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»

# Копійченко Ярослава Ігорівна

# **УДК 616.36-002-022:616.34-008.87]-074-085**

**КЛІНІКО-лабораторні ПОКАЗНИКИ ПЕРЕБІГУ ТА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШОК У ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А**

14.01.13 – інфекційні хвороби

автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ 2009

*Дисертацією є рукопис.*

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Козько Володимир Миколайович, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України **Гураль Анатолій Леонтійович**, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», лабораторія вірусних гепатитів і ВІЛ-інфекції, завідувач лабораторії

кандидат медичних наук, **Трихліб Володимир Іванович**, начальник клініки інфекційних хвороб Головного військово-медичного клінічного центру, головний інфекціоніст міністерства оборони України.

Захист відбудеться 16 квітня 2009 року об 11:00 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. Мазепи, 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” за адресою: 03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 5.

Автореферат розісланий „\_\_\_\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук О.Л. Панасюк

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** ГА до цього часу залишається однією з актуальних проблем медичної науки та охорони здоров’я України. Це пов’язано з широким розповсюдженням хвороби, ураженням різних груп населення, достатньо високим рівнем захворюваності (Возіанова Ж.І., 2001; Солоніна О.М., 2001; Андрейчин М.А. та ін., 2004).

Не зважаючи на тенденцію, що намітилась в останні роки, до зниження захворюваності на ГА, ця інфекція продовжує займати одне з провідних місць у загальній структурі інфекційних хвороб. Так, у 2005 році показник захворюваності ГА в Україні становив 43,29 о/оооо,у 2006 році – 24,37 о/оооо, у 2007 році – 16,86 о/оооо.

У літературі наведено суперечливі дані щодо епідеміології, патогенезу, клініки та перебігу ГА. Одні дослідники вважають ГА доброякісною інфекцією, яка не потребує лікування, інші вказують на наявність тяжких, фульмінантних форм та розвиток ускладнень, насамперед у пацієнтів з фоновою патологією, особливо гепатитом В та гепатитом С. Все частіше з’являється інформація про злоякісні форми (1,0–1,5 %), перебіг із затяжною реконвалесценцією (8–15 %), збільшення кількості холестатичного варіанта (3,7–5 %) та рецидивів. ГА може стати тригером аутоімунних порушень, які на певному етапі набувають самостійного значення (Kocak N., Saltik I.N., 2001).

В останні п’ять років зареєстровано переміщення максимальних показників захворюваності на старші вікові групи. Відомо, що з віком вірогідність розвитку тяжкого та затяжного перебігу ГА зростає. Все це частіше привертає увагу клініцистів до цього захворювання (Блохіна Н.П. та ін., 2007).

У роботах А.Ф. Фролова (1995) показана можливість тривалої персистенції вірусу гепатиту А в організмі людини, що стало приводом для обговорення можливості парентерального та трансплацентарного шляхів передачі інфекції як у вітчизняній, так і зарубіжній літературі (Крамарєв С.О. та ін., 2006; Allard R. et el., 2001; Leino T., 2002).

Фундаментальні роботи щодо клінічних аспектів ГА датуються 70–80 роками, останнім часом з’являються лише фрагментарні свідчення стосовно його клініки та перебігу (Саєнко Т.Є., 2004; Крамарєв С.О.та інш., 2006).

Перебіг ГА в цілому залежить від стану гомеостазу організму хворих, динамічного функціонування імунної, нейроендокринної систем та стану мікробіоценозу кишок. Вивченню стану біоценозу при ГА присвячено незначну кількість робіт, дані їх досить суперечливі та дискутабельні – від повного заперечення наявності дисбактеріозу кишечника до тверджень про розвиток декомпенсованих його форм (Румянцев В.Г., 2004; Саєнко Т.Є., 2004; Бондаренко А.В., 2005; Крамарєв С.О. та ін., 2006). При порушеннях біоценозу виділяється значна кількість токсинів, які продукуються УПМ. Крім того, послаблюється детоксикація токсичних метаболітів, які утворюються в процесі травлення (Маянский А.Н., 2002; Lul L., 2001).

Велике значення для формування противірусного захисту організму має мікрофлора кишок. Завдяки феномену молекулярної мімікрії і наявності рецепторів, набутих від епітелію макроорганізму, мікрофлора отримує здатність до перехвату та виведення вірусів (Урсова Н.І., 2003).

Відомо, що від функціональної здатності мікробіоценозу кишок залежить рівень SIgА в копрофільтратах (Левченко Я.М., 2000; Ардатська М.Д., 2001). Зв'язуючись безпосередньо з вірусом, SIgA порушує початковий етап вірусної репродукції – адсорбцію на поверхні клітин і перешкоджає проникненню до внутрішнього середовища організму (Мельников О.Ф., Заболотний Д.І., 2004). Слід відзначити, що наукових робіт до вивчення SIgА у хворих на ГА у доступній літературі нами знайдено не було.

Тяжкість інтоксикаційного синдрому, запальні зміни та цитоліз визначають перебіг вірусного гепатиту (Волчкова Є.В. та ін., 2004). Основна антиендотоксична функція в організмі належить БГФ (Володін Н.Н. та ін., 2000). Проте комплексного вивчення різних показників БГФ у хворих на ГА не проводилося, не був виявлений зв’язок між їх рівнями та ступенем дисбактеріозу кишечника.

На сьогоднішній день в лікуванні хворих на ГА основним напрямком є патогенетична терапія. Це пов’язано з тим, що застосування противірусних препаратів вважається недоцільним. Викладене зумовлює необхідність обґрунтування напрямків удосконалення патогенетичної терапії хворих на ГА та апробації окремих з них.

Отже, комплексне вивчення у хворих на ГА стану мікрофлори товстої кишки, динаміки БГФ, показників SIgA залежно від тяжкості хвороби є актуальним. Установлення кореляційних зв’язків між заявленими показниками дозволить отримати більш повне уявлення про патогенетичні процеси, що дозволить розробити критерії прогнозування перебігу ГА та покращити патогенетичне лікування.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Наукову роботу виконано відповідно до науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету: “Вивчення стану компенсаторних механізмів адаптації до інфекційного процесу, патогенетичне обґрунтування використання та удосконалення медикаментозних засобів лікування захворювань, що викликані бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними і вірусними асоціаціями при гострому та затяжному перебігу”, номер державної реєстрації 01980002614.

**Мета дослідження:** удосконалення прогнозування перебігу гепатиту А та патогенетичної терапії хворих на основі виявлення стану мікробіоценозу товстої кишки, рівнів секреторного імуноглобуліну А в копрофільтратах та реакцій білків гострої фази.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати клінічну характеристику ГА на сучасному етапі.
2. Вивчити видовий склад, популяційний рівень мікрофлори товстої кишки та вміст SIgA в копрофільтратах у хворих на ГА.
3. Провести дослідження рівнів БГФ у сироватці крові залежно від тяжкості хвороби та ступеня дисбактеріозу товстої кишки.
4. Установити кореляційні зв’язки між станом мікробіоценозу і показниками місцевого імунітету товстої кишки та рівнями БГФ.
5. Розробити критерії прогнозування перебігу ГА.
6. Оцінити клінічну ефективність, вплив на мікробіоценоз товстої кишки, рівень екскреції SIgA і вміст БГФ лактулози при легкому перебігу ГА та комбінації лактулози з альтаном при середньотяжкому перебігу хвороби.

**Об’єкт дослідження:** хворі на ГА з легким та середньотяжким перебігом.

**Предмет дослідження:** закономірності взаємозв’язку між тяжкістю хвороби і її перебігом, станом мікрофлори товстої кишки, рівнями SIgA та білків гострої фази у хворих на ГА та їх динаміка залежно від методів патогенетичного лікування.

