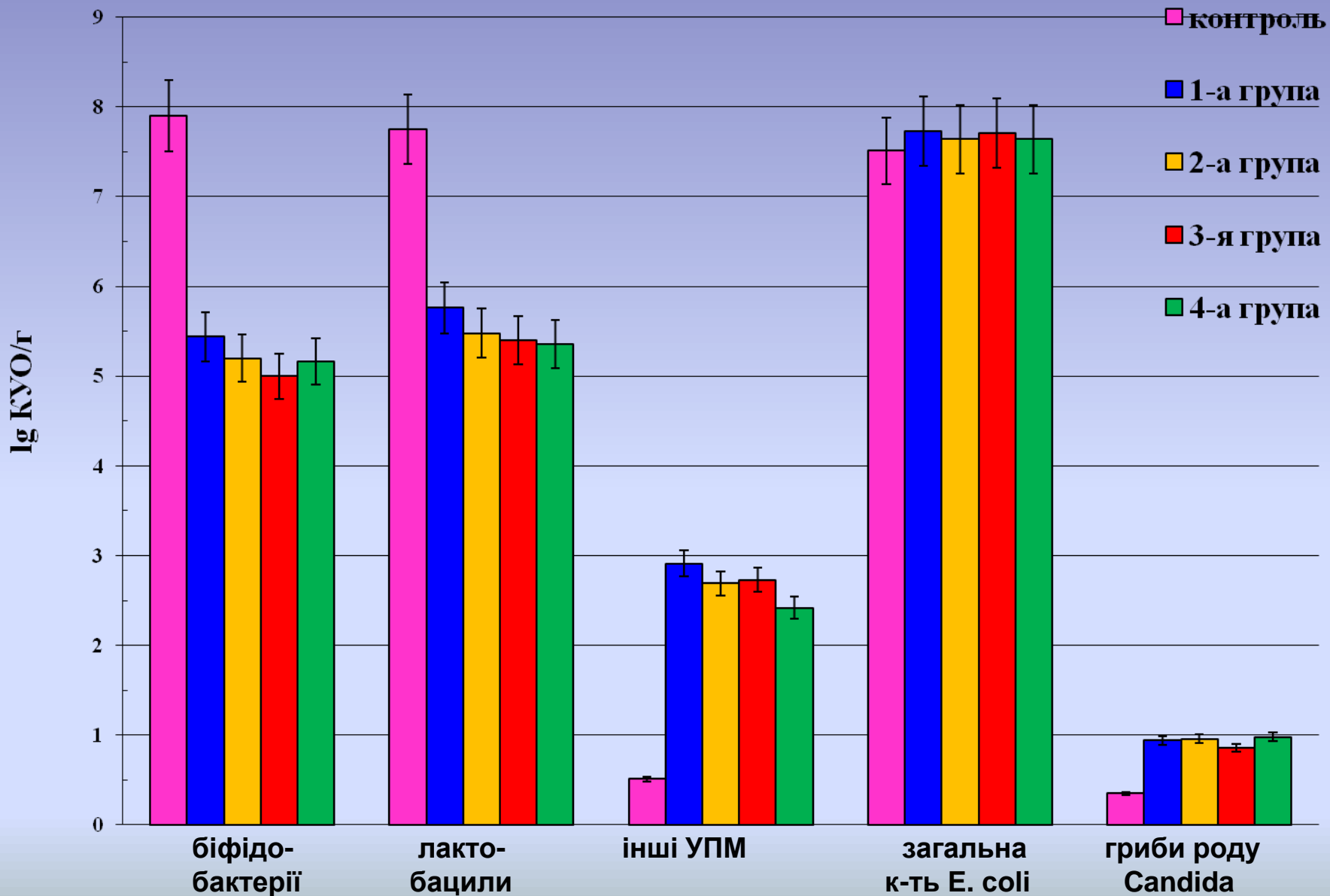
Зміни концентрації ІЛ-10 у хворих з ГКІ



Зміни концентрації sIg A у хворих з ГКІ



Мікробне число основних представників мікробіоти товстої кишки у хворих з ГКІ при госпіталізації

