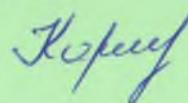


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ”

КАРМАЗІНА ГАЛИНА МИКОЛАЇВНА

УДК 616.981.50-092-036-008.9-092.19-053.3-08

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ
МЕТАБОЛІЧНОГО ТА ІМУНОЛОГІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ
ПРИ ГОСТРІЙ КИШКОВІЙ ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНІЙ
KLEBSIELLA PNEUMONIAE У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ;
ОПТИМІЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО ЇХ КОРЕКЦІЇ



14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2016

Дисертацію є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,

Прокопів Олександра Володимирівна

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України,
професор кафедри дитячих інфекційних хвороб

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

Незгода Ірина Іванівна,

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб

доктор медичних наук, професор

Копча Василь Степанович

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
професор кафедри інфекційних хвороб

Захист дисертації відбудеться "12" січня 2016 р. о 11⁰⁰
годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 20.601.03 при ДВНЗ "Івано-
Франківський національний медичний університет" (76018, м. Івано-
Франківськ, вул. Галицька, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДВНЗ "Івано-
Франківський національний медичний університет" (76018, м. Івано-
Франківськ, вул. Галицька, 7а)

Автореферат розісланий "11" січня 2016 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, доцент

О.С.Кондрин

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ВСК – вільний секреторний компонент
ГКІ – гострі кишкові інфекції
ГКК – гострий кишковий клебсієльоз
ЕТ – ендотоксин
ІГШ – інфекційно-токсичний шок
ІФА – імуно-ферментний аналіз
КУО – колонієутворюючі одиниці
ЛПС – ліпополісахарид
МСМ – молекули середньої маси
РА – реакція аглютинації
УПБ – умовно-патогенні бактерії
УПЕ – умовно-патогенні ентеробактерії
SIgA – секреторний імуноглобулін А
IL-10 – інтерлейкін 10
TNF- α – тумор некротизувальний фактор-альфа

Підписано до друку 29.12.2015
Формат 60x84/16, Папір офсетний. Друк цифровий
Умов. друк. арк. 0,9. Фіз. друк. арк. 1,25
Тираж 100 пр.

Надруковано:
ПП Сорока Т.Б.
79026, м.Львів, вул. Володимира Великого, 2
soroka@soroka.lviv.ua

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гострі кишкові інфекції (ГКІ) залишаються надзвичайно актуальною проблемою сучасної дитячої інфектології. На особливу увагу заслуговують ГКІ у дітей раннього віку (Н.О. Яковенко, 2010). Адже власне в цьому віці у зв'язку з незрілістю механізмів імунного захисту і неспецифічної резистентності організму ГКІ характеризуються значною частотою розвитку тяжких форм хвороби, потенційно небезпечних навіть в плані летального наслідку, особливо в періоді новонародженості (С.Н. Бениова, 2012; Z.A. Bhutta, 2008).

Завдяки сучасним досягненням мікробіології, вірусології та імунології встановлено неухильне розширення спектру етіологічних чинників ГКІ (М.Д. Чемич та співав., 2009). Істотне місце належить вірусам, ідентифікованим при гострих діарейних захворюваннях. З-поміж них найбільшу увагу дослідників привертають ротавіруси (Н.Б. Денисюк, 2011; I.I. Незгода, 2012; U.D. Parashar et al., 2003; Ph. Zerpage, 2006), норавіруси (С.А. Боднев и др., 2010; Л.Б. Луковникова, 2008; J.J. Siebenga et al., 2007), саповіруси (C. Logan et al, 2007; 2008), астроніруси (I.B. Дзюблик, 2010) та інші.

Попри безперечність поглядів щодо спричинення гострих діарейних захворювань патогенними бактеріями, роль умовно-патогенних бактерій (УПБ) як етіологічних чинників ГКІ на сьогодні залишається дискусійною. Виділення УПБ при ГКІ здебільшого вважають проявом локальних дисбіотичних порушень (А.А. Коваленко, 2007; Е.А. Корниенко, 2008; Ю.В. Белоусова и др. 2012). Проте в останні роки натрапляємо на повідомлення про спричинення гострих кишкових інфекцій УПБ у осіб різних вікових груп (О.Г. Шадрін і співав., 2007; К.С. Полов'ян, М.Д. Чемич, 2010).

Серед УПБ як етіологічних чинників ГКІ у дітей раннього віку нашу увагу привернули бактерії родини *Klebsiella* (К.), зокрема *K. pneumoniae*. Йдеться про гострий кишковий клебсієльоз (ГКК). Доречно зазначити, що крім ГКІ, спричинених *K. pneumoniae*, за публікаціями останніх десятиріч, немає органу, з якого за наявності патологічного процесу не було б виділено клебсієлу (В.Н Красноголовец, 1996). На особливу увагу заслуговують генералізовані форми клебсієльозної інфекції (Y.C. Chuang et al., 2013) з формуванням гнійно-деструктивних вогнищ – некротичного фасціїту (N.C. Cheng et al., 2012), абсцесу печінки (E.R. Lederman, NF Crum, 2005). Варто зазначити, що тяжкі форми клебсієльозної інфекції розвиваються здебільшого на тлі обтяженої преморбідного фону.