**Методи дослідження**: у роботі використано загальноприйняті епідеміологічні, клінічні, бактеріологічні, серологічні, інструментальні, статистичні та спеціальні біохімічні й імунологічні методи дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У результаті проведених досліджень поглиблено уявлення про патогенез та клінічні прояви ГА на сучасному етапі. Отримано нові дані про видовий склад та популяційний рівень мікрофлори товстої кишки у хворих на ГА з різним ступенем тяжкості перебігу хвороби. Вперше визначено показники SIgA у хворих на ГА залежно від тяжкості патологічного процесу та стану мікробіоценозу кишечника. Досліджено динаміку БГФ та визначено їх взаємозв’язки з вмістом SIgA та станом мікрофлори товстої кишки. Установлено кореляційні зв’язки між вказаними показниками і на їх основі розроблено критерії прогнозування перебігу ГА. Доведено, що відсутність підвищення таких показників як рівень SIgA в копрофільтратах та вмісту БГФ (СРБ, ГГ, ЦП) в період наростання клінічних проявів хвороби є прогностично несприятливою ознакою.Удосконалено підхід до терапевтичної тактики стосовно хворих на ГА з урахуванням тяжкості хвороби. Оцінено терапевтичну ефективність пребіотика лактулози і альтану та можливість їх використання в комплексній терапії ГА. Вперше показано, що застосування цих препаратів сприяє скороченню тривалості клінічної симптоматики, нормалізації мікробіологічних, біохімічних та імунологічних показників.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано застосування показників стану мікробіоценозу та місцевого імунітету товстої кишки, а також рівнів БГФ в гострому періоді хвороби як додаткових критеріїв прогнозування перебігу ГА (Патент 36147 Україна. Спосіб прогнозування перебігу вірусного гепатиту А. В.М. Козько, Я.І. Копійченко, Д.Б. Пеньков. 2008, Бюл. № 19.–8 с.).

Патогенетично обґрунтовано схему застосування препаратів лактулози і альтану в комплексній терапії ГА. Доведений позитивний вплив цих препаратів на загальноклінічний стан хворих, нормалізацію показників мікробіоценозу товстої кишки, вмісту SIgA в копрофільтратах та рівнів БГФ (Патент 37070 Україна. Спосіб корекції мікропейзажу товстої кишки у хворих на вірусний гепатит А з легким та середньотяжким перебігом хвороби. В.М. Козько,
Я.І. Копійченко, А.В. Бондаренко, А.В. Сохань, Д.Б. Пеньков. 2008, Бюл. № 21. –10 с.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана і написана здобувачем самостійно. Автором особисто сформульована і обґрунтована наукова тема, самостійно проаналізована і систематизована сучасна наукова література за обраною темою, проведені інформаційно-патентний пошук, клінічні спостереження за хворими, здійснені статистична обробка, аналіз, інтерпретація та узагальнення отриманих результатів, написані всі розділи роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Дисертант підготував матеріали до публікацій, оформив дисертаційну роботу.

**Апробація результатів дисертації**. Основні положення результатів досліджень висвітлено й оприлюднено у формі доповідей на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хвороби печінки в практиці клініциста»
(м. Харків, 2007 р.); міжнародній науково-практичній конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини» (м. Суми, 2007 р.); міжвузівських конференціях молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 2007 р., 2008 р.); науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів «Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології» (м. Харків, 2007 р.);
IV міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених
(м. Чернівці, 2007 р.), засіданнях обласної Асоціації інфекціоністів м. Харкова.

**Впровадження результатів досліджень.** Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес у відділеннях Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова, Обласної клінічної лікарні м. Полтави, Обласної клінічної лікарні м. Луганська, використовуються у навчальному процесі на кафедрах інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), кафедрі клінічної імунології, алергології та медичної генетики Луганського державного медичного університету

**Публікації.** Основні положення дисертаційного дослідження опубліковано в 18 роботах (4 статті у фахових виданнях, що затверджені ВАК України, решта – у матеріалах і тезах з’їздів і конференцій) та двох деклараційних патентах.

**Структура і обсяг дисертації.** Роботу викладено за загальноприйнятою формою на 157 сторінках машинописного тексту, вона включає вступ, огляд літератури, 7 розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів, висновки й практичні рекомендації, список налічує 373 найменування літературних джерел, з них кирилицею – 231, латиницею – 142. Робота містить 26 таблиць, 10 рисунків.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

Об’єкт і методи дослідження. Дослідження проводилися на кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету і клінічній базі кафедри – Обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова. Клінічні спостереження здійснювалися в гепатологічних відділеннях лікарні.

Клінічні, мікробіологічні, біохімічні та імунологічні дослідження виконувалися у відповідних лабораторіях лікарні. Визначення рівнів ЦП і
ГГ – в лабораторії ТОВ фірми «Б.А.Т.» м. Харкова.

Об'єктом нагляду були 199 хворих на ГА віком від 16 до 66 років та 32 особи контрольної групи. Серед загальної кількості хворих 31 чоловік поступив у стаціонар під час спалаху ГА в селищі Черкаська Лозова Харківської області в березні 2005 року.

Верифікація діагнозу проводилася на основі клініко-епідеміологічних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень. Усім хворим нарівні з постійним клінічним наглядом проводили загальноприйняті та спеціальні біохімічні та імунологічні обстеження. Загальноприйнятими методами досліджували клінічні аналізи крові, сечі, печінкові проби, кал на дисбактеріоз, коагулограму, протеінограму. Маркери вірусних гепатитів виявляли методом ІФА із застосуванням комерційних тест-систем «Вектогеп А-IgM – стрип» виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія).

Спеціальні біохімічні та імунологічні дослідження проводили на 1 та 20–22 добу перебування у стаціонарі (гострий період та період ранньої реконвалесценції). Рівень СРБ у сироватці крові ми досліджували методом ІФА із застосуванням тест-системи для кількісного визначення С-реактивного протеїну (ТОВ. Укрмедсервіс, м. Донецьк). ГГ визначали за гемоглобінзв’язуючою здатністю сироватки крові фотометричним методом. Визначення активності ЦП проводили модифікованим методом H.A. Ravin (С.В. Бестужева, В.Г. Колб).

Стан місцевого імунітету оцінювали шляхом кількісного аналізу SІgA в копрофільтратах, застосовували метод ІФА з використанням тест-системи «IgA секреторний» ІФА-Бест виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» (Росия,
м. Новосибірськ).

Ефективність лікування препаратами лактулози і альтану оцінювали на підставі клінічних, біохімічних даних, показників мікробіоценозу товстої кишки, динаміки рівня SІgA в копрофільтратах та рівнів БГФ у динаміці хвороби.

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної статистики із застосуванням комп’ютерних програм. Вірогідність розходжень визначали за допомогою критерію Ст'юдента. Структурний аналіз отриманих результатів проведено за допомогою методу кореляційних структур за А.М. Зосимовим (1993). Для розробки критеріїв прогнозування перебігу ГА застосовували неоднорідну послідовну процедуру Вальда-Генкіна (1964).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Середній вік хворих на ГА склав 32,22 роки: серед жінок – 32,35, серед чоловіків – 32,01. Більшість пацієнтів були у віці 21–40 (54,78 %) років. Під час спалаху ГА в селищі Черкаська Лозова основною групою хворих були молоді люди віком від 16 до 30 років (83,8 %), що свідчить про значну інтенсивність епідемічного процесу у цьому селищі.

Усі обстежені мали маніфестну форму хвороби: у 194 (97,49 %) зареєстровано типову жовтяничну форму, у 5 (2,51 %) – безжовтяничну. Залежно від тяжкості перебігу хвороби пацієнтів було поділено на дві групи. Першу групу нагляду склали 111 (55,78 %) хворих, у яких діагностовано легку форму хвороби, другу групу – 88 (44,22 %) з середньою тяжкістю ГА. Затяжна реконвалесценція хвороби (до 54–62 днів) відмічалася у 16 хворих (14,81 %).

Аналіз епіданамнезу показав, що у 48 пацієнтів (24,12 %) був контакт з хворими на ГА, 99 (49,75 %) вживали некип'ячену воду або немиті овочі і фрукти, 52 (26,13 %) не могли зазначити джерело інфекції. Офіційно установлено, що спалах ГА в селищі Черкаська Лозова був пов'язаний з вживанням неякісної води.

Більшість хворих (64,82 %) були госпіталізовані на 5–7 день хвороби при появі жовтяниці, на 8–10 день – 34,17 %, пізніше 11 дня – 2 (1,01 %) хворих. Тривалість переджовтяничного періоду ГА в середньому склала 5 днів. Основними варіантами його був змішаний (78 хворих – 39,19 %) та псевдогрипозний (65 хворих – 32,66 %).

Основними скаргами хворих у переджовтяничний період були: гострий початок хвороби (96,48 %), підвищення температури тіла (93,97 %), загальна слабкість (96,48 %), зниження апетиту (91,46 %), іноді анорексія (5,03 %), нудота (92,37 %), відчуття дискомфорту в животі (67,33 %), біль у животі (39,19 %), блювота (31,16 %), м’язово-суглобовий біль (29,65 %), дисфункція кишечника у вигляді закрепу чи послаблення випорожнень (27,14 %).

