Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

**«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ**

ім. Л.В. Громашевського

АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

# КОЗЛОВСЬКИЙ Олег Анатолійович

 УДК 616.98:579.842.14:612.017.1

**Клініко-патогенетичне значення функціонально-метаболічної активності лейкоцитів при сальмонельозі**

**14.01.13 – інфекційні хвороби**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

***Науковий керівник***

***доктор мединих науер Загітович***

**Київ - 2009**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Кримському державному медичному університету ім. С.І. Георгієвського МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, доцент ***Карімов Іскандер Загітович*,**

 Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

 МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор ***Малий Василь Пантелейович***,

 Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,

 завідувач кафедри інфекційних хвороб;

 доктор медичних наук, професор ***Копча Василь*** ***Степанович***,

 Тернопільский державний медичний університет

ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра інфекційних

хвороб з епідеміологією.

Захист відбудеться “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р. о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім.Л.В. Громашевського АМН України» за адресою: 01015, м. Київ, вул. І. Мазепи, 23.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Автореферат розісланий “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**кандидат медичних наук** **О.Л. Панасюк**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність проблеми.** Сальмонельоз займає одне із провідних місць у структурі захворюваності на гострі кишкові інфекції і наносить значний економічний збиток [Андрейчин М.А., Ивахів О.Л., 1998; Возіанова Ж.І., 2000; Guerrant R.L. et al., 2001; Thornley C.N. et al., 2002; Schroeder C.M. et al., 2005]. В багатьох економічно розвинутих країнах епідеміологічна ситуація по сальмонельозу впродовж останніх років не лише не покращилась, але і має тенденцію до погіршання [Лапушенко О.В. и др., 2004; Солодовников Ю.П. и др., 2004; Демин И.А., Брусина Е.Б., 2006; Thornley C.N. et al., 2003; Patric M.E. et al., 2004].

Незважаючи на досягненні успіхи, проблема оптимізації ефективності лікування сальмонельозу залишається актуальною. Це можна пояснити зміною біологічних властивостей збудника, недостатнім рівнем вивчення деяких аспектів патогенезу хвороби, збільшенням кількості хворих зі зниженим імунітетом різноманітної етіології, необхідністю підбору раціональної терапії в залежності від форми і ступеня тяжкості захворювання [Барштейн Ю.А., 1996; Дмитраченко Т.І. та ін., 1999; Івахів О.Л., Копча В.С., Луцюк О.С., 2000; Дикий Б.М. та ін., 2005].

За останні роки удосконалення способів лікування хворих на сальмонельоз пов’язано з вживанням ентеросорбентів і засобів, що направлені на стимуляцію різноманітних ланок імунної відповіді організму, відновлення біоценозу шлунково-кишкового тракту, зниження активності процесів вільнорадикального окислення і рівня інтоксикації [Деденко И.К. та ін., 1998; Андрейчин М.А. та ін., 1999; Гебеш В.В. та ін., 2000; Лобзін Ю.В. та ін., 2005; Анастасій І.А., 2006; Бойчук О.П. та ін., 2006; Каримов И.З., 2006; Копча В.С., Деркач С.А., 2008]. Під впливом сальмонел та їх ендотоксинів в організмі хворого активуються різні компенсаторно-пристосувальні та патофізіологічні механізми, що проявляються запаленням, діареєю, інтоксикацією й спрямовані на обмеження інфекційного процесу, зниження ендотоксинемії, а надалі - на елімінацію збудника [Пак С.Г. и соавт., 1994; Ложкина А.Н. и соавт., 1999; Возіанова Ж.І., 2000, Волжанин В.М., 2001; Kler K., 2000].

Важливим показником природної неспецифічної резистентності є функціональний стан нейтрофільних гранулоцитів (НГ), що визначає їх здатність до фагоцитозу і внутрішньоклітинного знищення інфекційних агентів. Відомо, що НГ відіграють провідну роль у розвитку і підтримці запальної реакції, здатні швидко підвищувати інтенсивність метаболізму і можуть бути використані як маркер інтенсивності запальних реакцій. Зміни їх функціонально-метаболічної активності мають неспецифічний характер і є об’єктивним критерієм оцінки стану ефекторної ланки імунітету [Нагоев Б.С. и соавт., 2001; Самарін Д.В., 2002; Домашенко О.М., 2002; Ратникова Л.І. та ін., 2003; Флегонтова В.В. та ін., 2005; Wikstrom T., et al., 1996; Smith S.D. et al., 1998]. Нейтрофільний гранулоцит є однією з головних ланок системи гуморально-клітинної кооперації крові та сполучної тканини в боротьбі з різноманітними збудниками гострих кишкових інфекцій, в т.ч. сальмонелами, що робить його тонким індикатором різноманітних порушень гомеостазу при інфекційній патології [Самарін Д.В., 2002; Герасимов И. Г., Игнатов Д. Ю., 2004; Домашенко О.М. та ін., 2005; Кучеренко Н.П. та ін., 2005; Флегонтова В.В. та ін., 2005].

На даний час відзначається велике розмаїття досліджень, що спрямовані на вивчення ролі НГ при інфекційній патології. Проте деякі питання, що напрямлені на виявлення тонких механізмів функціонального стану НГ при сальмонельозі, залишаються відкритими.

Із врахуванням вищевикладеного, вважаємо за необхідне поглиблене дослідження направленості змін функціонального стану НГ. У відповідності до науково-обґрунтованого підходу до вивчення закономірностей патологічного процесу, дослідження взаємозв’язків цитохімічних показників НГ сприяло б об’єктивізації моніторингу, що проводиться, та удосконаленню контролю ефективності різноманітних способів лікування сальмонельозу. Все це обґрунтовує актуальність виконання даної дисертаційної роботи.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідницьких робіт Кримського державного медичного університету: «Эпидемиологические особенности и клинико-иммунологические, цитохимические аспекты патогенеза некоторых инфекционных и неинфекционных заболеваний, совершенствование методов диагностики, терапии и профилактики» (1998-2002 гг, № державної реєстрації 0198 U 005834, шифр:1.103); «Региональные клинико-патогенетические и эпидемиологические аспекты актуальных бактериальных и вирусных заболеваний, оптимизация диагностики, лечения и профилактики» (2003-2007 гг, № державної реєстрації 0103 U 007102, шифр: 02/21)., а також планової НДР Харківського НДІ мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова: "Розробка, доклiнічне вивчення i клінічне випробування препарату (А.с. № 481165), володiючого антибактерійною, імуномодулюючою активністю i не виявляючого iнгiбуючої дiї на нормоценоз людини" (цільове фінансування МОЗ України, шифр ОК.13.11.91, номер держреєстрації 01.9.10029944).

Автор є безпосереднім виконавцем деяких розділів вище перерахованих НДР.

**Мета дослідження** – вивчення клініко-патогенетичної ролі змін функціонально-метаболічної активності нейтрофільних гранулоцитів і оптимізація комплексної терапії хворих на сальмонельоз.

**Основні завдання дослідження:**

1. Виявити патогенетичне і клінічне значення змін функціонально-метаболічної активності нейтрофільних гранулоцитів при гастроінтестинальному сальмонельозі середньго ступеню тяжкості.
2. Дослідити стан нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на сальмонельоз при різних способах лікування.
3. Оцінити можливість використання взаємозв'язків між цитохімічними показниками нейтрофільних гранулоцитів для моніторингу стану хворих на сальмонельоз.
4. Дослідити клінічну ефективність різних способів лікування і удосконалити комплексну терапію хворих на сальмонельоз із використанням пробіотика ентерол-250.

*Об’єкт дослідження:* хворі на гастроінтестинальну форму сальмонельозу, здорові донори.

*Предмет дослідження:* тест спонтанного відновлення нитросинього тетразолія (НСТ-тест), активність сукцинатдегідрогенази (СДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), вміст неферментних катіонних білків (КБ), активність мієлопероксидази (МПО) нейтрофільних гранулоцитів у крові хворих на сальмонельоз і в експерименті; штами сальмонел, що виділені від хворих на гастроінтестинальний сальмонельоз.

*Методи дослідження:* загальноприйняте клінічне і лабораторне обстеження хворих, цитохімічний, бактеріологічний, статистичний.