Спричинені ендотоксинами *K. pneumoniae* місцеві зміни на рівні слизової оболонки кишок започатковують послідовний ланцюг розладів системного гомеостазу. Своєчасна елімінація токсичних субстанцій збудника хвороби та індукованих ними розладів метаболізму аргументують необхідність якомога раннього проведення відповідних детоксикаційних заходів, що може бути досягнуто застосуванням ентеросорбентів. Детоксикаційна дія останніх охоплює, як токсичні субстанції самого збудника, так і індукованого ними надлишку токсичних метаболітів середньої молекулярної маси (МСМ).

З огляду на доведену співзвучність ступеня накопичення надлишку токсичних метаболітів в різних біологічних рідинах вміст МСМ при ГКІ визначали у ротовій рідині (І.І. Незгода та О.С. Онофрійчук, 2005). Оскільки місцем започаткування інфекційного процесу при ГКІ є слизова оболонка тонкої кишki, варіант перебігу хвороби значною мірою визначається функціональним станом локального імунітету, головним чином за участі секреторного імуноглобуліну А (SIgA) (Р.М.Хайтов, 2006). Беручи до уваги взаємозв'язок всіх ланок імунної системи, що забезпечується за участі медіаторів міжклітинних зв'язків, а саме цитокінів, вважали за доцільне оцінити стан системного імунологічного гомеостазу за показниками їх вмісту у сироватці крові (Є.В. Нікітін та співавт. 2007; О.М. Ольховська, 2010). Вищевикладене визначило мету нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Захворювання органів травлення у дітей вірусно-бактерійного генезу” (державний реєстраційний номер 0108U001139).

Мета дослідження: на основі даних клініко-епідеміологічних спостережень, результатів бактеріологічних досліджень, динаміки показників ступеня ендотоксикозу та розладів імунного гомеостазу підтвердити етіологічну причетність *Klebsiella pneumoniae* до гострого діарейного захворювання у дітей раннього віку та довести ефективність застосування в комплексному лікуванні хворих на гострий кишковий клебсієльоз ентеросорбенту діоксиду кремнію.

Завдання дослідження.

1. Вивчити епідеміологічні закономірності та клінічні прояви різних варіантів перебігу ГКК у дітей першого року життя.

2. З'ясувати інформативність змін вмісту МСМ у ротовій рідині як тесту оцінки ступеня ендотоксикозу та прогнозування розвитку ускладнень у хворих на ГКК.

3. Визначити детермінованість різних варіантів клінічного перебігу ГКК функціональною спроможністю локальних механізмів імунного захисту за показниками вмісту SIgA в копрофільтратах.

4. Оцінити зміни розладів системного імунітету за показниками змін вмісту у сироватці крові цитокінів прозапальної (TNF- α) та протизапальної (IL-10) дії при ГКК.

5. Вивчити безпосередній вплив препарату на *K. pneumoniae* в лабораторних умовах та клінічну ефективність ентеросорбенту діоксиду кремнію в комплексному лікуванні ГКК.

Об'єкт дослідження: гострі кишкові інфекції, спричинені *K. pneumoniae*, у дітей раннього віку.

Предмет дослідження: епідеміологічні та клінічні аспекти ГКК у дітей раннього віку; параклінічні критерії верифікації діагнозу, оцінки ступеня ендотоксикозу, функціональної спроможності локальних механізмів імунного

захисту, розладів системного імунунного гомеостазу за вмістом цитокінів у сироватці крові; оптимізація підходів до комплексного лікування ГКК.

Методи дослідження: епідеміологічні, клінічні, бактеріологічні; біохімічні маркери ендотоксикозу (вміст токсичних метаболітів середньої молекулярної маси сироватки крові та ротової рідини); імунологічні (наявність в сироватці крові автоантитіл до *K. pneumoniae*, виділеної з випорожнень, секреторні імуноглобуліни А (SIgA) у копрофільтратах, цитокіни сироватки крові); методи досліджень, проведені *in vitro*, щодо безпосереднього впливу діоксиду кремнію на *K. pneumoniae* та чутливість її до антибіотиків; статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Підтверджено етіологічну причетність *K. pneumoniae* до гострого діарейного захворювання у дітей першого року життя.

Доведено, що інформативним критерієм оцінки ступеня тяжкості клінічної форми ГКК є підвищення вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в сироватці крові та ротовій рідині. Принципова спільність закономірностей змін показників вмісту цих токсичних метаболітів у сироватці крові та ротовій рідині дає змогу визначити ступінь тяжкості ГКК за їх вмістом лише у ротовій рідині, не вдаючись до інвазивного методу отримання сироватки крові.

Вперше з'ясовано, що неспівзвучність підвищення вмісту МСМ у ротовій рідині з позитивною динамікою клінічних проявів ГКК, констатованої в динаміці хвороби, є прогностичним критерієм розвитку ускладнень на доклінічному етапі їх маніфестації.