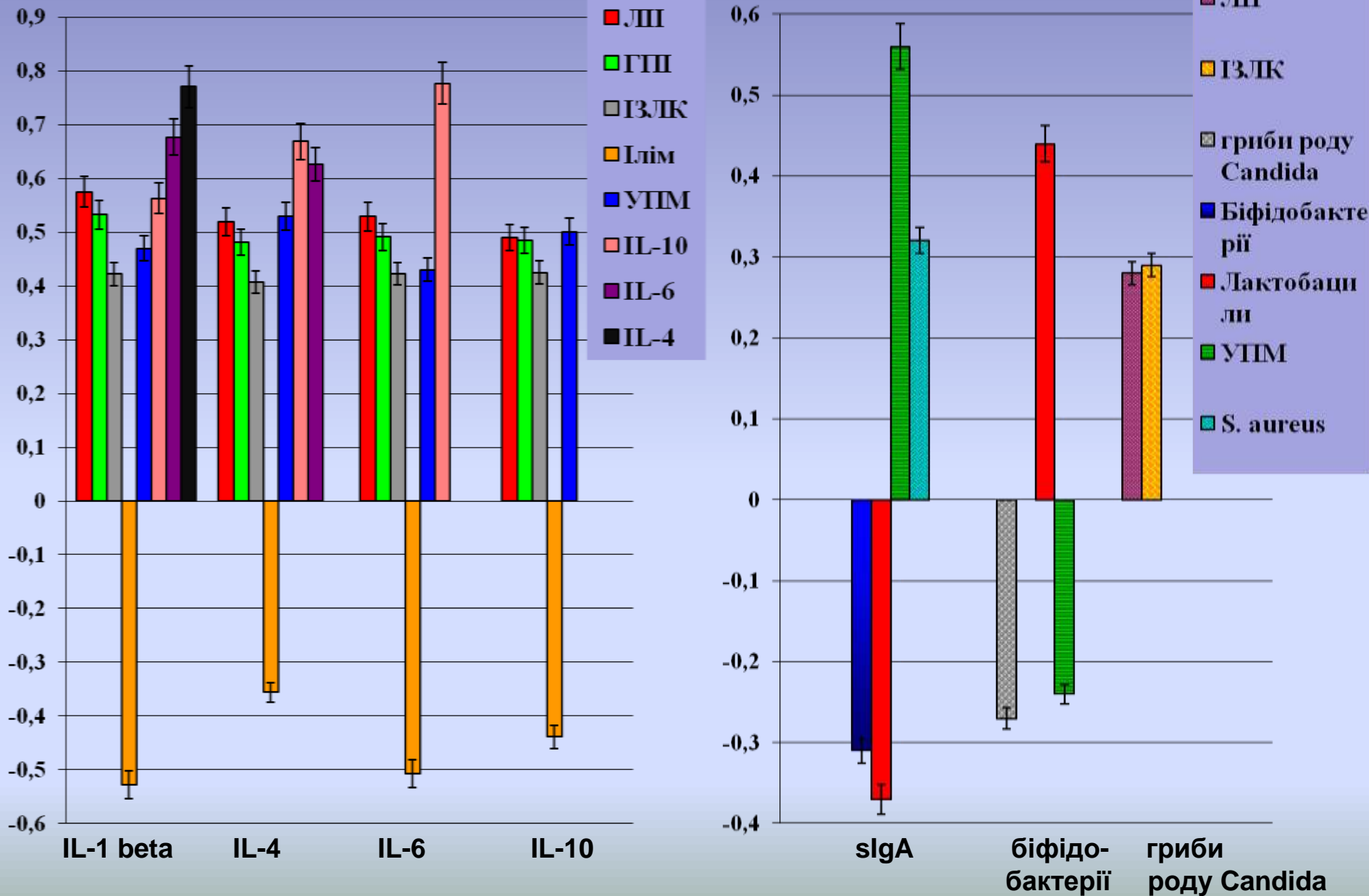


Залежність змін мікробіоценозу товстої кишки від лікувальних засобів і періоду хвороби (M±m)

Група								
Контроль (n=20)	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 – 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

Кореляційні зв'язки гематологічних, імунологічних і мікробіотичних показників ($p < 0,01$), обчислені за критерієм Спірмена