**Наукова новизна отриманих результатів.**

1. Отримані додаткові дані про динаміку цитохімічних показників нейтрофілів в залежності від проведеної терапії при сальмонельозі, встановлена патогенетична значимість змін коефіцієнта співвідношення СДГ/ЛДГ (ДГК) і можливість його використання для оцінки ефективності лікування сальмонельозу.
2. Незалежно від способу лікування й періоду хвороби у хворих на сальмонельоз виявлена середня й висока кореляційна залежність між ДГК і рівнем СДГ та ЛДГ, що значно перевищує кореляцію між СДГ і ЛДГ. Кореляційного зв'язку між показниками НСТ-тесту й ДГК не виявлено.
3. Шляхом вивчення окисно-відновних процесів (по активності СДГ і ЛДГ) і бактерицидного потенціалу (по активності МПО, вмісту КБ і показникам НСТ-тесту) в нейтрофілах вперше виявлено сприятливий вплив пробіотика ентеролу-250 на неспецифічну резистентність організму хворих на сальмонельоз людей, що патогенетично обґрунтовує доцільність його використання в комплексній терапії сальмонельозу.
4. Вперше проведено порівняльний аналіз терапевтичної ефективності використання пробіотика ентерола-250, антибактерійних препаратів (поліміксину, левоміцетину, фуразолідону, офлоксацину, ципрофлоксацину) і традиційних способів лікування в комплексній терапії хворих на середньотяжкий гастроінтестинальний сальмонельоз.

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі проведених досліджень показана можливість використання цитохімічних досліджень НГ (визначення рівня СДГ і ЛДГ НГ крові та розрахунок показника СДГ/ЛДГ – "дегідрогеназний коефіцієнт") у хворих на сальмонельоз як об’єктивних критеріїв оцінки ступеню ендогенної інтоксикації і метаболічних порушень, ефективності проведеної терапії. Отримано декларативний патент на корисну модель "Спосіб оцінки ефективності лікування сальмонельозу" (№ 29668, МПК (2006) А61В5/145 від 21.01.2008).

На основі клініко-лабораторних досліджень отримано нові дані стосовно значення динаміки НСТ-тесту для моніторингу функціональної активності НГ при терапії хворих на сальмонельоз, встановлена необхідність підтримання цитохімічних показників НГ на оптимальному для патологічного, проте відмінному від нормального, рівні.

Отримані в ході роботи дані свідчать про ефективність використання ентеролу-250 у хворих на сальмонельоз у вигляді скорочення тривалості лихоманки та діареї.

Результати досліджень впроваджені в роботу інфекційного відділення 7-ої міської клінічної лікарні, м. Сімферополь (акт впровадження від 21.10.2008 р.); обласної інфекційної клінічної лікарні, м. Запоріжжя (акт впровадження від 28.08.2008 р.); обласної клінічної лікарні, м. Чернівці (акт впровадження від 30.09.2008 р.); обласної інфекційної клінічної лікарні, м. Одеса (акт впровадження від 03.09.2008 р.), інфекційного відділення 21-ої міської клінічної лікарні, м. Дніпропетровськ (акт впровадження від 24.06.2008 р.).

Наукові результати й практичні рекомендації використовуються в педагогічному процесі на кафедрах інфекційних хвороб Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, (акт впровадження від 29.08.2008 р.), Запорізького державного медичного університету МОЗ України (акт впровадження від 01.09.2008 р.), Буковинського державного медичного університету МОЗ України (акт впровадження від 17.09.2008 р.), Одеського державного медичного університету МОЗ України (акт впровадження від 09.09.2008 р.), Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України (акт впровадження від 24.06.2008 р.)

**Особистий вклад здобувача.** Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури і патентно-інформаційний пошук по проблемі, сформульовані ціль і завдання для її досягнення, проведено клінічне і епідеміологічне обстеження хворих. Дисертантом створена карта обстеження тематичних хворих, організовано і проведено взяття крові для визначення цитохімічних показників НГ. Особисто отримано результати визначення НСТ-тесту нейтрофілів, активності СДГ і ЛДГ, вмісту КБ і МПО.

Особисто проведений комплексний аналіз і систематизація отриманих результатів клініко-лабораторного обстеження хворих, їхня статистична обробка й написані всі розділи роботи, складені таблиці й малюнки, сформульовані висновки й практичні рекомендації. Автором зроблений основний внесок у підготовку наукових даних для публікацій і доповідей на конференціях і з'їздах.

**Апробація результатів досліджень.** Основні положення і матеріали дисертації докладалися і обговорювалися на пленумі правління республіканської науково-медичної товариства інфекціоністів ( Київ, 1990 р.), науково-практичних конференціях: «Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб» (18-19 травня 2000 р., м. Львів); «Сучасна терапія хворих з інфекційною та паразитарною патологією на догоспітальному та госпітальному етапах, методи профілактики» (12-13 березня 2002 р., м. Харків); «Актуальні питання клінічної інфектології та паразитології» (11-12 вересня 2004 р., м. Севастополь); "Досягнення і проблеми клінічної інфектології" (21-22 травня 2008 р., м. Тернопіль); засіданнях Кримського республіканського товариства інфекціоністів.

**Публікації.** По матеріалам дисертації опубліковано 14 наукових робіт, з них 5 статей в наукових професійних журналах, рекомендованих ВАК України, та декларативний патент на корисну модель.

**Об’єм та структура дисертації.** Дисертація викладена на 179 сторінках тексту, містить 9 клінічних прикладів, ілюстрована 20 таблицями, 19 малюнками та гістограмами. Складається із введення, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списка використаних джерел. Список цитуємої літератури включає 352 джерела (з них 85 опубліковані латиницею), які займають 41 сторінку.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети проведено клінічне спостереження, лабораторне загальноклінічне, бактеріологічне і спеціальне обстеження 235 хворих на гастроінтестинальний сальмонельоз із легким (36 пацієнтів, 15,3%) і середньотяжким (відповідно – 199, 84,7%) перебігом. У відповідності до завдання дослідження, нами було обстежено, в основному, хворих на середньотяжку форму гастроінтестинального сальмонельозу, так як в лікуванні легких форм зазвичай труднощів не виникає, а хворі із тяжкими формами потребують інтенсивної терапії, що не дозволяє достовірно оцінити динаміку комплексу досліджуваних показників і ефективності різноманітних способів лікування. Всі досліджувані хворі перебували на стаціонарному лікуванні в клініці інфекційних хвороб Кримського державного медичного університету ім. С. І. Георгієвського на базі 1-го та 2-го інфекційного відділення 7-ої міської клінічної лікарні м. Сімферополя за період з 1990 по 2005 рік. Хворих для дослідження підбирали випадково-вибірковим методом. Діагноз ставився на основі клініко-епідеміологічних даних із врахуванням результатів бактеріологічного і серологічного обстеження. Всім хворим проведено клініко-лабораторне обстеження у відповідності з "Тимчасовими галузевими уніфікованими стандартами медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України" (затв. наказом МОЗ України № 226 від 27 липня 1998 р.). Бактеріологічно діагноз сальмонельозу підтверджено у 225 хворих (95,7%), серологічно – у 3 (1,3%), у 7 (3,0%) пацієнтів діагноз виставлено на основі клініко-епідеміологічних даних, якщо спостерігалися типові для цього захворювання гострий початок, блювання, лихоманка, пізніше рідкий стілець по типу „жабуриння”, вживання неякісної білкової їжі в анамнезі [Андрейчин М.А., 2007; Мокрецова Е.В. и др., 2003]. Серед виділених копрокультур абсолютно переважав сероваріант Salmonella enterica subsp. Enterica. Var. Enteritidis (S. enteritidis) – 220 (93,6%), у 5 хворих (2,1%) було виділено сероваріант S.typhimurium.

Серед спостережуваних хворих переважали особи у віці від 16 до 40 років (63%), більшу частину складали чоловіки (59,1%). Переважну більшість обстежуваних хворих на сальмонельоз – 210 (89,4%) надійшло в стаціонар в перші дві доби від початку захворювання, решта – на 3-4-у добу. Виявлені у 36 (15,3%) хворих супутні захворювання (хронічний пієлонефрит, хронічний гастрит, жовчнокам’яна хвороба, гіпертонічна хвороба та ін.) знаходились в неактивній фазі і суттєво не впливали на результати цитохімічних показників, до того ж вони були розподілені по групах порівняння рівномірно.