У хворих другої групи симптоми інтоксикації були більш вираженими з самого початку хвороби: температура тіла у більшості була фебрильною чи високою фебрильною (69,32 %), реєструвались загальна слабкість (100 %), зниження апетиту (82,95 %), іноді анорексія (11,36 %), м’язово-суглобовий біль (34,10 %), головний біль (10,23 %), запаморочення (19,32 %), дратівливість
(15,91 %).

Диспепсичний синдром проявлявся нудотою (88,64 %), відчуттям дискомфорту у животі (93,19 %), болем у животі (52,27 %), блювотою, частіше повторною (13,64 %), дисфункцією кишечника у вигляді закрепу (21,59 %) чи послаблення випорожнень (18,18 %).

Тривалість пропасниці у 45 хворих (40,54 %) першої групи була 4-5 днів, у 38 (34,23 %) – 2–3 дні, у 7 (6,31 %) – більше 5 днів. У 32 пацієнтів (36,36 %) другої групи підвищена температура трималася 4–5 днів, у 25 (28,41 %) – 2–3 дні, у 20 (22,73 %) – більше 5. Симптоми інтоксикації та диспепсії зберігались в обох групах весь переджовтяничний період.

Клінічна симптоматика жовтяничного періоду складалася з ряду суб'єктивних і об'єктивних проявів. У періоді зростання клінічних проявів більшість хворих скаржились на стомлюваність (93,46 %), зниження апетиту (51,26 %), нудоту (30,65 %), загальну слабкість (87,93 %). В меншій мірі зберігалися такі симптоми інтоксикації як головний біль (5,53 %), м’язово-суглобовий біль (11,56 %), запаморочення та дратівливість (9,54 %). Температура тіла держалася у 27 пацієнтів (13,57 %) протягом 2–4 днів жовтяничного періоду, підвищувалась до субфебрильних цифр.

Диспепсичний синдром проявлявся почуттям важкості (65,33 %) та болем у правому підребер’ї (50,25 %), в епігастрії (37,19 %), сухістю (28,64 %) та гіркотою (8,54 %) у роті, блювотою (6,53 %), метеоризмом (17,09 %), дисфункцією кишечника у вигляді закрепу (10,55 %) чи послаблення випорожнень (6,03 %), відразою до запахів (1,51 %).

Об'єктивно виявлялися збільшення і ущільнення печінки (100 %) і болючість її при пальпації (85,93 %), жовтяниця склер і шкіри (97,49 %), темна сеча і ахолія (97,49 %), збільшення селезінки (26,13 %). Зареєстровано симптоми ураження серцево-судинної системи: брадикардія (35,68 %), зниження артеріального тиску (77,39 %), приглушеність серцевих тонів (39,20 %).

Збільшення печінки до 2 см спостерігалося у 95 (47,73 %) хворих на ГА, від 2,1 до 3,0 см – у 78 (39,20 %) пацієнтів, від 3,1 до 4,0 см – у 18 (9,05 % ), більше 4,1 – у 8 (4,02 %). Ущільнення консистенції печінки при пальпації відзначено в усіх хворих. Таким чином, у більшості хворих на ГА печінка була збільшена на 1–2 см.

Порівняння двох груп нагляду свідчить про більш виразні симптоми інтоксикації та диспепсії у хворих другої групи. Серед пацієнтів першої групи симптоми інтоксикації (підвищення температури тіла, головний біль, м’язово-суглобовий біль) зменшувались при появі жовтяниці. Прояви астенії: стомлюваність (90,99 %), загальна слабкість (87,39 %), зниження апетиту
(23,42 %) зберігались довше.

Диспепсичний синдром реєструвався протягом 4–5 днів, проявлявся почуттям важкості (43,24 %) і болем (21,62 %) у правому підребер’ї, почуттям важкості в епігастрії (20,72 %), нудотою (9,01 %), сухістю (17,12 %) та гіркотою в роті (5,42 %),

Жовтяниця склер, слизових оболонок, шкіри різної виразності відмічалась в усіх хворих типовою формою (95,50 %). Збільшення печінки, ущільнення її консистенції були в усіх хворих, а болючість печінки при пальпації у 92 пацієнтів (82,88 %). Збільшення селезінки виявлено у 20 (18,02 %) хворих.

У хворих другої групи симптоми інтоксикації зменшувались через 2–3 дні жовтяниці, часто після проведення дезінтоксикаційної терапії. Реєстрували стомлюваність (96,59 %), загальну слабкість (88,64 %), зниження апетиту
(86,36 %), м’язово-суглобовий біль (34,10 %). Протягом 1–2 днів у 20 (22,73 %) пацієнтів зберігалось підвищення температури тіла до субфебрильних цифр.

Диспепсичний синдром проявлявся болем (88,64 %) та почуттям важкості (93,19 %) у правому підребер’ї, в епігастрії (57,95 %), нудотою (57,95%), сухістю (43,18 %) та гіркотою (12,50 %) в роті, метеоризмом (23,86 %), закрепами
(11,36 %), блювотою (10,24 %), послабленням випорожнень (7,95 %).

Симптоми жовтяниці: темна сеча, ахолія, жовтяниця склер, слизових оболонок і шкіри були виявлені в усіх хворих. Свербіж шкіри відмічався у 52 (59,09 %) пацієнтів, іноді дуже інтенсивний з розчухами на шкірі. Частіше він був у хворих з холестатичним варіантом ГА.

Збільшення і ущільнення консистенції печінки при пальпації зареєстровано в усіх хворих (100 %), болючість її – у 79 (89,77 %), збільшення селезінки – у 32 (36,36 %). У хворих цієї групи збільшення печінки до 2 см відзначено у 31
(35,23 %) пацієнта, від 2,1 до 3 см – у 38 (43,18 %), від 3,1 до 4 см – в 11 (12,50 %) і більше 4,1см – у 8 (9,09 %).

Таким чином, у жовтяничному періоді ГА на тлі жовтяниці найдовше зберігались симптоми астенії та диспепсії, швидкого покращення самопочуття не відмічалось, з'являлися ознаки ураження інших органів дигестивної системи, особливо у хворих другої групи.

Аналіз результатів загальноклінічних методів дослідження показав, що у крові та сечі хворих частіше зберігались фізіологічні параметри багатьох елементів. У копрограмі, яку було проведено у 108 хворих, виявлено зміни фізичних властивостей випорожнень у 23 (21,30 %) пацієнтів, ознаки порушення перетравлювання та утилізації у 79 (73,15 %), збільшування кількості йодофільної флори у 29 (26,85 %) та дріжджоподібних грибів у 7 (6,48 %). Слабко позитивна реакція на стеркобілін відмічалась у 44 (40,74 %), негативна – у 64 (59,26 %) пацієнтів.

Аналізуючи результати дослідження видільної функції печінки, необхідно зазначити, що у хворих на ГА спостерігалося підвищення кількості загального білірубіну крові та його фракцій (97,49 %). Вміст їх зростав пропорційно тяжкості патологічного процесу.

Порушення синтетичної функції печінки проявлялись в усіх хворих підвищенням тимолової, зниженням сулемової проб. Тимолова проба зростала залежно від тяжкості процесу (*Р*<0,01). В обстежених хворих обох груп ми не виявили суттєвої різниці між рівнями сулемової проби (*Р*>0,05). Гіперферментемія мала місце в усіх хворих, найбільші значення були при середньотяжкій формі (*Р*<0,01).

Протеїнограма у хворих першої групи була в межах фізіологічної норми, у хворих другої групи характеризувалась короткочасною помірною гіпопротеїнемією (61,12±0,59 г/л).

Протромбіновий індекс та рівень фібриногену в жовтяничний період знижувалися нижче норми в усіх хворих, вміст їх залежав від тяжкості ГА. У хворих першої групи ці значення знижувались недостовірно – протромбін в середньому склав 78,23±0,89 % (*Р*>0,05), фібриноген – 1,6±0.67 (*Р*>0,05), а друга співвідносно 70,56±0,93 % (*Р*<0,05) та 1,6±0,74 % (*Р*<0,05).