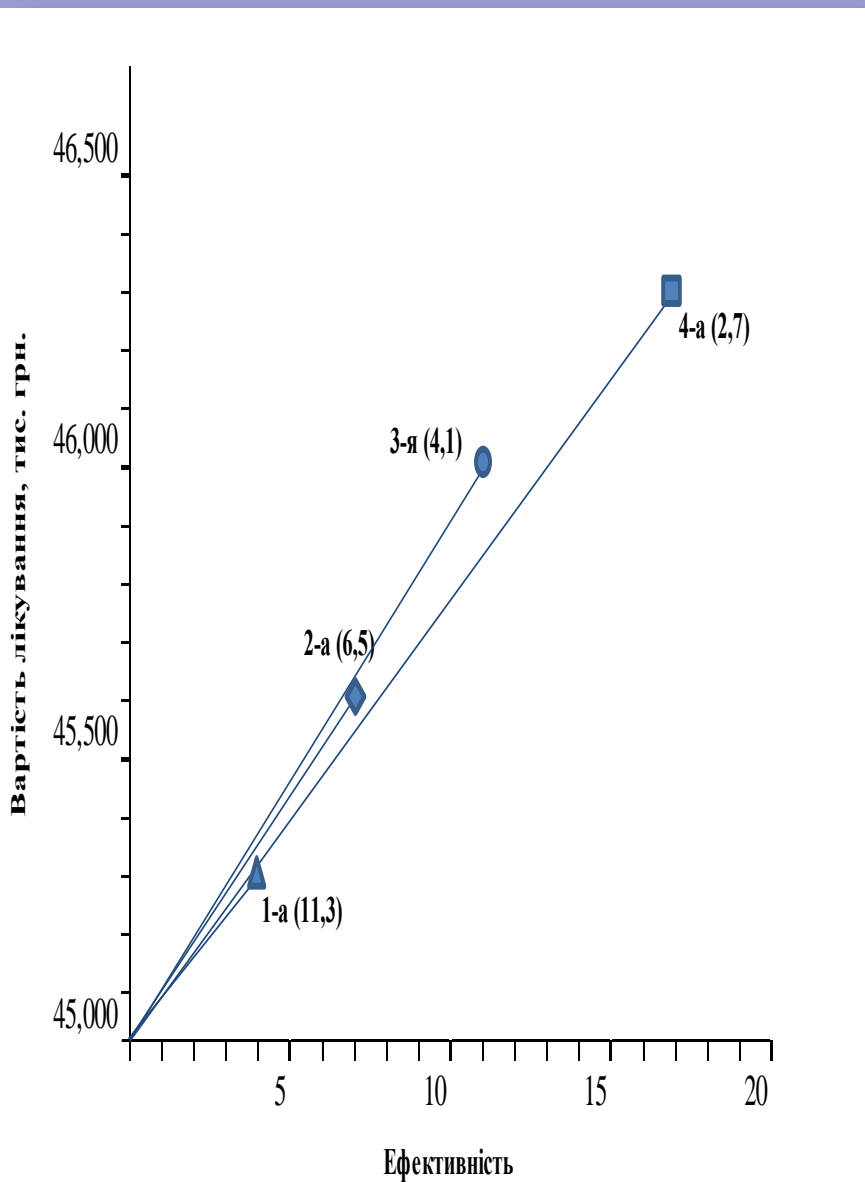


Вартість окремих складових прямих витрат

Лікувальний засіб	Середня роздрібна ціна препарату (грн.)	Середня вартість курсу лікування 1 хворого (грн.)	Середня вартість курсу лікування 25 хворих (грн.)
Регідрон (порошок)	3,35	13,4	335
Розчин Рингера (флакон 400 мл)	8,50	34	850
Смекта (порошок)	3,20	38,4	960
Панкреатин (таблетки № 50)	14	4,2	105
Лакто (капсули № 16)	26	26	650
Колоїдне срібло (розчин 10 мг/л)	8	12	300
Ліжко-день	344,40	1722	43050

CEA застосованих схем лікування хворих з ГКІ

CER



ICER

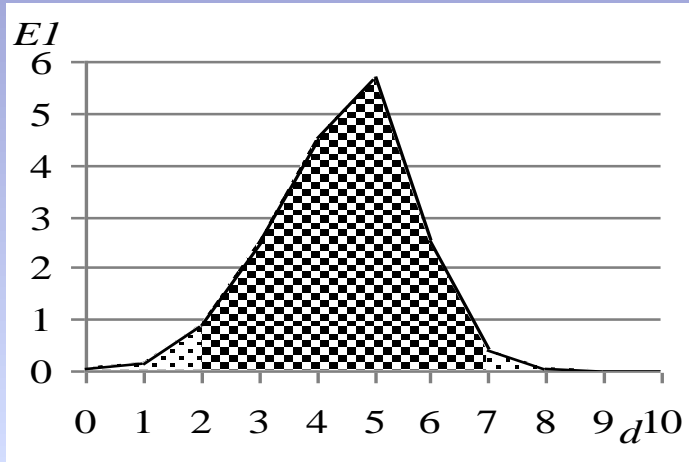
Показник	ICER ₁	ICER ₁₋₃	ICER ₁₋₄	ICER ₂₋₃	ICER ₂₋₄	ICER ₃₋₄
Показник	-2	3	4	3	4	4
Поліпшення стану 1 пацієнта (Од)	100	92,86	73	87,5	65	50
Поліпшення стану 1 пацієнта (Од)	0,01	0,011	0,014	0,011	0,015	0,02

Інформаційна база СППР

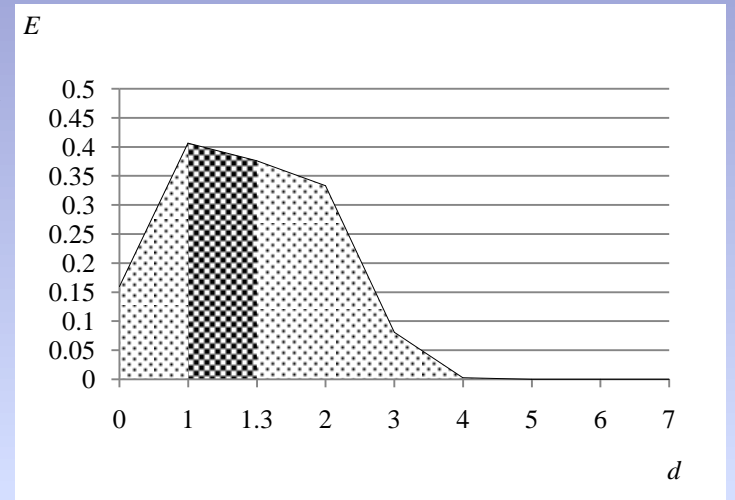
Ознака розпізнавання	Клінічний випадок		
	1	2	3
ЛП	7,46	3,96	9,36
ГП	10,45	5,23	13,10
ІЗЛК	6,69	3,35	8,09
Лім	0,14	0,18	0,08
ШОЕ, мм/год	15	20	12
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	12,4	10,4	13,0
патогенні Enterobacteriaceae	0	0	0
біфідобактерії	8	0	7
лактобацили	8	7	0
E. coli зі слабк. ферм. власт.	0	0	0
загальна кількість E. coli	7,85	7,94	7,92
E. coli гемолізуювальна	0	0	0
УПМ	7,20	6,60	7,15
S. aureus	0	0	5,63
S. гемолізуювальний	0	0	0
гриби роду Candida	4,25	0	4,92
sIg A, мг/л	22,12	24,00	27,43
IL-1 beta, пг/л	4,43	3,45	2,74
IL-4, пг/л	3,35	7,36	4,72
Клас	X ₂ ⁰	X ₃ ⁰	X ₄ ⁰