Всі хворі, що перебували під нашим спостереженням, були в однакових умовах лікувально-охоронного режиму, отримували лікувальне харчування в об’ємі стола № 4 в гострому періоді та № 15 в період реконвалесценції. Лікувальні заходи починалися з промивання шлунка та кишківника кип’яченою водою кімнатної температури. Пацієнти отримували достатню кількість рідини у вигляді чаю, мінеральної води чи стандартних оральних регідрадратаційних розчинів. При наявності відповідних клінічних показів у лікуванні використовувалися засоби симптоматичної терапії, а також одноразове введення до 1,5 літрів полііонних розчинів. Виписка хворих проводилася після клінічного одужання при наявності від’ємних результатів контрольних бактеріологічних досліджень.

В залежності від особливостей призначеної терапії і у відповідності до основних правил та критеріїв об’єктивної оцінки дії лікарських середників [Бабич П.Н. и др., 2005; Белоусов Ю.Б. и др., 2002], обстежувані нами хворі були розподілені на 5 груп, зіставних за статтю, віком і характером супутньої патології: 1-а група (порівняння) – 38 хворих (з них 8 – з легким ступенем тяжкості), отримували комплексну загальноприйняту патогенетичну терапію; 2-а група – 67 хворих (з них 9 – з легким ступенем тяжкості), отримували загальноприйняте лікування у поєднанні з 1-2 антибактерійними препаратами (поліміксин, левоміцетин, фуразолідон, офлоксацин, ципрофлоксацин); 3-я група – 47 хворих (з них 9 – з легким ступенем тяжкості), в доповнення до комплексної терапії отримували полівідон у вигляді 5 % свіжоприготовленого водного розчину по 100-200 мл 2-3 рази (per os) у першу добу лікування; 4-а група – 37 хворих (з них 6 – з легким ступенем тяжкості), отримували загальноприйняте лікування, 1-2 антибактерійних препарата і полівідон у тому ж дозуванні, що і пацієнти групи № 3; 5-а група – 46 хворих (з них 4 – з легким ступенем тяжкості), в доповнення до загальноприйнятої терапії отримували пробіотик ентерол-250 (Saccharomyces boulardii; Біокодекс, Франція) в добовій дозі 750 мг (per os) на протязі 3 днів.

В якості тестів, що дозволяють достовірно оцінити енергетичний метаболізм, бактерицидний потенціал і функціональну активність нейтрофілів при сальмонельозі, ми використовували наступні цитохімічні показники: а) активність сукцинатдегідрогенази (СДГ); б) активність лактатдегідрогенази (ЛДГ); в) активність мієлопероксидази (МПО); г) вміст лізосомальних катіонних білків (КБ); д) тест спонтанного відновлення нитросинього тетразолія (НСТ-тест).

Для кількісної оцінки активності СДГ, ЛДГ, МПО і вмісту КБ в кожному випадку вираховували цитохімічний показник в умовних одиницях (у.о.) по формулі G. Astaldi и L. Verga (1957).

Оцінка терапевтичного ефекту застосованих способів лікування проводилася на основі клінічних спостережень і динаміки спеціальних цитохімічних досліджень НГ периферійної крові, що дозволяють об’єктивно оцінити стан неспецифічної резистентності організму хворого в залежності від періоду хвороби і отриманої терапії. Цитохімічні показники нейтрофілів вивчалися в динаміці захворювання: I дослідження – в гострому періоді до початку лікування (1-3-й день хвороби); II дослідження – в процесі лікування (через добу від його початку); III дослідження – після зникнення основних клінічних проявів хвороби, що відповідає 5-7-му дню лікування. Кров для дослідження брали зранку одночасно на всі досліджувані показники, що забезпечувало співставність отриманих результатів.

Результати клінічних спостережень і проведених цитохімічних досліджень НГ в кожній групі співставлялися з такими ж в інших групах. Для математичної обробки отриманих даних використовували методи описувальної статистики, кореляційний аналіз та деякі непараметричні методи статистики [Гублер Е.В., 1978; Власов В.В., 1988 Лапач С.Н. и др., 2000] з використанням електронних таблиць Microsoft Excel.

Визначення активності СДГ та ЛДГ проводилося оригінальним суправітальним способом, що запропонований М.А. Борисовою і спів. (1975). Перевага даного методу в порівнянні з раніше відомими в його більшій достовірності, завдяки тому, що фіксація препарату проводиться після виявлення активності фермента в "живій" клітині, що дозволяє уникнути інактивації фермента і пошкодження клітини при фіксації.

Активність МПО визначали бензидиновим методом (Алов І. А. та ін., 1966), вміст КБ в нейтрофільних гранулоцитах крові – за методом В.Є. Пігаревського (1975), показники НСТ-тесту – за методом B.H. Park і спів. (1968).

Результати цитохімічних досліджень у хворих на сальмонельоз порівнювалися з даними обстеження 50 здорових донорів, що приймалися за фізіологічну норму. Середні цитохімічні показники (СЦП) в нейтрофілах здорових осіб складали (М ± m): СДГ – (2,03 ± 0,04) у.о.; ЛДГ – (1,70 ± 0,01) у.о.; МПО – (2,29 ± 0,08) у.о.; КБ – (2,18 ± 0,06) у.о.; НСТ-тест – (5,10 ± 0,20) у.о., що співпадає з даними інших авторів [Нагоїв Б.С. та ін., 2001; Скоромний О.М., 2001; Домашенко О.М., 2002; Mantur M. et al., 1998]. Вік обстежуваних здорових осіб – від 16 до 60 років, серед них 27 складали чоловіки, 23 – жінки.

**Результати досліджень і їх обговорення.** При оцінці ступеню тяжкості і форми захворювання враховувалися прояви інфекційно-токсичного і діарейного синдромів у відповідності до робочої класифікації сальмонельозу [Андрейчин М.А., Івахів О.Л., 1998; Титов М.Б. та ін., 1995; В.И. Покровський та ін., 1989].

Клінічний перебіг захворювання був типовим і характеризувався коротким інкубаційним періодом (до 24 годин), гострим початком, лихоманкою, підвищенням температури тіла, головним болем, слабкістю та іншими ознаками інфекційно-токсичного синдрому.

Блювання виникало в перші години захворювання і зберігалося 1-3 дні. Одноразове блювання спостерігалося у 26 (10,8%) хворих, 2-3 кратне – у 83 (34,5%), багаторазове – у 30 (12,5%). Першочергово блювотні маси являли собою залишки їжі і слиз, пізніше – рідкий вміст із домішкою жовчі.

Частий стілець з слизом, часто смердючий із зеленню, супроводжувався переймоподібними (188 хворих – 80,0%) чи постійними болями в животі, переважно в мезогастральній ділянці (197 - 83,8%) та епігастрії (94 – 40,0%), де відзначалася болючість при пальпації.

У половини хворих в гострому періоді відзначались ознаки пошкодження серцево-судинної системи у вигляді гіпотонії, тахікардії, приглушеності серцевих тонів як прояви синдрому інтоксикації.

При проведенні загальноклінічного лабораторного обстеження крові у 43 (18,3%) хворих було виявлено помірний лейкоцитоз, у 27 (11,5%) пацієнтів вміст лейкоцитів був 4,0 х 109/л і нижче. Зсув лейкоцитарної формули вліво спостерігався у 113 (48,1%) хворих, прискорення ШОЕ – у 74 (31,5%). Перехідна протеїнурія та лейкоцитурія, що були виявлені у 42 (17,9%) хворих, не були пов’язані із патологією нирок і розцінювалися як прояв загальної інтоксикації.

Природно, що прояв і тривалість клініки сальмонельозу залежали від ступеню тяжкості: хворі з легким перебігом хвороби одужували швидше (p < 0,01) в порівнянні із хворими, захворювання котрих протікало в середньотяжкій формі.