При вивченні мікробного пейзажу товстої кишки у 108 хворих на ГА установлено, що навіть легкий перебіг захворювання характеризується зміною мікробіоценозу кишок. Аналіз бактеріограм калу виявив у 25 (23,15 %) хворих дисбактеріоз кишечника 1-го ступеня (рис.1), що проявлялось зменшенням аеробної флори, посиленням колонізації кишкової палички зі слабко вираженими ферментативними властивостями.

Рис.1 Розподіл хворих на ГА залежно від

мікробіоценозу товстої кишки

У 54 (50,00 %) обстежених зареєстрований дисбактеріоз 2-го ступеня. У цих хворих на фоні незначного зниження біфідо- та лактобактерій виявлялися змінення ешеріхій (зменшення кількості нормальної кишкової палички, збільшення числа атипових штамів, поява гемолізуючих колоній), стафілококи, УПМ та гриби роду Candida у невеликій кількості.

У 22 (20,37 %) пацієнтів відмічалися значно знижений рівень біфідо- та лактобактерій, різке зниження кількості кишкової палички, яка здебільшого була представлена атиповими штамами, виражене розростання УПМ, частіше в асоціаціях, що відповідало дисбактеріозу 3-го ступеня. Нормобіоценоз зафіксований лише у 7 (6,48 %) пацієнтів.

Встановлено взаємозалежність між змінами мікробіоценозу товстої кишки та тяжкістю перебігу ГА. У хворих на ГА з легким перебігом хвороби зареєстровано 1-й та 2-й ступені дисбактеріозу у 54 (88,51 %) хворих та нормобіоценоз у 7
(11,49 %). Характер виявлених змін мікробіоценозу товстої кишки дозволив установити у 25 (53,19 %) хворих на ГА з середньою тяжкістю 2-й ступінь дисбактеріозу, у 22 (46,81 %) – 3-й ступінь.

Дослідження рівня SIgA в копрофільтратах було проведено у 108 хворих на ГА. Установлено, що у 80 (74,07 %) хворих виявлено позитивні показники екскреції з калом SIgA. Рівень його склав 1,4±0,15 г/л, що в 5,6 разів перевищило значення контрольної групи (*Р*<0,01). Найбільша частота позитивних результатів (80,85 %) зафіксована при середньотяжкому перебігу ГА (друга група), де вони зустрічались більш ніж в 2 рази частіше, як в осіб контрольної групи і в 1,2 рази ніж у хворих першої групи (табл.1). Рівень SIgA, який виділявся з фекаліями, у пацієнтів другої групи достовірно вищий в порівнянні з показниками першої (*Р*<0,01) і контрольної груп (*Р*<0,01).

Приймаючи до уваги існуючий зв'язок між тяжкістю перебігу ГА та станом мікробіоценозу кишок, а також з показниками секреції SIgA з фекаліями, ми провели дослідження щодо встановлення взаємозв'язків між показниками імуноглобуліну та ступенем дисбактеріозу кишок. Проведене дослідження показало, що найбільша кількість позитивних результатів була при дисбактеріозі товстої кишки 2-го (85,19 %) та 3-го (77,27 %) ступенів, у хворих з нормоценозом цей відсоток не відрізнявся від контрольної групи.

*Таблиця 1*

Показники SIgA у хворих на ГА залежно від тяжкості хвороби

|  |  |
| --- | --- |
| Групи обстеження | Статистичні показники |
| *n* | *n*-*n0* | *M* ± *m*,г/л | *Р1* | *Р2* |
| абс. | % |
| Перша  | 61 | 42 | 68,85 | 0,90±0,10 | <0,01 | <0,01 |
| Друга  | 47 | 38 | 80,85 | 2,30±0,18 | <0,01 |  |
| Контрольна  | 32 | 12 | 37,50 | 0,25±0,08 |  |  |

Примітки:1. *Р1*– достовірність відмінностей хворих на ГА та контрольної групи;

 2. *Р2* – достовірність відмінностей хворих на ГА першої та другої груп.

Найбільш достовірні відмінності показників SIgA виявлені при дисбактеріозі 3-го ступеня (*Р*<0,01) і достовірно незмінними були при нормальному біоценозі кишок (*Р*>0,05). Менш суттєвими, але достовірно значущими були зміни при дисбактеріозі 2-го (*Р*<0,01) і 1-го (*Р*<0,01) ступенів.

Також ми дослідили характер кореляційного зв’язку між рівнем SIgA в копрофільтратах та кількістю вмісту біфідо-, лактобактерій, УПМ, які частіше виявлялись при дослідженні мікробіоти товстої кишки (протей, клебсієла, гриби роду Сandida, ентеробактер, цитробактер). Виявлений зворотний середній зв'язок між рівнем SIgA та кількістю біфідобактерій (*r*=-0,69; *td*=8,50) і лактобактерій
(*r*=-0,62, *td*=7,43), прямий середній зв'язок між рівнем SIgA та кількістю протея (*r*=0,60; *td*=7,10) і клебсієли (*r*=0,52; *td*=5,77), а також прямий слабкий зв'язок між кількістю ентеробактерій (*r*=0,24, *td*=2,51), цитробактерій (*r*=0,25, *td*=2,62), грибів роду Сandida (*r*=0,28, *td*=2,95) та рівнем SIgА.

Вивчення показників БГФ у сироватці крові (СРБ, ГГ, ЦП) було проведено у 32 осіб контрольної групи та 96 хворих на ГА. З них 56 (58,33 %) пацієнтів були з першої групи нагляду і 40 (41,67 %) – з другої (табл. 2).

*Таблиця 2*

Показники БГФ хворих на ГА в розпал хвороби

залежно від тяжкості перебігу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи обстеження | *n* | Статистичні показники *M*±*m* |
| СРБ (г/л) | ГГ (г/л) | ЦП (мг/л) |
| Загальна  | 96 | 28,20±1,201 | 2,28±0,041 | 601,19±12,701 |
| Перша | 56 | 19,57±0,451  | 1,98±0,091 | 556,38±16,701 |
| Друга  | 40 | 40,30±1,351,2 | 2,31±0,071,2 | 663,93±15,021,2 |
| Контрольна  | 32 | 2,90±0,27 | 0,95±0,45 | 340±40 |

Примітки: 1– достовірність відмінностей хворих на ГА та контрольної групи;

 2 – достовірність відмінностей хворих на ГА 1-ї та 2-ї груп.

Визначення СРБ показало, що у розпал ГА рівень його значно підвищувався в порівнянні з групою здорових осіб як в першій, так і в другій групах. Однак, у хворих з середньотяжким перебігом хвороби вміст СРБ в крові збільшувався в 13,90 раз, а при легкій – в 6,75. Середня концентрація його склала у пацієнтів першої групи 19,57±0,45 г/л, а другої – 40,30±1,35 г/л.

Ми проаналізували результати дослідження СРБ у хворих на ГА залежно від ступеня дисбактеріозу товстої кишки. Найбільш суттєве підвищення СРБ (у 14,57 рази) відзначалося при дисбактеріозі 3-го ступеня. При нормобіоценозі показники його мали найменше зростання (у 3,06 рази).

Дослідження рівня ГГ виявило підвищення показників при легкому перебігу ГА в 2,08 рази, середній рівень склав 1,98±0,09 г/л. При середньотяжкому перебігу хвороби зростання ГГ було в 2,33 рази, значення його становило 2,21±0,07 г/л. Аналіз результатів дослідження ГГ показав, що найбільш значне підвищення його рівнів зареєстровано у хворих ГА, який протікав на тлі дисбактеріозу 3-го ступеня (2,32±0,12 г/л), і найменші показники були у пацієнтів з нормобіоценозом (1,81±0,10 г/л).·

Вивчення мідьзалежного металопротеїну ЦП визначило його статистично достовірне підвищення у хворих як першої, так і другої груп (*Р*< 0,01). Рівень зростання ЦП залежав від тяжкості хвороби. У хворих першої групи він збільшувався в порівнянні з контрольною групою в 1,6 рази і досягав рівня 556,38±16,70 мг/л, другої – в 1,9 рази, рівень був 663,93±15,02 мг/л.

Дослідження ЦП в залежності від стану мікрофлори товстої кишки показало, що найбільш високі показники його були у хворих з дисбактеріозом 3-го ступеня (682,48±20,56), найменші – при нормобіоценозі (520,15±19,52).

Вміст БГФ у сироватці хворих на ГА був пов'язаний зі ступенем дисбактеріозу товстої кишки. Найбільш суттєве підвищення їх відзначалося при дисбактеріозі 3-го ступеня. При нормобіоценозі показники мали найменше зростання.