СППР для об'єктивізації вибору схеми лікування ГКІ

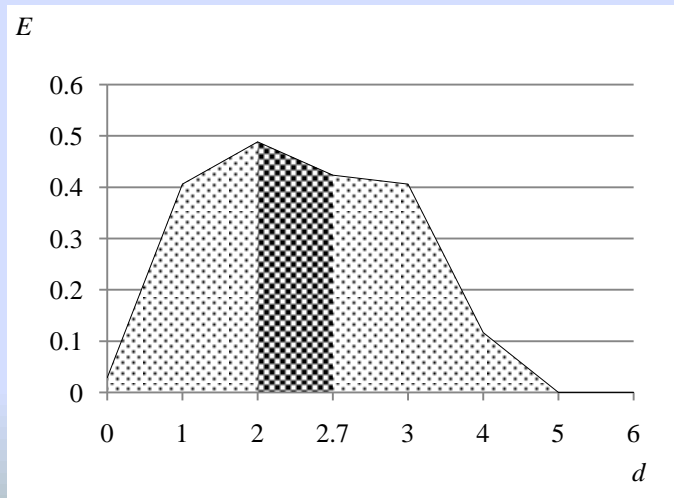
• X^0_1



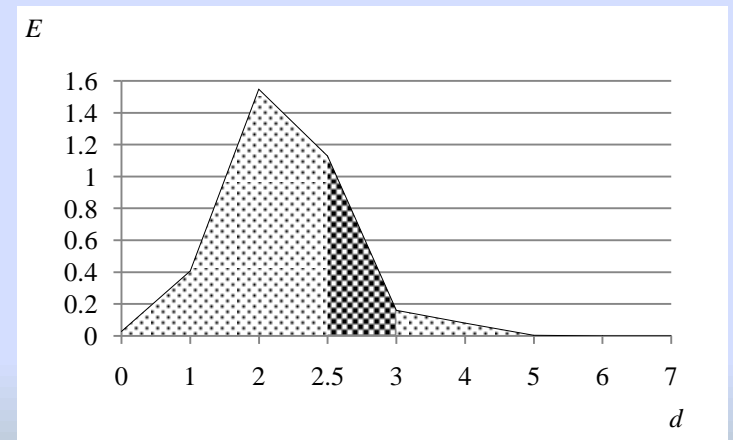
• X^0_2



• X^0_3

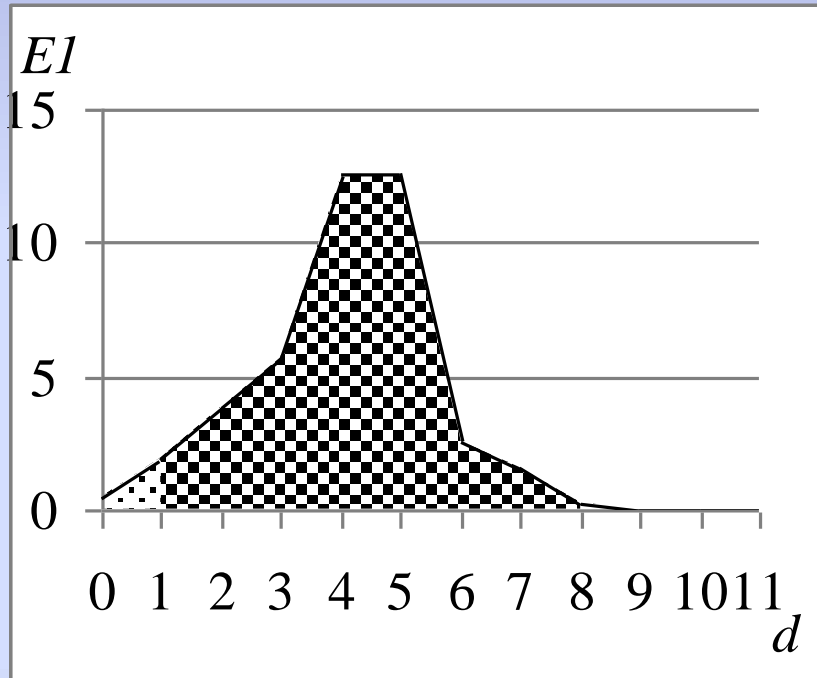


• X^0_4

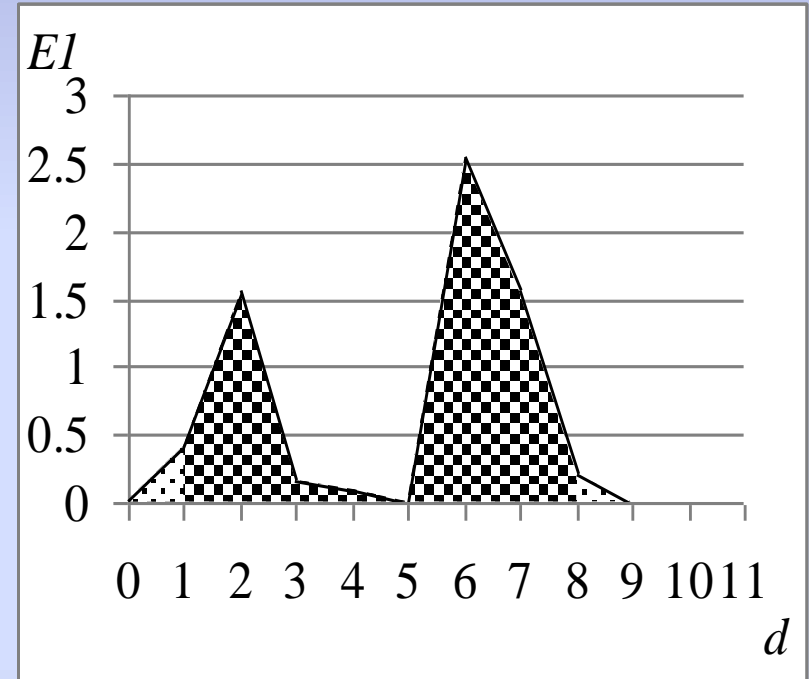


Адаптування СППР для підвищення ефективності прогнозування небажаних наслідків у реконвалесцентів ГКІ