Таким чином, найважливіші прояви і клінічний перебіг гастроінтестинального сальмонельозу у обстежуваних хворих відповідали картині хвороби, детально описаній в літературі за останні роки (Возіанова Ж. І., 2000; Дикий Б. М. Та ін., 2005; Мокрецова О.В. та ін., 2003;Bangtrakulnonth A. et al., 2004)

Тривалість основних клінічних симптомів хвороби при використанні різноманітних способів лікування подана в табл. 1. З клінічної точки зору, предметом нашої уваги були пацієнти з середньотяжким перебігом захворювання, т.я. серйозних проблем із лікуванням сальмонельозу легкого ступеню тяжкості не виникало. В результаті проведеної терапії в перші 3 дні лікування у хворих всіх груп наставала нормалізація температури тіла, регресували, а до 3-5 дня від початку лікування зникали, інші симптоми інтоксикації, в більшості випадків купурувався діарейний синдром.

Як видно з табл. 1, включення полівідону (3-я група) в комплексну терапію сальмонельозу впливало на перебіг захворювання неоднозначно. У хворих цієї групи, в порівнянні з группою співставлення, швидше нормалізувалася температура тіла, проте болі в животі зберігалися більш тривало. Використання антибактерійних препаратів у доповненні до полівідону сприяло лише продовженню лихоманкового періоду і достовірно не впливало на динаміку решти клінічних ознак захворювання.

Таблиця 1

**Тривалість (діб) основних клінічних симптомів хворих на сальмонельоз**

**середнього ступеня тяжкості залежно від способу лікування (M ± m)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Ознака** | **Група** |
| **1-а****(n=30)** | **2-а****(n=58)** | **3-я****(n=38)** | **4-а****(n=31)** | **5-а****(n=42)** |
| Лихоманка | 2,3 ± 0,19(3, 4, 5) | 2,5 ± 0,14(3, 4, 5) | 1,6 ± 0,13(1, 2) | 1,8 ± 0,14(1, 2, 5) | 1,3 ± 0,08(1, 2, 4) |
| Інтоксикаційний синдром | 2,6 ± 0,14(2) | 4,1 ± 0,15(1, 3, 4, 5) | 2,6 ± 0,14(2) | 2,7 ± 0,19(2) | 2,5 ± 0,16(2) |
| Болевой сіндром | 2,6 ± 0,21(2, 3, 4, 5) | 4,4 ± 0,24(1, 3, 4, 5) | 3,2 ± 0,14(1, 2, 5) | 3,3 ± 0,18(1, 2, 5) | 1,8 ± 0,15(1, 2, 3, 4) |
| Діарейний синдром | 3,4 ± 0,16(2, 5) | 5,3 ± 0,21(1, 3, 4, 5) | 3,7 ± 0,21(2, 5) | 4,0 ± 0,20(2, 5) | 2,7 ± 0,19(1, 2, 3, 4) |
| Ліжко-дні | 8,9 ± 0,25(2, 3) | 10,9 ± 0,33(1, 4, 5) | 10,3 ± 0,29(1, 4, 5) | 9,5 ± 0,22(2, 3) | 8,9 ± 0,27(2, 3) |

Примітка (тут і надалі): цифри в дужках відповідають номерам груп, з котрими відзначається достовірна різниця на рівні р < 0,01.

Було ще раз переконливо показано (див. табл. 1), що позитивний клінічний ефект від додавання антибактерійних засобів до традиційного лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу відсутній. Загальна слабкість, біль голови та інші прояви інфекційно-токсичного синдрому, рідкий стілець і болі в животі у хворих 2-ої та 4-ої груп зберігалися довше у порівнянні з іншими групами, що зумовлювало затримку виписки із стаціонару. Строки стаціонарного лікування збільшувалися також внаслідок необхідності добової перерви перед проведенням контрольного бактеріологічного дослідження після нормалізації стільця і відміни антибактеріальних середників.

Співставлення показників середньої тривалості провідних клінічних симптомів у хворих 5-ої групи, що отримували пробіотик ентерол-250, з іншими групами свідчило про позитивний вплив цього препарату на динаміку захворювання. Так, у пацієнтів цієї групи значно скорочувалася тривалість діареї і болів у животі. Слід відзначити, що по деяким показникам (тривалість лихоманки, біль в животі, діарея, кількість ліжко-днів), ефективність терапії при використанні ентерола-250 була вище, ніж у групі хворих, що отримували полівідон. Тривалість лихоманки та інших проявів інфекційно-токсичного синдрому в 3-ій та 5-ій групах були найменшими. Між цими групами не було відзначено достовірної різниці і в частоті повторного бактеріовиділення. У хворих, що отримували пробіотик, раніше, ніж в інших групах, припинялася діарея, що дозволило скоротити тривалість стаціонарного лікування до 8,8 діб. Бактеріологічний контроль після клінічного одужання проводився через добу після відміни пробіотика, внаслідок чого середня кількість ліжко-днів в цій групі, хоча і була меншою, ніж в групах із використанням полівідону чи антибактеріальних засобів, проте суттєво не відрізнялася від групи з загальноприйнятою терапією, коли контрольні дослідження проводилися безпосередньо після припинення діареї.

 Таким чином, незважаючи на задовільні результати традиційного способу терапії гастроінтестинальної форми сальмонельозу, існує необхідність його подальшого удосконалення. Використання Saccharomyces boulardii у вигляді пробіотика ентерол-250 дозволяє скоротити тривалість інтоксикації, діареї, болів у животі і максимально скоротити терміни госпіталізації на 1 добу. Хворим на сальмонельоз бажано проводити ентеральну детоксикацію, припустимо, полівідоном.

При вивченні **цитохімічних показників НГ** у хворих на сальмонельоз, в порівнянні з нормою, в гострому періоді (n = 39) відзначалися високі показники НСТ-тесту (23,0 ± 0,30 у.о.) (р<0,001), підвищення активності ЛДГ (2,10 ± 0,04 у.о.) (р < 0,001), пригнічення окислювального фосфорилювання, про що свідчить виражене зниження активності СДГ (1,76 ± 0,02 у.о.) (р<0,001), виснаження бактерицидного потенціалу у вигляді зниження активності МПО (1,73±0,03 у.о.) (р < 0,001) і вмісту КБ (1,90 ± 0,02 у.о.) (р < 0,001) в НГ.

Проведений аналіз результатів цитохімічних досліджень хворих на сальмонельоз не виявив достовірної різниці між СЦП досліджуваних показників у хворих з легким та середнім ступенем тяжкості всередині кожної із груп пацієнтів. Лише в групі хворих, що отримували загальноприйняту терапію, СЦП для НСТ-тесту в розпалі захворювання і для ЛДГ в двох дослідженнях достовірно залежали (р < 0,05; р < 0,01; р < 0,01 відповідно) від ступеня тяжкості, хоча двовибірковий F-тест із пакета дисперсійного аналізу підтвердив наявність статистично достовірної різниці тільки для СЦП ЛДГ у періоді ранньої реконвалесценції. Тому для статистичної обробки цих результатів ми вивчали лише СЦП 22 пацієнтів зі середньотяжким перебігом сальмонельозу (табл. 2)

Зміст преформованих в зрілому нейтрофілів КБ і МПО зростав у процесі лікування і до моменту клінічного одужання нормалізувався у всіх групах пацієнтів. Слід відзначити, що найбільш повне відновлення бактерицидного потенціалу НГ було в групі співставлення та групі хворих, що отримували ентерол-250, де також відзначалась більш виражена регресія клінічних симптомів. Активність МПО при призначенні антибактерійних препаратів так і не досягала норми в періоді ранньої реконвалесценції.