Інтерпретація якості кореляційних зв’язків виявила взаємозалежності між рівнями анаеробів (біфідо-та лактобактерій) і УПМ (протей, гриби роду Сandida, ентеробактер, цитробактер, клебсієла), показниками SIgA та активністю БГФ.

Аналізуючи результати нагляду за хворими (16 осіб), у яких ГА протікав із затяжною реконвалесценцією, ми виявили, що в усіх пацієнтів на 3–4-му тижні хвороби в патологічний процес утягувалися інші органи дигестивної системи. У 7 пацієнтів показники мікробіоценозу відповідали 2-му ступеню дисбактеріозу, у 9 – 3-му ступеню, відмічалась контамінація товстого кишечника різними представниками УПМ. Середній рівень SIgA у копрофільтратах цих хворих в період наростання клінічних проявів хвороби був нижчим за контрольну групу (0,18±0,09 г/л). Підвищення рівня імуноглобуліну відмічалося лише на 6–7 тиждень хвороби, що співпадало з клінічним видужанням, нормалізацією показників печінкових проб та покращенням стану біоценозу товстої кишки. В гострий період хвороби на тлі максимального підвищення загального білірубіну та АлАТ зареєстровано низькі показники усіх БГФ. Середній рівень СРБ становив 6,25±0,90 г/л, ГГ – 1,12±0,24 г/л, ЦП – 470,12±38,92 мг/л. Напевно, причиною затяжної реконвалесценції та нашарувань ускладнень зі сторони інших органів ШКТ у цих хворих є розлади імунорегуляторної та антиоксидантної функцій організму на тлі зменшення резервних можливостей печінки.

Ми провели порівняльне значення лабораторних ознак у хворих на ГА, який протікав без ускладнень та з затяжною реконвалесценцією. З цією метою застосовано неоднорідну послідовну процедуру Вальда-Генкіна. Проведений розрахунок показав, що висока прогностична інформативність (*І*≥1,0) встановлена для таких лабораторних показників як зменшення рівнів біфідо- (*І*=1,50), лактобактерій (*І*=1,35), нормальні показники рівня УПМ (*І*=1,10), збільшення (*І*=2,29) або зменшення (*І*=4,16) вмісту SIgA в копрофільтратах та рівнів СРБ (*І*=2,35, *І*=3,00 співвідносно), ГГ (*І*=3,23, *І*=3,75) та ЦП (*І*=2,39, *І*=4,03).

Середню прогностичну інформативність (0,99≥*І*≥0,50) встановлено·для таких показників як відсутність порушень травлення в копрограмі (*І*=0,52), показники білірубіну <100 мкмоль/л (*І*=0,77) і АлАТ <5 ммоль/(ч·л) (*І*=0,54). Інші показники мали недостатню інформативність, що дозволило не включати їх в подальші математичні розрахунки.

Аналіз показників ПК та їх інформативності дозволив виявити, що основними предикторами сприятливого перебігу є невисокі цифри білірубіну і АлАТ, відсутність порушень травлення в копрограмі, незначне зниження біфідо- та лактобактерій та нормальна кількість УПМ в кишечнику, підвищені рівні SIgA в копрофільтратах і БГФ (ГГ, СРБ, ЦП) в сироватці крові в гострий період хвороби.

При несприятливому перебігу ГА (з ускладненнями та затяжною реконвалесценцією) найбільш інформативними лабораторними ознаками є підвищення білірубіну більш ніж на 100 мкмоль/л і АлАТ >5 ммоль/(ч·л), значне зниження біфідо- і лактобактерій, низькі рівні SIgA в копрофільтратах та рівні ЦП, ГГ і СРБ в гострий період хвороби.

На основі математичного аналізу розроблено алгоритм прогнозування перебігу ГА, який без застосування комп’ютерних програм на ранніх етапах захворювання після обстеження хворого дозволяє виявити наявність передумов для розвитку можливих ускладнень, що визначить адекватність лікувальних заходів.

Актуальність проблеми патогенетичного лікування хворих на ГА, незважаючи на значні успіхи в його проведенні, не зменшилася. Клінічний досвід свідчить про те, що використання загальноприйнятих схем не забезпечує надійного терапевтичного ефекту. Тому пошук нових засобів і методів патогенетичного лікування хворих на ГА є одним з важливих завдань сучасної інфектології.

Багатьма авторами переконливо доведено, що при проведенні стандартної терапії в періоді реконвалесценції автори не відмічали нормалізації мікробіоценозу, а іноді реєстрували його погіршання (Саєнко Т.Є., 2004; Бондаренко А.В., Великоданов Г.Л., 2005; Крамарєв С.О. та ін., 2006).

При легкому перебігу хвороби переважно дисбактеріоз товстої кишки був незначним, без вегетації УПМ, або відсутнім. Тому для корекції порушень мікробіоценозу у хворих з легким перебігом ГА на тлі стандартної терапії ми застосовували препарати лактулози (Нормазе, Дюфалак, Лактувит).

У хворих з середньотяжким перебігом були виявлені виразні порушення мікрофлори з розростанням УПМ, часто в контамінаціях. Лактулоза не має прямої антибактеріальної дії на УПМ і мало впливає на рівень їх вегетації. Це спонукало нас до застосування у лікуванні цих хворих препаратів лактулози та альтану.

З метою вивчення ефективності терапії лактулозою та альтаном ми провели в динаміці патологічного процесу мікробіологічне дослідження вмісту товстої кишки та рівнів SIgA в копрофільтратах у 108 хворих на ГА (з першої групи – 61 хворий, з другої – 47) і визначення показників БГФ у 96 пацієнтів.

Залежно від проведеного лікування обидві групи були поділено на дві підгрупи (перша А, перша Б, друга А, друга Б). До першої А (20 хворих) та другої А (19 хворих) підгруп увійшли пацієнти, які одержували стандартну терапію, що включала: постільний режим до сечового кризу з поступовим його розширенням залежно від тяжкості хвороби; дієту № 5а, 5 зі зростанням калоражу від 2000 ккал/добу до 3000 ккал/добу; добовий об'єм рідини складав 40–50 мл/кг маси тіла хворого, симптоматична терапія (ентеросорбенти, жовчогінні препарати, дезінтоксикаційна інфузійна терапія, мембраностабілізатори).

До першої Б підгрупи – 41 хворий з легким перебігом хвороби, які на тлі стандартної терапії одержували препарати лактулози. В другу Б підгрупу увійшло 28 хворих з середньотяжким перебігом хвороби, які отримували на тлі стандартної терапії препарати лактулози та альтан.

Препарати лактулози усі хворі приймали в дозі 10–15 мл три рази на добу протягом трьох тижнів. Альтан (виробник – Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод) приймали в дозі 0,01 г тричі на добу за 15–20 хв. до прийому їжі протягом трьох тижнів.

На тлі терапії у хворих обох груп відмічалося поліпшення клінічних показників у вигляді зникнення або зменшення виразності основних симптомів захворювання, але це відбувалось в різні терміни хвороби. У хворих підгруп першої Б та другої Б значно раніше наступала нормалізація клінічних симптомів ніж у пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію.

Аналіз якісних та кількісних показників мікробіоценозу порожнини товстої кишки показав, що в усіх хворих першої Б підгрупи та у 19 (67,86 %) осіб другої Б підгрупи терапія сприяла нормалізації мікрофлори товстої кишки (табл. 3). У 9 (32,14 %) пацієнтів другої Б підгрупи призначення комплексу препаратів зменшувало ступінь мікроекологічних порушень, але нормобіоценоз не реєструвався.