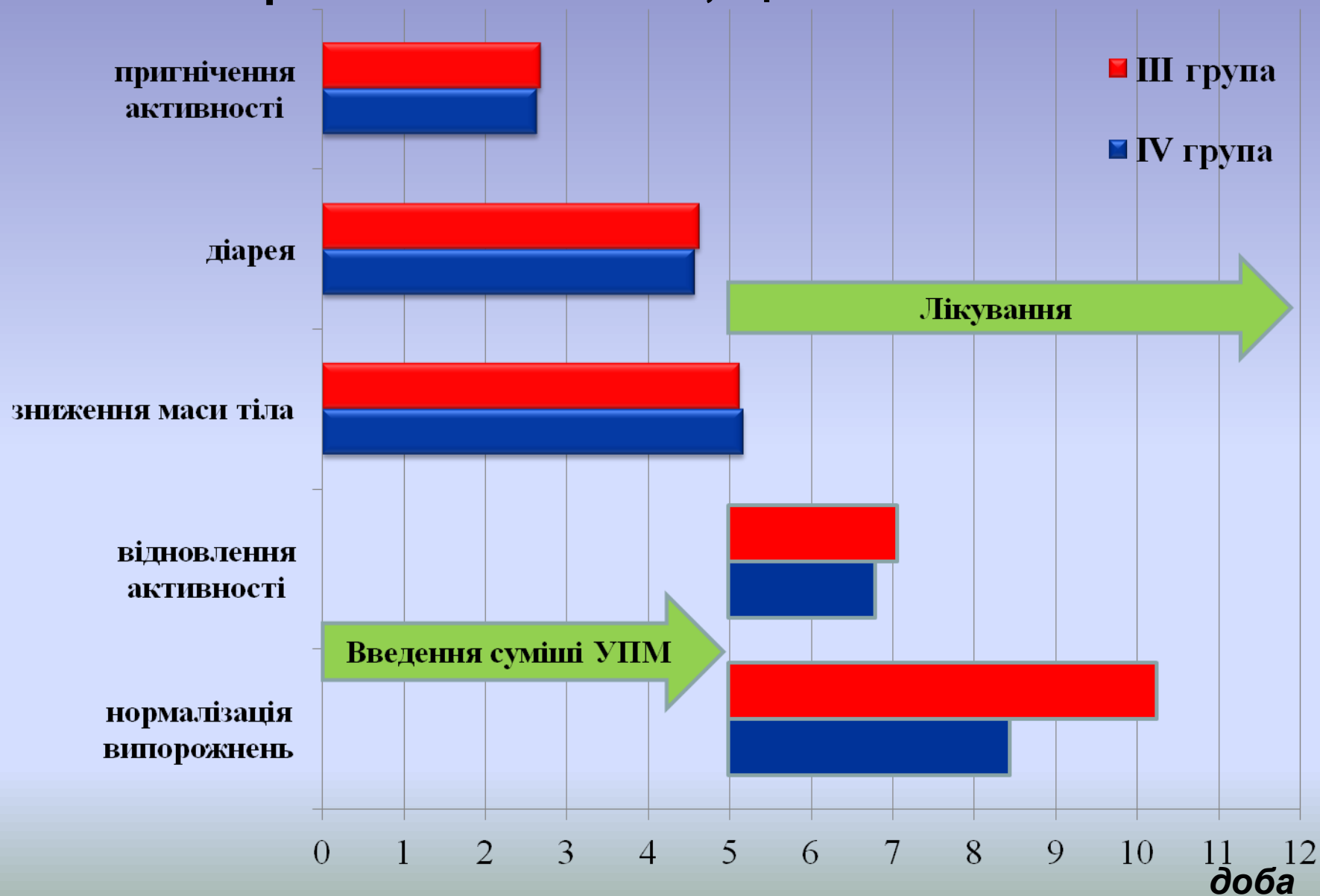
Дисоціація показників відсутня



Наявна дисоціація інтерлейкінів



Експериментальна частина: спостереження за щурами з експериментальною ГКІ, що викликана УПМ