Таблиця 2

### Динаміка цитохімічних показників НГ хворих на сальмонельоз в залежності від способу лікування (у. о.) (M ± m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ознака** | **Норма** | Період | Група |
| **1-а****(n=30)** | **2-а****(n=15)** | **3-я****(n=46)** | **4-а****(n=35)** | **5-а****(n=30)** |
| НСТ-тест | 5,1± 0,20 | I | 58,8 ± 1,45\* | 17,6 ± 0,85\* | 13,9 ± 0,26\* | 14,8 ± 0,25\* | 36,5 ± 1,86\* |
| **II** | 42,7 ± 1,27\* | 12,1 ± 0,57\* | 8,8 ± 0,26\* | 8,7 ± 0,33\* | 18,9 ± 1,39\* |
| **СДГ**  | **2,03** **± 0,04** | **I** | 2,31 ± 0,03\* | 1,86 ± 0,01\* | 1,96 ± 0,01\* | 1,93 ± 0,01\* | 2,21 ± 0,03\* |
| **II** | 2,53 ± 0,03\* | 1,96 ± 0,01\* | 2,04 ± 0,01 | 2,04 ± 0,01 | 2,49 ± 0,03\* |
| **ЛДГ**  | **1,70****± 0,01** | **I** | 2,39 ± 0,06\* | 1,96 ± 0,04\* | 1,80 ± 0,01\* | 1,84 ± 0,01\* | 1,74 ± 0,02 |
| **II** | 1,97 ± 0,05\* | 1,82 ± 0,02\* | 1,73 ± 0,01 | 1,71 ± 0,01 | 1,59 ± 0,02\* |
| **КБ**  | **2,18****± 0,06** | **I** | 1,97 ± 0,02\* | 1,98 ± 0,01\* | 1,97 ± 0,01\* | 1,96 ± 0,01\* | 1,98 ± 0,01\* |
| **II** | 2,23 ± 0,03 | 2,14 ± 0,01 | 2,12 ± 0,01 | 2,13 ± 0,01 | 2,28 ± 0,03 |
| **МПО** | **2,29****± 0,08** | **I** | 2,03 ± 0,02\* | 1,86 ± 0,02\* | 2,05 ± 0,01\* | 2,00 ± 0,01\* | 2,07 ± 0,01\* |
| **II** | 2,28 ± 0,01 | 2,13 ± 0,02\* | 2,18 ± 0,01 | 2,18 ± 0,01 | 2,27 ± 0,01 |

Примітка: I - 2-й день лікування; II – рання реконвалесценція; \* – достовірність різниці з нормою (р < 0,01).

В групі хворих, що отримували полівідон, активність СДГ, ключового ферменту окислювального фосфорилювання, була різко знижена при госпіталізації (р < 0,01) і нормалізувалась до моменту виписки з відділення, проте лишалася нижчою за норму (р < 0,01) у випадку використання антибактерійної терапії (динаміка цитохімічних показників вивчалася при використанні левоміцетину, поліміксину й фуразолідону). В контролі та в групі, де використовувався пробіотик ентерол-250, активність СДГ перевищувала норму відповідно на 14,0% і 9,0% вже в період лікування і збільшувалась на 11,0% і 14,0% в періоді ранньої реконвалесценції. Зміни активності ЛДГ, як індикатора інтенсивності анаеробного гліколіза, в більшості груп мало тенденцію протилежної направленості в порівнянні з показниками СДГ. Поступове зменшення активності цього фермента відзначено у всіх групах, окрім першої, де було суттєве зростання (12,0%) на фоні проведеної терапії з подальшим зменшенням рівня ЛДГ на 9,0% нижче, ніж при вступі. У хворих, що отримували ентерол-250, активність ЛДГ в період ранньої реконвалесценції була нижче норми на 6,0%.

Дослідження спонтанного НСТ-тесту виявило різнонаправлену динаміку. Так, в процесі терапії з використанням полівідону, антибактерійних препаратів чи їх комбінацій в динаміці відзначалось зниження числа формазан-позитивних НГ до 2,5-3 норм. До моменту виписки з стаціонару у досліджуваних груп хворих було зафіксовано зниження НСТ-тесту до рівня, що перевищує норму в 1,5-2 рази. В групі хворих, де використовувався ентерол-250, відзначалось зростання показників НСТ-тесту до 7 норм зі зниженням в періоді ранньої реконвалесценції до рівня, відзначеного при госпіталізації. Найбільш суттєве і стійке збільшення кількості формазан-позитивних нейтрофілів виявлено у хворих, що отримували загальноприйняте лікування, коли в процесі лікування цей показник різко зростав до 11 норм і до моменту виписки перевищував норму у 8 разів.

Таким чином, у хворих на сальмонельоз у всіх досліджуваних групах спостерігалося зниження активності СДГ і зростання ЛДГ, що свідчить про переключення метаболізму клітини на менш економічний анаеробний гліколіз. Більш низький процент функціонально активних НГ при використанні полівідону можна пояснити зменшенням антигенного і токсичного навантаження, а при етіотропній терапії – її імуносупресивним ефектом. Зниження показників НСТ-тесту при використанні антибіотиків поєднувалось з дисбалансом аеробного та анаеробного обміну, виснаженням резерву комплекса мікробіцідних систем. В групі хворих, що отримували загальноприйняту терапію, відзначалась стабільно висока кількість НСТ-тесту НГ, можливо, обумовлена перенапруженням факторів неспецифічного імунного захисту, в той же час, значне збільшення кількості числа функціонально-активних НГ є підтвердженням неповноцінності неспецифічної імунної відповіді [Нагоїв Б.С., Габрилович І.М., 1987].

Ентерол-250 шляхом протеолізу токсинів, прямого антагонізму до патогенних мікроорганізмів і стимуляції імунітету [Bergogne-Bеrеzin E., 2000] сприяє нормалізації окисно-відновних процесів в НГ, що, в свою чергу, призводить до відновлення комплексу мікробіцідних систем і сприяє відновленню гомеостазу.

СДГ як ключовий фермент циклу трикарбонових кислот приймає участь в дегідруванні бурштинової кислоти до фумаролу, безпосередньо пов’язана з аеробним метаболізмом глюкози, міститься в мітохондріях. Дослідження її активності дозволяє оцінити інтенсивність окислювального фосфорилювання і тим самим охарактеризувати функціональний стан клітини. ЛДГ каталізує зворотну реакцію окислення L-молочної кислоти у піровіноградну і є одним із ключових ферментів анаеробного гліколізу, що забезпечує успішне функціонування нейтрофіла в несприятливих умовах тканинної гіпоксії. Відомо, що між активністю СДГ та ЛДГ при різноманітних вірусних та бактерійних інфекціях існує достовірна зворотна залежність [Борисова М.А. та ін., 1992; Овчаренко М.І., 1997; Скоромний О.М., 2001; Gogusev J., Nezelof C., 1998]. Одночасне визначення активності СДГ та ЛДГ дозволяє оцінити дві сторони одного й того ж процесу – енергозабезпечення клітини, визначити характер і направленість метаболічних зсувів в нейтрофілах по одним із основних ферментів окислювального фосфорилювання та анаеробного гліколізу, що також корисно для моніторингу можливого розвитку ускладнень і корекції лікування.

Разом з тим оцінка стану клітинного метаболізму і неспецифічної резистентності затруднена складністю трактування індивідуальних показників і обмежується рамками популяційного аналізу з використанням середніх величин. Для вивчення метаболізму конкретного хворого, прогнозування перебігу захворювання і реєстрації ефективності проведеної терапії практичному лікарю необхідні найменш варіабельні тести.

Виходячи із вищезгаданого, ми спробували в якості інтегративного показника використати співвідношення цитохімічної активності СДГ та ЛДГ. Була поставлена задача оцінити **дегідрогеназний коефіцієнт** (ДГК), що був запропонований як об’єктивний критерій, що дозволить найбільш точно визначити стан окисно-відновних процесів в НГ. Коефіцієнт СДГ/ЛДГ у здорових донорів – величина достатньо постійна і складає в середньому 1,16 ± 0,01 (n = 50) з коливаннями окремих величин в діапазоні від 1,09 до 1,23.

Виявлено, що при вступі в стаціонар у хворих всіх груп до початку лікування коефіцієнт СДГ/ЛДГ складав 0,83 ± 0,01 (n = 39). Середні значення даного коефіцієнта в динаміці захворювання і в період ранньої реконвалесценції в досліджуваних групах хворих на сальмонельоз подані в табл. 3.

Показники ДГК у всіх групах хворих змінювалися однонаправлено. Через добу від початку лікування в групі, що отримувала полівідон, його рівень нормалізувався швидше, ніж у групі хворих, де використовувалися антибактерійні засоби чи вживалась загальноприйнята терапія (р < 0,01). Достовірної різниці ДГК в динаміці захворювання між третьою та четвертою групами відзначено не було. В перших двох групах хворих (загальноприйнята терапія; загальноприйнята терапія + антибіотики) в ході лікування співвідношення СДГ/ЛДГ дещо підвищувалось, залишаючись при цьому на значно нижчому норми рівню ( на 14,0% і 18,0% відповідно).