*Таблиця 3*

###### Динаміка популяційного рівня мікроорганізмів порожнини товстої кишки у хворих на ГА в процесі лікування

|  |  |
| --- | --- |
| Мікроорганізми, lg КУО/г | Хворі на ГА |
| перша група (*n*=61) | друга група (*n*=47) |
| До лікування | Перша А (*n*=20) | Перша Б (*n*=41) | До лікування | Друга А (*n*=19) | Друга Б (*n*=28) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Біфідобактерії | 8,52±0,29(9,54±0,21) | 8,77±0,222 | 9,26±0,323 | 7,24±0,30 | 7,45±0,181,2,3 | 8,60±0,212,3 |
| Лактобактерії | 6,74±0,20(7,64±0,22) | 7,01±0,38 | 7,56±0,343 | 6,15±0,24 | 6,46±0,441,2 | 7,06±0,343 |
| Нормальна кишкова паличка | 7,48±0,38(8,30±0,16) | 7,45±0,282 | 8,36±0,313 | 7,13±0,40 | 7,23±0,361,2 | 8,18±0,263 |
| Кишкові палички зі зниженими ферментативн. властив.  | 5,42±0,25(4,78±0,28) | 5,41±0,192 | 4,69±0,243 | 6,14±0,36 | 6,16±0,281,2 | 5,12±0,313 |
| Гемолітичні кишкові палички | 5,45±0,42(відсутні) | 3,81±0,223 | - | 6,85±0, 21 | 5,70±0,341,2,3 | - |
| Протеї | 4,21±0,28(3,28±0,32) | 3,75±0,38 | - | 5,28±0,27 | 4,53±0,282 | 3,68±0,342,3 |
| Ентеробактер | 7,13±0,30(відсутні) | 6,05±0,293 | - | 8,22±0,34 | 7,01±0,411,2,3 |  - |
| Цитробактер | 6,57±0,27(відсутні) | 5,87±0,26 | - | 6,57±0,27 | 6,07±0,321,2,3 |  - |
| *Продовж. табл. 3* |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Клебсієла | 5,54±0,26(відсутні) | 5,09±0,333 | - | 6,16±0,31 | 4,98±0,381,2,3 | 2,11±0,372,3 |
| Гриби роду Candida | 4,25±0,38(2,89±0,29) | 3,38±0,22 | 3,01±0,273 | 5,32±0,23 | 4,71±0,311,2 | 3,28±0,303 |

Примітки: 1). в дужках відображено дані контрольної групи;

 2). 1 – достовірність відмінностей між підгрупами; 2 – достовірність відмінностей між підгрупами хворих на ГА та контрольною групою; 3 – достовірність відмінностей хворих на ГА до і після лікування.

Рівень SIgA в копрофільтратах зменшується по мірі видужання хворих в усіх підгрупах дослідження, але не завжди досягаючи норми. В першій Б і другій Б підгрупах зафіксовано нормалізацію показників SIgA в копрофільтратах на 15–16 день лікування (рис. 2).

Рівень SIgA у хворих першої А підгрупи знизився в 1,73 рази, у осіб другої А підгрупи – в 2,21 рази. Однак показники SIgA залишалися достовірно підвищеними в обох підгрупах.

Таким чином, вміст SIgA в копрофільтратах як одного із показників, які відображають стан місцевого імунітету, залежить від популяційного рівня представників мікробіоти кишечника, особливо УПМ.

Рис.2 Динаміка показників SIgA (г/л) у хворих на ГА

залежно від схем лікування

У порівнянні з контрольною групою зафіксовано нормалізацію показників усіх БГФ в першій групі незалежно від способів лікування. Значення показників в першій А підгрупі були незначно вищими ніж в першій Б підгрупі (табл.4).

У другій Б підгрупі також відмічено нормалізацію усіх показників БГФ, в той час як у другій А підгрупі її не наступило. Порівняння цих підгруп між собою показало достовірну (*Р*<0,05) різницю середніх рівнів СРБ і ГГ та відсутність різниці ЦП (*Р*>0,05).

###### *Таблиця 4*

###### Динаміка БГФ у хворих на ГА в процесі лікування

| Групи хворих | СРБ (г/л) | ГГ (г/л) | ЦП (мг/л) |
| --- | --- | --- | --- |
| Перша | До лікування | 19,57±0,05 | 1,98±0,09 | 556,38±16,70 |
| 1А підгрупа (*n*=20) | 3,04±0,223 | 1,22±0,151,3 | 380,88±19,201,3 |
| 1Б підгрупа (*n*=36)  | 2,87±0,323 | 0,95±0,073 | 348,12±21,403 |
| Друга | До лікування | 40,30±1,35 | 2,31±0,07 | 663,93±15,02 |
| 2А підгрупа (*n*=19) | 3,92±0,401,2,3 | 2,2±0,121,2 | 447,93±12,772,3 |
| 2Б підгрупа (*n*=21) | 2,58±0,533 | 1,34±0,113 | 382,01±17,343 |
| Контрольна (*n*=32) | 2,90±0,27 | 0,95±0,45 | 340,00±40,00 |

Примітка. Індекс 1– достовірність відмінностей між підгрупами хворих на ГА;

 індекс 2 – достовірність відмінностей між підгрупами хворих на ГА та контрольною
 групою; індекс 3 – достовірність відмінностей хворих на ГА до і після лікування.

Динаміка БГФ в сироватці крові на тлі різних схем лікування інформативно відображає морфофункціональний стан печінки.

Результати, отримані при клінічному, біохімічному, бактеріологічному і імунологічному дослідженнях у хворих на ГА на тлі дисбактеріозу кишечника різного ступеня, показали високу ефективність застосування препаратів лактулози чи комплексу лактулози і альтану.

**Висновки**

У дисертаційній роботі наведені теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, яка полягає в удосконаленні прогнозування перебігу ГА та патогенетичної терапії хворих на основі виявлення стану мікробіоценозу товстої кишки, рівнів SIgА в копрофільтратах та реакцій БГФ.

1. На сучасному етапі швидкого покращення самопочуття при появі жовтяниці у хворих на ГА не відмічається, найдовше зберігаються симптоми астенії та диспепсії. У 16 хворих (14,81 %) реєструвалася затяжна реконвалесценція хвороби (до 54–62 днів).
2. У більшості пацієнтів (93,52 %) в гострий період ГА виявлений дисбактеріоз товстої кишки 1–3 ступенів. При легкому перебігу превалювали дисбактеріоз 1-го (40,98 %) і 2-го (47,54 %) ступенів, при середньотяжкому – дисбактеріоз 2-го (53,19 %) та 3-го (46,81 %) ступенів. Рівень екскреції SIgA з фекаліями був найвищим у хворих з 3-м ступенем дисбактеріозу (2,8±0,20 г/л) і майже не змінювався при нормобіоценозі.
3. У хворих на ГА, порівняно з показниками здорових людей, в розпал клінічних проявів підвищувалися рівні БГФ (СРБ до 28,20±1,20 г/л, ГГ до 2,28±0,04 г/л, ЦП до 601,19±12,70мг/л). Найвищими їх значення були при середньотяжкому перебігу, особливо у хворих з дисбактеріозом 3-го ступеня (СРБ – 42,26±1,04 г/л, ГГ – 2,82±0,12 г/л, ЦП – 2,82±0,12 мг/л).
4. Рівні БГФ корелювали з рівнями представників мікрофлори кишечника: з біфідо- та лактобактеріями виявлений зворотний зв'язок, а представниками УПМ – прямий. Також прямі кореляційні зв'язки виявлені між рівнями БГФ та SIgA. Найбільш виражений зв'язок установлено між ГГ та SIgA.
5. При сприятливому перебігу ГА (83,3 %) спостерігається підвищення SІgA в копрофільтратах та показників БГФ в період наростання клінічних проявів хвороби. Несприятливий перебіг (16,7 %) характеризується відсутністю підвищення вказаних показників в цей період (SІgA – 0,18±0,09 г/л, СРБ – 6,25±0,90 г/л, ГГ –1,12±0,24 г/л, ЦП – 470,12±38,92 мг/л). На основі ранжирування інформативності лабораторних показників розроблено математичний алгоритм прогнозування перебігу ГА.
6. Встановлені висока клінічна ефективність (скорочення термінівнормалізації основних клінічних синдромів та симптомів на 3–5 діб при легкому перебігу хвороби та 5–7 при середньотяжкому), вплив на відновлення стану мікробіоценозу товстої кишки, нормалізацію показників SІgA в копрофільтратах та БГФ у сироватці крові препаратів лактулози при легкому перебігу ГА та комбінації лактулози з альтаном при середньотяжкому.

**Практичні рекомендації**

1. З метою визначення направленості патологічного процесу та його перебігу у хворих на ГА поряд з загальноприйнятим комплексом обстеження доцільно використовувати дослідження калу на дисбактеріоз, вмісту SIgA в копрофільтратах та БГФ в сироватці крові.
2. Для прогнозування перебігу ГА рекомендується використовувати пошукову систему на основі лабораторних ознак (табл. 5). При досягненні суми прогностичних коефіцієнтів вище ніж «+13» ймовірність виникнення сприятливого перебігу складає 96,3%, нижче «-13» – несприятливого. Спосіб дозволяє своєчасно передбачити несприятливий перебіг ГА і провести корекцію терапевтичних заходів.