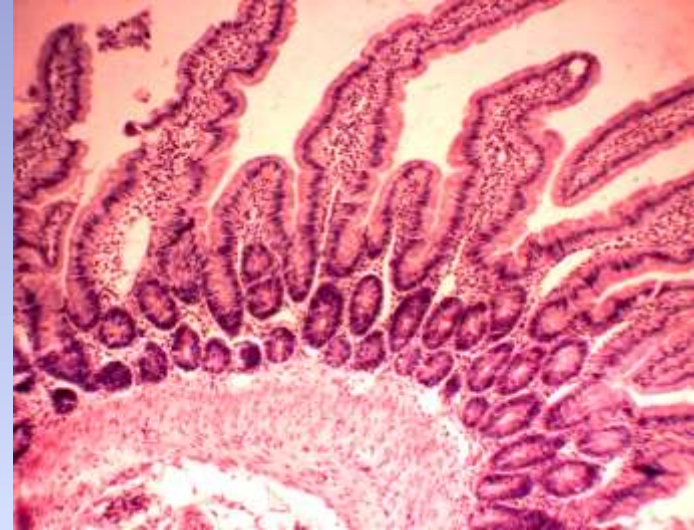


Гістологічна картина тонкої кишки щурів

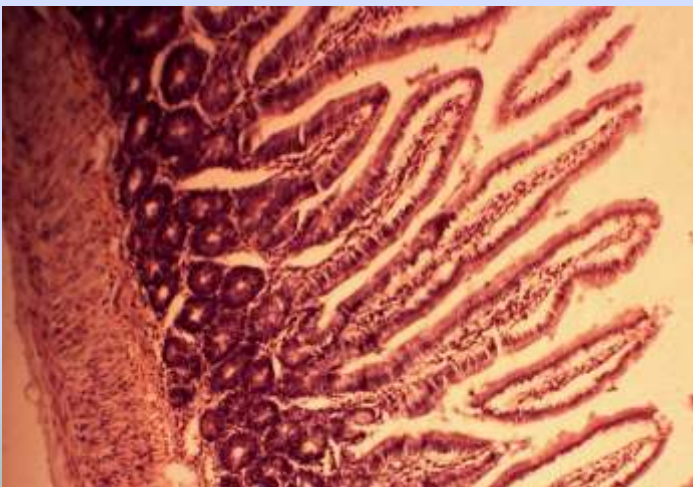
- I група



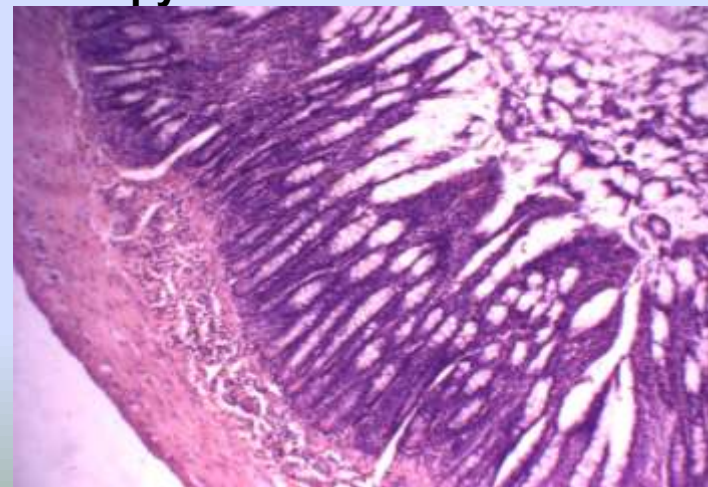
- II група



- III група



- IV група



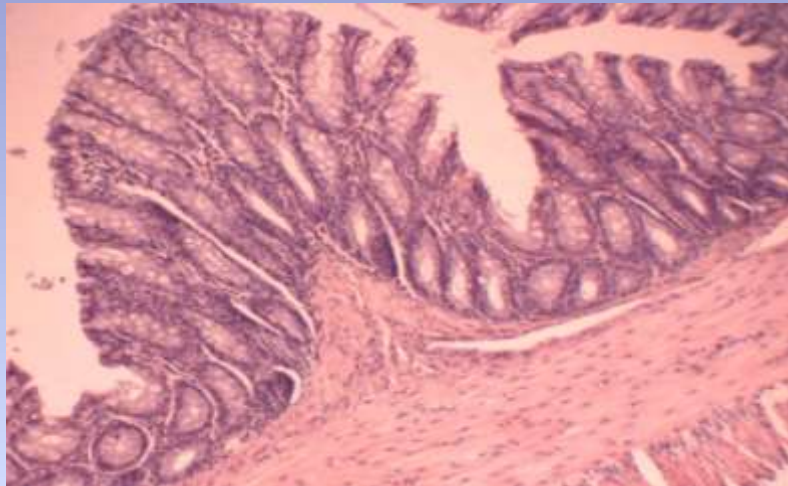
Морфометричні показники тонкої кишки щурів різних груп ($M \pm m$)

Група	Товщина стінки, мкм	Довжина ворсинки, мкм	Діаметр (ширина) ворсинки, мкм	Довжина (глибина) крипти, мкм
I (n=8)	925,29±12,12	503,81±8,28	102,26±6,38	92,91±6,96
II (n=8)	933,13±28,03	490,04±14,95	92,02±3,90	94,15±5,29
III (n=8)	716,19±30,73 <i>a, b</i>	198,43±18,57 <i>a, b</i>	64,63±3,76 <i>a, b</i>	158,00±7,88 <i>a, b</i>
IV (n=8)	777,62±22,48 <i>c, d</i>	470,08±13,17 <i>c, e</i>	68,30±2,92 <i>c, d</i>	124,80±8,80 <i>c, d, e</i>