## ***Таблиця 3***

**Динаміка ДГК хворих на сальмонельоз в залежності від способу лікування (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ознака | **Норма****(n=50)** | Період | Група |
| **1-а****(n=30)** | **2-а****(n=15)** | **3-я****(n=46)** | **4-а****(n=35)** | **5-а****(n=30)** |
| ДГК | 1,16±0,01 | I | 1,0 ± 0,02(2, 3, 4, 5) | 0,95 ± 0,02(1, 3, 4, 5) | 1,09 ± 0,02(1, 2, 5) | 1,05 ± 0,02(1, 2, 5) | 1,28 ± 0,02(1, 2, 3, 4) |
| II | 1,32 ± 0,02(2, 3, 4, 5) | 1,08 ± 0,02(1, 3, 4, 5) | 1,18 ± 0,02(1, 2, 5) | 1,19 ± 0,02(1, 2, 5) | 1,57 ± 0,02(1, 2, 3, 4) |

Примітка: I - 2-й день лікування; II – рання реконвалесценція; в дужках вказані номера груп, різниця з котрими достовірна (р < 0,01).

Виражене збільшення показників ДГК в ці самі строки відзначалось у хворих, що отримували ентерол-250, із перебільшенням (р < 0,01) нормальних значень вже в процесі терапії на 10,0%. До моменту клінічного одужання тенденція збільшення ДГК зберігалась у всіх групах пацієнтів, хоча при використанні антибіотиків ДГК не досягав норми (р < 0,01), а його достовірна нормалізація наступала лише у хворих, в лікуванні котрих був використаний полівідон, в т.ч. і в поєднанні з етіотропною терапією. Окремо слід відзначити зростання ДГК понад норму в періоді ранньої реконвалесценції в контрольній групі та у пацієнтів, що отримували ентерол-250, на 14,0% і 35,0% відповідно, що вказує на нормалізацію метаболізму нейтрофілів, а, відповідно, зниження ступеню ендогенної інтоксикації і ефективність проведеної терапії. Отримані результати свідчать про більш швидке відновлення інтенсивності аеробного обміну у хворих на сальмонельоз в тих групах, де відзначалися кращі клініко-лабораторні результати лікування.

Клінічне значення ДГК не в рамках варіаційного ряду у окремих пацієнтів відображено на мал. 1 та 2. У даних хворих відзначався середньотяжкий гастроінтестинальний сальмонельоз, що проявлявся типовим гострим початком, лихоманкою та іншими симптомами інтоксикації, блюванням і діареєю. Як видно, швидке клінічне одужання у пацієнтів супроводжувалося інтенсивним ростом ДГК.

Запропонований спосіб оцінки ефективності лікування сальмонельозу і визначення стану неспецифічного імунітету шляхом додаткового визначення метаболічного профілю нейтрофілів периферійної крові дозволяє швидко і об’єктивно оцінити ступінь тяжкості, виразність інтоксикаційного синдрому, ефективність проведеної терапії, прогнозувати перебіг і наслідки захворювання. Методика достатньо проста і може бути використана в клінічній лабораторній практиці.

Звертає на себе увагу значне зростання в групі порівняння і групі хворих, що отримували ентерол-250, інтегративних показників функціональної активності та направленості метаболізму НГ – показників НСТ-тесту і дегідрогеназного коефіцієнта. З точки огляду НГ як моделі вивчення загальнобіологічних закономірностей патологічних процесів, слід враховувати, що ці процеси мають якісні відмінності від фізіологічних. Зокрема, кардинально змінюється суть регулювання окисно-відновних процесів, що призводить до активного відхилення досліджуваних параметрів гомеостазу за межі нормальних з метою збереження біосистеми [Гублер Е. В., 1978; Шмідт Ф., 1996].

Мал. 1 Тривалість діареї (доби) окремих хворих на сальмонельоз середньої тяжкості

Мал. 2 ДГК окремих хворих на сальмонельоз середньої тяжкості

Цитохімічний профіль НГ на фоні комплексної терапії сальмонельозу з використанням ентеролу-250 свідчить, що даний препарат при ендотоксинемії сприяє стабілізації окисно-відновних процесів у відповідності до потреб організму, в результаті чого відновлюються можливості мікробіцидних систем, підвищується число функціонально активних (готових до "респіраторного вибуху") нейтрофілів. Вочевидь, цей механізм опосередковано відіграє певну роль в реалізації терапевтичного ефекту препарату.

Як було відзначено вище, у всіх групах досліджених хворих на сальмонельоз на тлі терапії, що проводилася, відзначалася загальна тенденція змін СЦП ЛДГ і СДГ. А саме: підвищення активності СДГ супроводжувалося, як правило, зниженням активності ЛДГ. При цьому динаміка показників НСТ-тесту була різною і принципово могла бути розділена на два варіанти: 1) у вигляді поступового зниження показника в міру клінічного видужання хворих у групах, де до загальноприйнятого лікування були додані полівідон, АБТ або їхнє сполучення; 2) зростання НСТ-тесту в динаміці з наступним істотним зниженням до моменту виписки хворих, які одержували загальноприйняте лікування, або при використанні ентеролу-250.

Виходячи з вищевикладеного, було б логічним виявлення кореляційної залежності між кількістю активованих НГ і показниками, що відображають їхні окислювально-відновні процеси. Однак, аналіз кореляції між НСТ-тестом і рівнем СДГ і ЛДГ хворих на сальмонельоз показав, що достовірна пряма або зворотна залежність між ними відсутня (коефіцієнт кореляції r був невеликим і змінювався від -0,26 до 0,36). Такий же низький коефіцієнт кореляції (табл. 4) відзначений і між двома інтегративними показниками – НСТ-тестом і ДГК, що свідчить про слабкий (у більшості випадків - зворотній) взаємозв'язок у хворих всіх груп поза залежністю від періоду захворювання.

Таблиця 4

### Ступінь кореляції (r) між ДГК і рівнем цитохімічних показників НГ

### хворих на сальмонельоз

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показник** | Період | Група |
| **1-а****(n = 30)** | **2-а****(n = 15)** | **3-я****(n = 46)** | **4-а****(n = 35)** | **5-а****(n = 30)** |
| **НСТ** | **I** | -0,004 | -0,31 | -0,08 | 0,098 | 0,24 |
| **II** | -0,04 | -0,31 | -0,06 | -0,47 | 0,29 |
| **СДГ** | **I** | 0,57 | 0,93 | 0,84 | 0,78 | 0,88 |
| **II** | 0,65 | 0,81 | 0,66 | 0,56 | 0,89 |
| **ЛДГ** | **I** | -0,89 | -0,97 | -0,84 | -0,91 | -0,75 |
| **II** | -0,90 | -0,92 | -0,86 | -0,82 | -0,83 |

Примітка:I - 2-й день лікування; II – рання реконвалесценція.

Мал. 3 Кореляція між ДГК, СДГ та ЛДГ хворих на сальмонельоз на тлі лікування

Мал. 4 Кореляція між ДГК, СДГ та ЛДГ хворих на сальмонельоз перед випискою із стаціонару

При аналізі кореляційного взаємозв'язку між рівнем ДГК, СДГ і ЛДГ у хворих на сальмонельоз були виявлені наступні особливості (див. табл. 4, мал. 3, 4). Між рівнем СДГ і ЛДГ у розпалі хвороби у всіх групах відзначається слабкий або середній зворотний взаємозв'язок (r = -0,15; -0,42; -0,45; -0,36 відповідно групам хворих), крім групи з використанням АБТ, де зв'язок був сильним (r = -0,83), з наступним деяким зниженням ступеня зв'язку до зворотнього від слабкого до помірного в періоді ранньої реконвалесценції (r = -0,27; -0,52; -0,19; -0,17; -0,52).

Розгляд взаємозв'язку між ДГК і СДГ, ДГК і ЛДГ у досліджених хворих показав більш високу кореляцію між цими показниками. Звертає на себе увагу той факт, що в динаміці захворювання при сальмонельозі у всіх групах обстежених хворих прямий взаємозв'язок між ДГК і СДГ був середним або високим (r = від 0,56 до 0,93) і, у той же час спостерігався сильний зворотний взаємозв'язок між ДГК і ЛДГ (r = від -0,75 до -0,97), що не залежало від застосовуваного способу лікування й періоду дослідження. Окремо слід зазначити, що коефіцієнти кореляції між ДГК і кожною з досліджуваних дегідрогеназ значно перевищували такі при вивченні кореляції безпосередньо між СДГ і ЛДГ.