*Таблиця 5*

**Пошукова система для прогнозування перебігу ГА**

**на основі лабораторних ознак**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ознаки | Градація ознак | Діагностичний коефіцієнт | Інформативність | Загальна інформативність |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Копрограма | з порушеннями перетравлення | -2,81 | 0,2 | 0,7 |
| без порушень перетравлення | +3,22 | 0,52 |
| *Продовж. табл. 5* |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| АлАТ | <5 ммоль/(ч·л) | +3,51 | 0,54 | 0,93 |
| >5 ммоль/(ч·л) | -2,32 | 0,39 |
| Білірубін | <100 мкмоль/л | +4,50 | 0,77 | 0,87 |
| >100 мкмоль/л | -2,40 | 0,10 |
| Рівень біфідобактерій | нормальний | -0,90 | 0,01 | 2,40 |
| зменшений до 107 | +6,99 | 0,84 |
| зменшений до 106 | +0,96 | 0,05 |
| зменшений до <106 | -10,17 | 1,50 |
| Рівень лактобактерій | нормальний | -0,50 | 0,02 | 2,11 |
| зменшений до 106 | +12,23 | 1,35 |
| зменшений до 105 | +1,7 | 0,13 |
| зменшений до<105 | -3,77 | 0,61 |
| Рівень УПМ | нормальний | +7,6 | 1,10 | 1,13 |
| збільшений | -1,54 | 0,03 |
| Рівень SIgA | нормальний | -1,14 | 0,99 | 7,04 |
| збільшений | +6,63 | 2,29 |
| зменшений | -12,43 | 4,16 |
| Рівень СРБ | нормальний | -0,52 | 0,05 | 5,4 |
| збільшений | +6,70 | 2,35 |
| *Продовж. табл. 5* |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|  | зменшений | -11,55 | 3,00 |  |
| Рівень ГГ | нормальний | -0,52 | 0,05 | 7,13 |
| збільшений | +8,38 | 3,23 |
| зменшений | -11,55 | 3,75 |
| Рівень ЦП | нормальний | -3,01 | 0,11 | 6,53 |
| збільшений | +6,72 | 2,39 |
| зменшений | -12,20 | 4,03  |

 3. Застосовувати для лікування хворих на ГА з легким перебігом хвороби пребіотик лактулозу в дозі 10–15 мл 3 рази на добу протягом 3 тижнів; з середньотяжким – лактулозу в комплексі з рослинним препаратом альтаном (по 10 мг 3 рази на добу) протягом 3 тижнів. При відсутності нормалізації показників мікробіоценозу рекомендується продовжити корекцію біоценозу з проведенням бактеріологічного контролю калу.

**Список робіт, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Копійченко Я.І. Особливості мікроекології товстої кишки у хворих на ВГА / Я.І. Копійченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т.7, №4. – С. 106-109.
2. Козько В.М. Стан місцевого імунітету у хворих на вірусний гепатит А / В.М. Козько, Я.І. Копійченко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – №2. – С.41-43 (дисертантом вивчені дані сучасної світової літератури, проведені узагальнення отриманих даних, оформлена стаття).
3. Козько В.М. Клінічна та лабораторна оцінка терапевтичної ефективності альтану і лактулози у хворих на вірусний гепатит А/ В.М. Козько, Я.І. Копійченко, А.В. Бондаренко // Сучасні інфекції. – 2008. – №3. – С. 21-26 (дисертантом проведені статистична обробка та узагальнення отриманих даних).
4. Козько В.М. Показники білків гострої фази у сироватці крові хворих на вірусний гепатит А / В.М. Козько, Я.І. Копійченко // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. – 2008. – № 797. – С. 84-87 (дисертантом проведені статистичні обчислення й узагальнення отриманих даних, оформлена стаття).
5. Пат. 36147 Україна, МПК G 01 N 33/00, A 61 B 19/00. Спосіб прогнозування перебігу вірусного гепатиту А / В.М. Козько, Я.І. Копійченко,
Д.Б. Пеньков.; власник патенту Харк. нац. мед. ун-т. – № u200807199; Заявл. 23.05.2008; Опубл. 10.10.2008, Бюл. № 19. – 8 с.
6. Пат. 37070 Україна, МПК А 61 К 31/00, A 61 К 35/20. Спосіб корекції мікропейзажу товстої кишки у хворих на вірусний гепатит А з легким та середньотяжким перебігом хвороби / В.М. Козько, Я.І. Копійченко,
А.В. Бондаренко, А.В. Сохань, Д.Б. Пеньков; власник патенту Харк. нац. мед.
ун-т. – № u200809176; Заявл. 14.07.2008; Опубл. 10.11.2008, Бюл. № 21. – 10 с.
7. Козько В.М. Мікроекологічні порушення товстої кишки у хворих на вірусний гепатит А / В.М. Козько, Я.І. Копійченко, А.В. Бондаренко // Матеріали ХІ конгресу світової федерації українських лікарських товариств (28-30 серпня 2006 року, м. Полтава). – Полтава-Київ-Чикаго, 2006. – С. 455 (дисертантом окреслені напрямки дослідження, узагальнення, оформлені тези).
8. Козько В.М. Фітотерапія гострого вірусного гепатиту А / В.М. Козько, А.В. Бондаренко, Я.І. Копійченко, Г.Л. Велікоданов // Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України (27-29 вересня 2006 року, м. Миргород). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 54-55 (дисертантом проведені статистичні обчислення, узагальнення отриманих даних).
9. Нікітіна Н.О. Вірусний гепатит А: характер змін гепатобіліарної системи за даними ультразвукового дослідження в динаміці хвороби
/ Н.О. Нікітіна, В.М. Козько, Я.І. Копійченко, О.В. Самійленко // Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України (27-29 вересня 2006 року, м. Миргород) – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 87-88 (дисертантом вивчені дані сучасної світової літератури, проведені узагальнення отриманих даних, оформлення матеріалу).
10. Козько В.М. Стан мікрофлори товстої кишки у хворих на вірусний гепатит А / В.М. Козько, Я.І. Копійченко // Мат. НПК Пленуму Асоціації інфекціоністів України «Хвороби печінки в практиці інфекціоніста» (26-27 квітня 2007 року). – Донецьк, 2007. – С. 60-61 (дисертантом проведені статистичні обчислення, узагальнення, оформлена стаття).
11. Козько В.М. Гепатит А: зміни стану органів гепатобіліарної системи у динаміці хвороби / В.М. Козько, Н.О. Нікітіна, В.Г. Ткаченко, Я.І. Копійченко
// Мат. НПК Пленуму Асоціації інфекціоністів України «Хвороби печінки в практиці інфекціоніста» (26-27 квітня 2007 року). – Донецьк, 2007. – С. 61-63 (дисертантом проведений підбір тематичних хворих, оформлена стаття).
12. Копейченко Я.И. Вопросы усовершенствования патогенетической терапии вирусного гепатита А / Я.И. Копейченко, В.Н. Козько, Д.Б. Пеньков
// Матеріали НПК з міжнародною участю (1-2 березня 2007 року). – Харків, 2007. – С. 146-147 (дисертантом окреслені напрямки дослідження, узагальнення, оформлені тези).
13. Копійченко Я.І. Корекція порушень місцевого імунітету у хворих на вірусний гепатит А / Я.І. Копійченко // Матеріали міжнародної МПК студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини» (25-26 квітня 2007 року). – Суми, 2007. – С. 48-49.
14. Копійченко Я.І. Корекція порушень мікробіоценозу кишок у хворих на вірусний гепатит А / Я.І. Копійченко // ХИСТ Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. – 2007. – Вип. 9. – С. 66.
15. Копійченко Я.І. Ефективність застосування лактулози в терапії вірусного гепатиту А / Я.І. Копійченко // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених (Харків, 16-17 січня 2007 р.) – Харків, 2007. – С. 104-105.
16. Копейченко Я.И. Показатели секреторного иммуноглобулина А в копрофильтратах больных вирусным гепатитом А / Я.И. Копейченко // Мат. научн. конф. молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии – 2007». – СПб, 2008. – С. 16-17.
17. Козько В.Н. Новые подходы к патогенетической терапии вирусного гепатита А / В.Н. Козько, Я.И. Копейченко, Д.Б. Пеньков // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів «Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології» (14 листопада 2007 р.). – Харків. – 2007. – С.66-67 (дисертантом проведені статистичні обчислення, узагальнення, оформлена стаття).
18. Копійченко Я.І. Показники секреторного імуноглобуліну А у хворих на вірусний гепатит А / Я.І. Копійченко // Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 16-18 січня 2008 р.). – Харків – 2008. – С. 101-102.