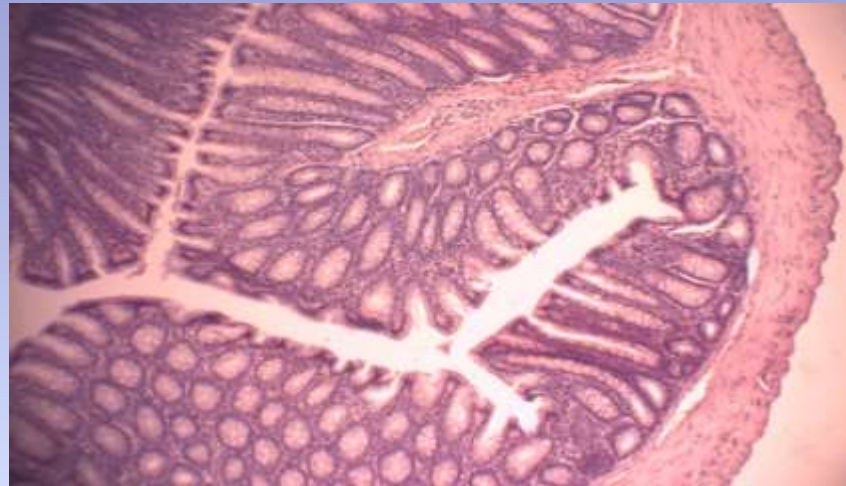
Примітка. Достовірна різниця показників різних груп тварин ($p < 0,05-0,001$), обчислена за критерієм Ст'юдента: a – між I і III; b – між II і III; c – між I і IV; d – між II і IV; e – між III і IV

Гістологічна картина товстої кишки щурів

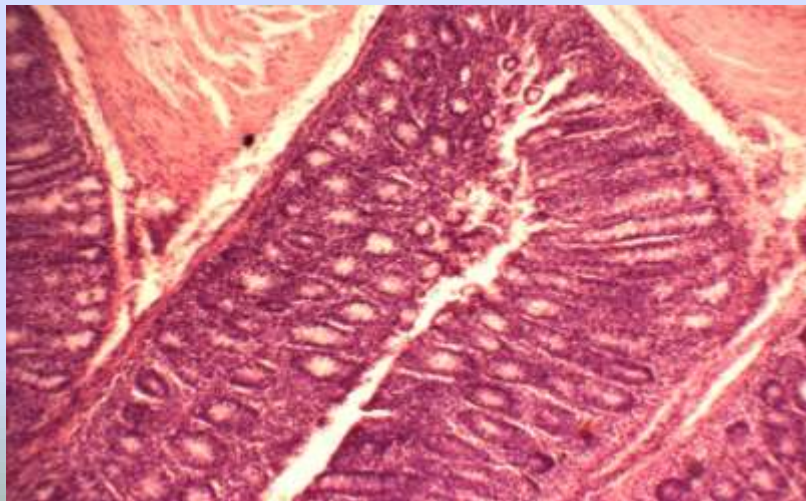
- I група



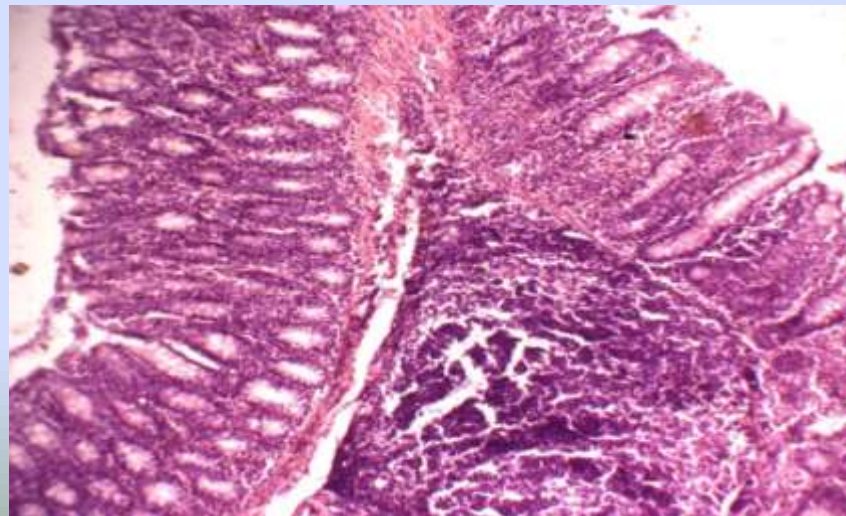
- II група



- III група



- IV група



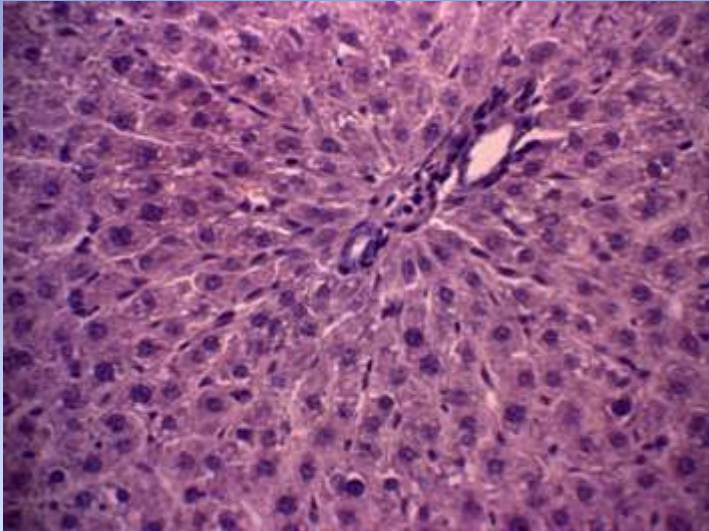
Морфометричні показники товстої кишки щурів різних груп ($M \pm m$)