Проведений аналіз результатів цитохімічних досліджень дозволяє зробити висновок, що НСТ-тест і ДГК відображають принципово різні сторони функціонально-метаболічних зсувів у НГ хворих на сальмонельоз. У той же час, незалежно від періоду хвороби нами відзначена висока ступінь позитивної або негативної кореляції між ДГК і активністю дегідрогеназ, що перевищує ступінь кореляції безпосередньо між СДГ і ЛДГ. Ці результати дають підставу думати, що додатковий розрахунок ДГК не є простим дублюванням результатів при визначенні активності СДГ і ЛДГ, а дозволяє більш точно й об'єктивно оцінити виразність і спрямованість змін метаболізму НГ при ендогенній метаболічній інтоксикації у хворих на сальмонельоз. У той же час варто визнати, що характер цих змін у здійсненні антиінфекційного імунітету вивчений ще недостатньо.

**ВИСНОВКИ**

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальненя і нове вирішення актуальної наукової задачі, яка полягає у поглибленні уявлення про патогенез сальмонельозу завдяки аналізу направленості, прояву і взаємозв’язку змін показників окисно-відновних процесів і бактерицидного потенціалу нейтрофілів залежно від періоду захворювання і способу проведеного лікування. На основі отриманих даних запропоновані способи оцінки ендогенної інтоксикації і оптимізації комплексної терапії сальмонельозу з використанням пробіотика ентерол-250, що покращує результати лікування.

1. Зниження на фоні лікування сальмонельозу НСТ-тесту до 2-3 норм чи зростання до 10 норм та більше, свідчить про дисбаланс гранулоцитарної ланки неспецифічної імунної відповіді. Оптимальним є помірне (до 5-8 норм) збільшення НСТ-тесту, що відповідає потребам системи нейтрофільних гранулоцитів при ендогенній інтоксикації.

2. У періоді розпалу хвороби у хворих на сальмонельоз ДГК (СДГ/ЛДГ) знижується на 28,0% від норми (1,16 ± 0,01). Його зростання свідчить про нормалізацію окисно-відновних процесів в нейтрофільних гранулоцитах, зниження ступеню ендогенної метаболічної інтоксикації і підтверджує ефективність проведеної терапії.

3. У хворих на гастроінтестинальний сальмонельоз легкого та середнього ступеня тяжкості спостерігається зміна функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів: підвищення спонтанного НСТ-тесту в 4,5 рази, що супроводжується дисбалансом окисно-відновних процесів (зниження активності СДГ на 13,0%; ріст активності ЛДГ на 24,0%) і дефіцитом бактерицидних систем (зниження активності МПО на 24,0% і вмісту КБ на 13,0%).

4. У хворих на сальмонельоз незалежно від способу лікування й періоду хвороби виявлена середня й висока кореляція між показниками ДГК і СДГ (r = від 0,56 до 0,93), ДГК і ЛДГ (r = від -0,75 до -0,97), значно перевищуюча ступінь кореляції між СДГ і ЛДГ (r = від -0,15 до -0,45).

5. Використання у хворих на середньотяжкий гастроінтестинальний сальмонельоз різноманітних антибактерійних препаратів (поліміксину, левоміцетину, фуразолідону) призводить до пригнічення кисеньзалежного бактерицидного потенціалу, фагоцитарної функції і порушенню функціонально-метаболічного профілю нейтрофільних гранулоцитів, негативно впливає на перебіг захворювання, затягує регрес токсико-інфекційного та діарейного синдромів, збільшує тривалість перебування хворого в стаціонарі в середньому на 1,5 доби.

6. Використання ентеролу-250 у хворих на сальмонельоз супроводжується зростанням спонтанного НСТ-тесту (в період розпалу хвороби – в 7 разів, в період ранньої реконвалесценції – в 3,5 рази), збільшенням коефіцієнту СДГ/ЛДГ на 10,0% в періоді розпалу і на 35,0% - в періоді ранньої реконвалесценції та дозволяє скоротити тривалість лихоманки та діареї.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Співвідношення цитохімічних показників активності СДГ та ЛДГ (дегідрогеназний коефіцієнт) може служити додатковим лабораторним критерієм прояву ендогенної метаболічної інтоксикації і використовуватись в клінічній практиці для моніторингу ефективності проведеної терапії поряд із традиційними клініко-лабораторними показниками.
2. З ціллю оцінки ефективності проведеної терапії і корекції порушень, що викликані метаболічною інтоксикацією, при сальмонельозі рекомендується контролювати в динаміці спонтанний НСТ-тест як об’єктивний показник фагоцитарної активності НГ і стану гомеостазу.
3. При середньотяжкому гастроінтестинальному сальмонельозі додатково до комплексного лікування хворих рекомендується назначати пробіотик ентерол-250 по 0,25 г 3 рази в день перорально курсом 3 дня.
4. Хворим на середньотяжку гастроінтестинальну форму сальмонельозу рекомендується ентеральна детоксикація з використанням полівідону по 100 мл свіжоприготованого 5% розчину 2-3 рази в перші доби лікування.
5. Використання при гастроінтестинальному сальмонельозі середньої тяжкості поліміксину, левоміцетину, фуразолідону недоцільно, т.я. сприяє уповільненню регресії клініко-лабораторних показників і збільшенню тривалості перебування хворого в стаціонарі.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

# **1. Клиническая эффективность различных вариантов дезинтоксикационной терапии при ОКИ / Н.И. Овчаренко, М.А. Борисова, А.Е. Данилеску, О.А. Козловский, В.М. Петров // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. –– Симферополь, 1996. – Т. 132, часть II. – С. 243-255. (Здобувачем проведено збiр матерiалу та аналiз даних).**

# **2. Козловский О.А. Чувствительность антибиотикорезистентных штаммов сальмонелл к эвкавану / О.А. Козловский, В.Л. Надтока, О.В. Генералов // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 1997. – Т. 133, часть II. – С. 165-170. (Здобувачем проведено збiр матерiалу, аналiз i статистистична обробка даних, написання статтi, підготовка до друку).**

# **3. Козловский О.А. Сравнительная эффективность некоторых методов лечения сальмонеллеза / О.А. Козловский // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 1997. – Т. 133, часть II. – С. 170-174.**

# **4. Козловский О.А. Влияние эвкавана на функциональную активность нейтрофилов в эксперименте / О.А. Козловский, А.Е. Данилеску // Таврический медикобиологический вестник. – 2000. – Т. 3, № 3-4. – С. 183-185. (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено збiр матерiалу, аналiз i статистистична обробка даних, написання статтi, підготовка до друку).**

# **5. Козловський О.А. Ефективність різних варіантів терапії при середньоважкому локалізованому сальмонельозі у дорослих / О.А. Козловський, П.С. Аршинов, І.З. Карімов // Сучасні інфекції. – 2007. – № 2. – С. 41-43. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збiр матерiалу, аналiз i статистистична обробка даних, написання статтi, підготовка до друку).**

# **6. Козловський О.А. Стан окислювально-відновних процесів і бактерицидного потенціалу нейтрофільних гранулоцитів крові при сальмонельозі / О.А. Козловський, П.С. Аршинов, І.З. Карімов // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2.- С. 38-41. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збiр матерiалу, аналiз i статистистична обробка даних, написання статтi, підготовка до друку).**

# **7. Патент № 29668 U, Україна, МПК 2006 А 61 В 5/145. Спосіб оцінки ефективності лікування сальмонельозу / Козловський О.А., Карімов І.З., Стіліді О.І.; заявник та патентовласник Кримський держ. мед. ун-т. – № U200709630; Заявлено 27.08.2007; Опубліковано 25.01.2008., Бюл. № 2. (Здобувачем розроблено дизайн патенту, збiр матерiалу, аналiз i статистистична обробка даних, підготовка до подання заявки)**

# **8. Сравнительная характеристика различных вариантов дезинтоксикационной терапии при острых кишечных инфекциях / М.А. Борисова, Н.И. Овчаренко, О.А. Козловский, А.А. Дегтярева, Л.Г. Кузнецова // Тез. докл. пленума правления республиканского научно-медицинского общества инфекционистов. – Киев, 1990. – С. 10. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збiр матерiалу).**