**Анотація**

***Копійченко Я.І.* Клініко-лабораторні показники перебігу та корекція порушень мікробіоценозу кишок у хворих на вірусний гепатит А. – 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 АМН України». – Київ, 2009.

У дисертаційній роботі представлено результати клінічного та лабораторного обстеження 199 хворих на ГА. Проведено вивчення видового складу, популяційного рівня мікрофлори товстої кишки, вмісту SIgA в копрофільтратах та БГФ в сироватці крові.

Доведено, що в 93,52 % випадків у гострий період ГА виявляються дефіцит ентерококів і фізіологічних анаеробів, насамперед біфідобактерій, якісні зміни ешеріхій з достовірно значущим підвищенням агресивних штамів, часткова контамінація товстої кишки УПМ. Встановлено взаємозалежність між змінами мікробіоценозу товстої кишки, показниками SIgA та тяжкістю перебігу ГА: при легкому перебігу превалювали нормобіоценоз або дисбактеріоз 1-го ступеня, при середньотяжкому – дисбактеріоз 2-го та 3-го ступенів. Найбільш достовірні відмінності показників SIgA виявлені при дисбактеріозі 3-го ступеня і достовірно незмінними були при нормальному біоценозі кишок.

Вивчення вмісту БГФ у сироватці крові хворих на ГА виявило у розпал хвороби їх підвищення, найбільш суттєве при дисбактеріозі 3-го ступеня. Проведений кореляційний аналіз виявив зворотні зв'язки показників БГФ з біфідо- та лактобактеріями, а представниками УПМ – прямі. Також прямі кореляційні зв'язки виявлено між показниками БГФ та SIgA.

Доведено, що при сприятливому перебігу ГА в період зростання клінічних проявів хвороби спостерігається підвищення екскреції з калом SІgA та показників БГФ. Несприятливий перебіг характеризується відсутністю підвищення вказаних показників в цей період. На основі ранжування інформативності лабораторних показників розроблено математичний алгоритм прогнозування перебігу ГА.

Оцінено клінічну ефективність, вплив на відновлення стану мікробіоценозу товстої кишки, нормалізацію показників SІgA в копрофільтратах та БГФ у сироватці крові препаратів лактулози при легкому перебігу ГА та в комбінації з альтаном при середньотяжкому перебігу хвороби.

**Ключові слова:** гепатит А, мікробіоценоз кишечника, секреторний імуноглобулін А, білки гострої фази, лактулоза, альтан.

**Аннотация**

***Копейченко Я.И.* Клинико-лабораторные показатели течения и коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у больных вирусным гепатитом А. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной 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.

В диссертационной работе представлены результаты клинического и лабораторного обследования 199 больных ГА в возрасте от 16 до 66 лет и 32 особы контрольной группы. Верификация диагноза проводилась на основе клинико–эпидемиологических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Всем больным наряду с постоянным клиническим наблюдением проводили общепринятые и специальные биохимические и иммунологические исследования. Проведено изучение видового состава, популяционного уровня микрофлоры толстой кишки, содержания SIgA в копрофильтратах и БОФ в сыворотке крови.

Выявлено, что клинические проявления ГА были типичными, но быстрого улучшения состояния при появлении желтухи не отмечалось, дольше всего сохранялись симптомы астении и диспепсии. У 16 больных (14,81 %) регистрировалась затяжная реконвалесценция болезни (до 54–62 дней).

Доказано, что в 93,52% случаев в острый период ГА выявляются дефицит энтерококков и физиологических анаэробов, прежде всего бифидобактерий, качественные изменения эшерихий с достоверно значащим повышением агрессивных штаммов, частичная контаминация толстой кишки УПМ.

Установлена взаимозависимость между изменениями микробиоценоза толстой кишки, показателями SIgA и тяжестью течения ГА: при легком течении превалировали нормобиоценоз или дисбактериоз 1-й степени, при среднетяжелом – дисбактериоз 2-й и 3-й степеней. Наиболее достоверные отличия показателей SIgA выявлены при дисбактериозе 3-й степени и достоверно неизменными были при нормальном биоценозе кишок.

Определение содержания БОФ в сыворотке крови больных ГА выявило в разгар болезни их повышение, более существенное при дисбактериозе 3-й степени. Проведенный корреляционный анализ выявил обратные связи уровней БОФ с бифидо- и лактобактериями, а представителями УПМ – прямые. Также прямые корреляционные связи выявлены между показателями БОФ и SIgA.

Доказано, что при благоприятном течении ГА (83,3 %) в период нарастания клинических проявлений болезни наблюдается повышение экскреции с калом SІgA и показателей БОФ (СРБ, ГГ, ЦП). Неблагоприятное течение характеризуется отсутствием повышения указанных показателей в этот период. На основе ранжировки информативности лабораторных показателей разработан математический алгоритм прогнозирования течения ГА.

Оценены клиническая эффективность, влияние на восстановление микробиоценоза толстого кишечника, нормализацию показателей SІgA в копрофильтратах и БОФ в сыворотке крови препаратов лактулозы при легком течении ГА и в комбинации с альтаном при среднетяжелом течение болезни.

**Ключевые слова:** гепатит А, микробиоценоз кишечника, секреторный иммуноглобулин А, белки острой фазы, лактулоза, альтан.

**Summary**

*Kopiychenko Ya.I.* Clinico-laboratory indices of course and correction of microbiocenosis breach of intestine in patients with viral hepatitis A. – Manuscript.

The dissertation for the academic degree of Candidate of Medical Sciences in field 14.01.13 – Infectious Diseases. – CD „Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevsky” of Academy of Medical Sciences of Ukraine. – Kyiv, 2009.

Results of clinical and laboratorial investigation of 199 patients with hepatitis A were presented in thesis. Study of species composition and population level of the microflora of the colon cavity, contents of SIgA in the faeces, acute phase proteins in the blood serum was carried out.

Performed research proved that deficit of Enterococci and physiological anaerobes, first of all Bifidobacteria, qualitative changes of Esherichiae with significant increase of aggressive cultures, partial contamination of colon by opportunistic pathogenic bacteria are revealed in 93,52% cases in acute period of hepatitis A. Correlation between intensity of colon microflora dysbiotic changes, SIgA indices and disease state was established. Normobiocenosis and dysbacteriosis of I degree prevail at mild clinical course, dysbacteriosis of II and III degrees – at moderately severe clinical course. The most reliable differences of SIgA indices were discovered at dysbacteriosis of III degree. Indices of SIgA do not change at normobiocenosis. Research of acute phase proteins quantity in the blood serum reveals their increase at the height of the disease, more essential at dysbacteriosis of III degree. Correlated analysis shows feedbacks between acute phase proteins levels and contents of Bifido- and Lactobacteria and feedforwards with opportunistic pathogenic bacteria. Also feedforwards were established between acute phase proteins levels and contents of SIgA. Rises of SІgA excretion and acute phase proteins levels occur in patients with favorable current of hepatitis A in period of clinical signs increase. Unfavourable current is characterized by absence of stated indices rise in this period.Mathematical algorithm for prediction hepatitis A course was elaborated on basis of rating out laboratorial indices. It was revealed that complex therapy of hepatitis A with use of Lactulosa or Lactulosa and Altanum contributes to earlier regression of disease clinical symptoms and is characterized by positive influence on colon microflora, content ofSIgA in the faeces and acute phase proteins in the blood serum.

Key words: hepatitis A, colon microbiocenosis, SІgA, acute phase proteins, Lactulosa, Altanum.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| БГФ | білки гострої фази |
| ГА | гепатит А |
| ГГ | гаптоглобін |
| ІФА | імуноферментний аналіз |
| КУО/г | число колонійутворюючих одиниць в одному грамі випорожнень |
| СРБ | С-реактивний білок |
| УПМ | умовно-патогенні мікроорганізми |
| ЦП | церулоплазмін |
| ШКТ | шлунково-кишковий тракт |
| SIgA | секреторний імуноглобулін А |

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