Група	Товщина стінки, мкм	Довжина напівмісяцевої складки, мкм	Діаметр напівмісяцевої складки, мкм	Довжина (глибина) крипти, мкм
I (n=8)	988,11±21,30	759,46±17,17	899,90±27,65	306,56±17,16
II (n=8)	1000,38±25,38	761,06±43,93	889,44±44,97	290,45±10,95
III (n=8)	1932,91±24,50 <i>a, b</i>	1227,99±56,04 <i>a, b</i>	734,78±22,47 <i>a, b</i>	668,00±34,37 <i>a, b</i>
IV (n=8)	1243,78±70,33 <i>c, d, e</i>	992,16±79,80 <i>c, d, e</i>	764,92±12,62 <i>c, d</i>	334,89±15,85 <i>d, e</i>

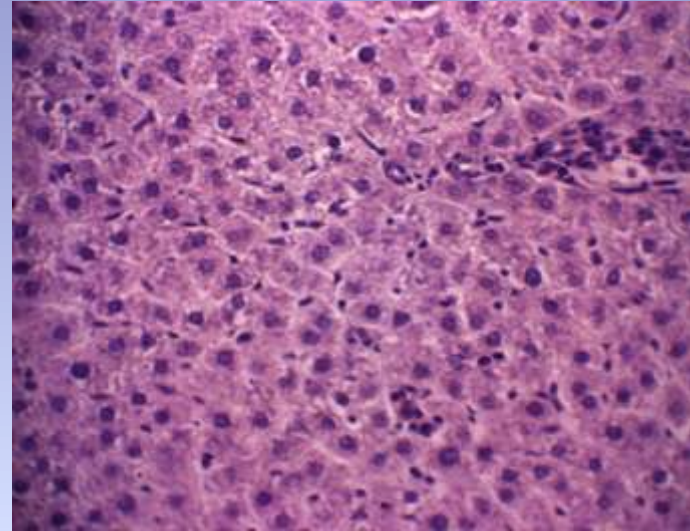
Примітка. Достовірна різниця показників різних груп тварин ($p < 0,05-0,001$), обчислена за критерієм Ст'юдента: a – між I і III; b – між II і III; c – між I і IV; d – між II і IV; e – між III і IV.

Гістологічна картина печінки щурів

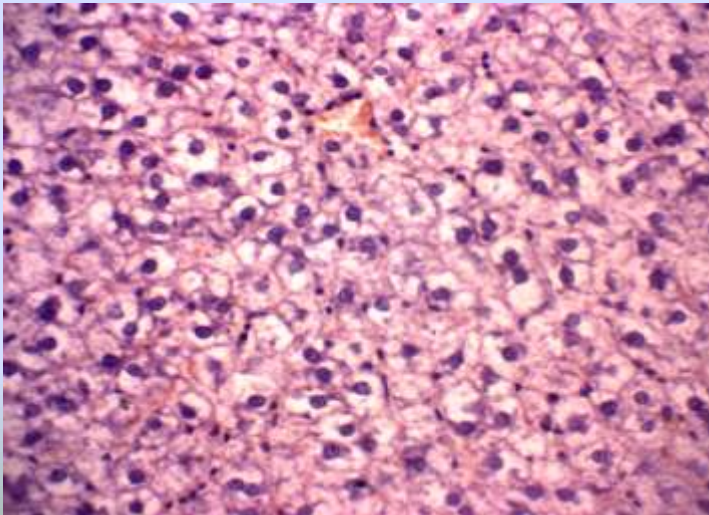
- I група



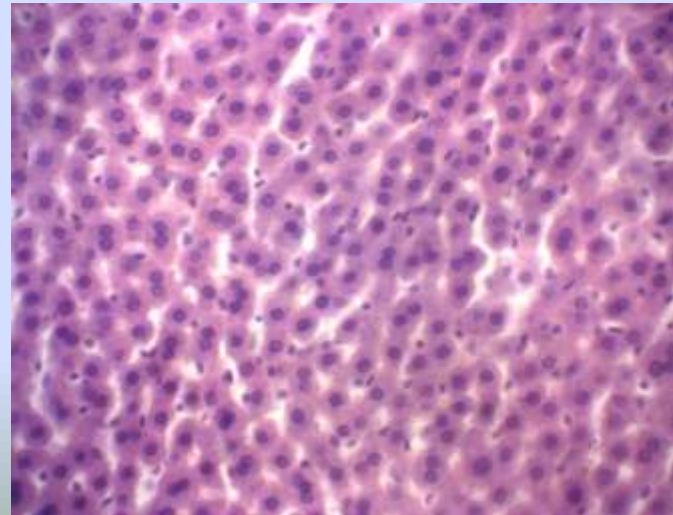
- II група



- III група



- IV група



Морфометричні показники печінки щурів (M±m)

Група	Площа, мкм ²		Кількість	
	ядро	цитоплазма	клітини Купфера (в полі зору)	гепатоцити у балці
I (n=8)	181,25±7,80	611,97±22,84	32,38±1,97	25,63±1,07
II (n=8)	173,47±11,70	620,62±23,35	33,50±2,69	24,75±1,11
III (n=8)	116,37±6,65 <i>a, b</i>	1151,02±44,41 <i>a, b</i>	50,63±1,73 <i>a, b</i>	17,38±0,68 <i>a, b</i>
IV (n=8)	168,09±6,21 <i>e</i>	679,20±23,42 <i>e</i>	37,13±1,37 <i>e</i>	22,88±0,64 <i>c, e</i>

Примітка. Достовірна різниця показників різних груп тварин (p<0,05-0,001): 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.

Висновки

Практичні рекомендації

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!