# **9. Роль метаболических нарушений в патогенезе острых кишечных инфекций / М.А. Борисова, Н.И. Овчаренко, В.Н. Кривошеев, А.Е. Данилеску, О.А. Козловский, А.А. Дегтярева // Молекулярные механизмы развития инфекционных заболеваний: тез. докл. Всесоюз. конф. - Звенигород, 1990. – С. 15. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збiр матерiалу).**

# **10. Новые подходы в патогенетической терапии острых кишечных инфекций / М.А. Борисова, Н.И. Овчаренко, В.Н. Кривошеев, А.Е. Данилеску, О.А. Козловский, А.А. Дегтярева // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины: Тр. Кр. МИ. – Т. 130. – Симферополь, 1991. – С. 160-161. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збiр матерiалу).**

# **11. Козловський О.А. Оцінка ефективності терапії сальмонельозу за показниками неспецифічної резистентності / О.А. Козловський, О.О. Данилеско // Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб: матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (18-19 травня 2000 р., м. Львів). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 111-112. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збiр матерiалу, аналiз i статистистична обробка даних, написання статтi, підготовка до друку).**

# **12. Опыт применения пробиотика Энтерол-250 в лечении острых кишечных инфекций / О.А. Козловский, М.Т. Гафарова, А.А. Дегтярева, А.А. Одинец, Т.Н. Мироненко, А.Г. Эльстер / Новости медицины и фармации. – 2005. – № 3 (163) – С. 14. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збiр матерiалу, аналiз i статистистична обробка даних, написання статтi, підготовка до друку).**

# **13. Динамика цитохімічних показників нейтрофільних гранулоцитів у хворих на сальмонельоз при різних методах лікування / О.А. Козловський, П.С. Аршинов, І.З Карімов, М.Т. Гафарова, А.О. Дегтярьова, Т.А. Ачкасова // "Досягнення і проблеми клінічної інфектології": матеріали наук.-практ. конф. і плен. Асоціації інф. України (21-22 травня 2008р, м. Тернопіль). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – С.140-141. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збiр матерiалу, аналiз i статистистична обробка даних, написання статтi, підготовка до друку).**

# **14. Козловский О.А. К вопросу терапии локализованного сальмонеллеза / О.А. Козловский, П.С. Аршинов, М.Т. Гафарова // Сучасна терапія хворих з інфекційною та паразитарною патологією на догоспітальному та госпітальному етапах, методи профілактики: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 12-13 березня 2002 р., м. Харків. –Харків, 2002. – Ч. II. – С. 24-25. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збiр матерiалу, аналiз i статистистична обробка даних, написання статтi, підготовка до друку).**

АННОТАЦИЯ

**Козловский О.А.** Клинико-патогенетическое значение функционально-метаболической активности лейкоцитов при сальмонеллезе. – 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 АМН Украины", Киев, 2009.

Обследовано 235 больных гастроинтестинальным сальмонеллезом с легким и среднетяжелым течением. Исследована клинико-патогенетическая роль активности сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, миелопероксидазы, содержания лизосомальных катионных белков, теста спонтанного восстановления нитросинего тетразолия нейтрофильных гранулоцитов больных сальмонеллезом в динамике при различных способах лечения. Методы исследования: общепринятое клиническое и лабораторное обследование больных, цитохимический, бактериологический, статистический.

На основании клинико-цитохимических исследований получены дополнительные сведения о динамике цитохимических показателей нейтрофилов в зависимости от проводимой терапии при сальмонеллезе, установлена патогенетическая значимость изменения коэффициента соотношения СДГ/ЛДГ и возможность его использования для оценки эффективности лечения сальмонеллеза. Выявлена средняя и высокая корреляционная зависимость между соотношением СДГ/ЛДГ и уровнем СДГ и ЛДГ, которая значительно превышает взаимосвязь между СДГ и ЛДГ и не зависит от способа лечения и периода болезни. Получены новые данные относительно значения динамики НСТ-тесту для мониторинга функциональной активности нейтрофилов при терапии больных сальмонеллезом, установлена необходимость поддержания цитохимических показателей на оптимальном для патологического процесса, но отличающемся от нормального, уровне.

Проведен сравнительный анализ терапевтической эффективности применения пробиотика энтерола-250, антибактериальных препаратов и традиционных способов лечения в комплексной терапии больных среднетяжелым сальмонеллезом. Показана нецелесообразность использования при гастроинтестинальном сальмонеллезе средней тяжести антибактериальных препаратов, т.к. это способствует увеличению длительности пребывания больного в стационаре.

Впервые обнаружено благоприятное влияние пробиотика энтерола-250 на неспецифическую резистентность организма больных сальмонеллезом, что патогенетически обосновывает целесообразность его применения в комплексной терапии сальмонеллеза. Использование пробиотика способствует повышению эффективности лечения и позволяет сократить продолжительность лихорадки и диареи по сравнению с традиционным способом лечения.

**Ключевые слова:** сальмонеллез, нейтрофильный гранулоцит, сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, дегидрогеназный коэффициент, миелопероксидаза, катионные белки, НСТ-тест, энтерол.

АНОТАЦІЯ

**Козловський О.А.** Клініко-патогенетичне значення функціонально-метаболічної активності лейкоцитів при сальмонельозі. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.13 - інфекційні хвороби. – ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України", Київ, 2009.

Клініко-цитохімічне обстеження 235 хворих на сальмонельоз дозволило одержати додаткові відомості про динаміку цитохімічних показників нейтрофілів залежно від проведеної терапії, установити патогенетичну значимість зміни коефіцієнта співвідношення СДГ/ЛДГ і можливість його використання для оцінки ефективності лікування сальмонельозу. Отримано нові дані щодо значення динаміки НСТ-тесту для моніторингу функціональної активності нейтрофілів при терапії хворих на сальмонельоз, встановлена необхідність підтримки цитохімічних показників на оптимальному для патологічного процесу, але відмінному від нормального, рівні. Уперше виявлен сприятливий вплив пробіотика ентерола-250 на неспецифічну резистентність організму хворих на сальмонельоз, що патогенетично обґрунтовує доцільність його застосування в комплексній терапії сальмонельозу. Показано недоцільність використання при середньотяжкому гастроінтестинальному сальмонельозі антибактеріальних препаратів.

**Ключові слова:** сальмонельоз, нейтрофільний гранулоцит, сукцинатдегідрогеназа, лактатдегідрогеназа, дегідрогеназний коефіцієнт, мієлопероксидаза, катіонні білки, НСТ-тест, ентерол.

ANNOTATION

**Kozlovskiy O.A.** The clinical and pathogenetic role of of functional-metabolic activity of leucocytes at salmonellosis. - Manuscript.

Thesis of the candidate of medical sciences degree in the specialty 14.01.13 - infectious diseases. Institute of epidemiology and infectious diseases n. a. L.V. Gromashevsky AMS Ukraine, Kiev, 2009.

Clinical and cytochemical research of 235 patients with salmonellosis allowed to get additional information about the dynamics of cytochemical indexes of neutrophils depending on the pattern of the therapy, to determine pathogenetic significance of change of coefficient of correlation of SDG/LDG and possibility of its use for the estimation of efficiency of treatment of salmonellosis. New information is got in relation to the value of dynamics of НBТ-test for monitoring of functional activity of neutrophils at treatment of patients with salmonellosis, the necessity of maintenance of cytochemical indexes on optimum for a pathological process but different from normal level is set. Favourable influence of Saccharomyces boulardii on nonspecific immunity of patients is first found out, which gives grounds for use of eubiotic in complex therapy of salmonellosis. Pointlessness of using of antibiotics at localised forms of salmonellosis is shown.

**Key words:** salmonellosis, neutrophil, succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, dehydrogenase's coefficient, myeloperoxidase, cationic proteins, NBT-test, Saccharomyces boulardii.

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **АБТ** | антибактеріальна терапія |  |
| **ДГК** | дегідрогеназний коефіцієнт |  |
| **КБ** | неферментні катіонні білки |  |
| **ЛДГ** | лактатдегідрогеназа |  |
| **МПО** | мієлопероксидаза |  |
| **НГ** | нейтрофільні гранулоцити |  |
| **НСТ** | нитросиній тетразолій |  |
| **СДГ** | сукцинатдегідрогеназа |  |
| **СЦП** | середній цитохімічний показник |  |
| **у.о.** | умовні одиниці |  |

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>