Підтверджено визначальну роль функціональної спроможності локальних механізмів імунного захисту при ГКК. Наростання вмісту SIgA в копрофільтратах уже на 4-5-й день лікування властиве гострому циклічному перебігу хвороби. Вірогідне підвищення в копрофільтратах SIgA, що настає лише в періоді ранньої реконвалесценції на 8-10-й день лікування віддзеркалює затяжний перебіг ГКК.

З'ясовано, що у хворих з верифікованим діагнозом ГКК, як за наявності, так і відсутності дисбіотичних порушень та хворих з ГКІ нез'ясованої етіології спостерігається вірогідне підвищення вмісту прозапального цитокіну TNF- α в сироватці крові. Між вихідними та констатованими в динаміці хвороби показниками вмісту TNF- α у хворих досліджуваних груп наявний прямий кореляційний зв'язок Кендала-Тау τ , тісний ($\tau=0,83$) або, середньої сили (відповідно $\tau = 0,38$ та $\tau = 0,54$). Щодо змін вмісту у сироватці крові IL-10 аналогічних кореляційних зв'язків не виявлено. Лише при ГКК, що клінічно маніфестував за відсутності дисбіотичних порушень, спостерігається вірогідне зниження цього показника.

В лабораторних умовах доведено, що діоксид кремнію сприяє підвищенню чутливості *K. pneumoniae* до антибактерійних препаратів. Доведено клінічну ефективність ентеросорбенту діоксиду кремнію, залученого в комплексне лікування ГКК у дітей раннього віку та позитивний вплив препарату на функціональну спроможність локальних механізмів імунного захисту.

Практичне значення отриманих результатів. Верифікація діагнозу ГКК дає змогу зменшити частку хворих з нез'ясованим діагнозом гострої кишкової інфекції у дітей раннього віку.

Доцільне визначення в динаміці хвороби вмісту МСМ у ротовій рідині для оцінки ступеня тяжкості та варіантів клінічного перебігу ГКК і прогнозування розвитку ускладнень у хворих на ГКК на доклінічному етапі їх маніфестації (патент на корисну модель № 79262 від 10.04.2013 р.).

Клінічна ефективність ентеросорбенту діоксиду кремнію та позитивний вплив препарату на стан цитопротективної спроможності слизової оболонки кишок аргументують доцільність застосування його в комплексній лікування ГКК.

Результати досліджень впроваджені в клінічну практику Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні, Чернівецької обласної клінічної дитячої лікарні, Закарпатської обласної клінічної інфекційної лікарні, в навчальний процес Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто визначено напрямок наукового дослідження, проведено аналітичний огляд літератури, здійснено патентно-інформаційний пошук, сформульовані мета і задачі дисертаційної роботи. Проведено комплексне клініко-епідеміологічне обстеження хворих. Проаналізовано результати бактеріологічних, біохімічних, імунологічних досліджень. Лабораторні дослідження щодо з'ясування механізмів позитивної дії застосованого діоксиду кремнію проведено за спеціальними методиками, розробленими за співавторства дисертанта. Узагальнено результати досліджень, обґрунтовано висновки і практичні рекомендації. Підготовлено матеріали для публікацій, оформлено дисертаційну роботу, усі розділи якої написані автором самостійно.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертаційної роботи викладені та обговорені на науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України “Досягнення і проблеми клінічної інфектології” (м. Тернопіль, 2008 р.), Конгресі до 122-річчя від дня народження Академіка Л.В.Громашевського “Поєднані інфекції та паразитарні хвороби” (м. Чернівці, 2009 р.), VIII з'їзді інфекціоністів України (м. Вінниця, 2010 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів (м. Ужгород, 2013 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України “Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція / СНІД” (м. Алушта, 2013 р.).

Публікації. Матеріали дисертації викладені в 13 опублікованих наукових працях, з них 5 статей у фахових журналах, рекомендованих ДАК України для публікації матеріалів дисертаційних досліджень, 1 стаття в закордонному виданні, 6 – в матеріалах профільних науково-практичних конференцій, конгресів; одержано патент на корисну модель № 79262 від 10.04.2013 р.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 169 сторінках, з них основного тексту 119 сторінок, який складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних джерел літератури включає 355 наукових праць, з них кирилицею – 258, латиницею – 97. Дисертація ілюстрована 17 таблицями, 6 рисунками, 2 додатками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вивчення задач, визначених метою дослідження, у Львівській обласній клінічній інфекційній лікарні упродовж 2006-2013 рр. обстежено 269 дітей віком від 29 днів до 18 місяців. З них 184 дітей з верифікованим діагнозом ГКК (116 хворих першого року життя і 68 хворих віком 13-18 міс.). Крім того обстежено 50 хворих першого року життя з ГКІ нез'ясованої етіології. Контрольні показники визначені у 35 здорових дітей.

Обсяг клінічних спостережень та допоміжних методів досліджень наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Методи та обсяг лабораторних, інструментальних та спеціальних досліджень

МЕТОДИ	Кількість обстежених дітей
I. КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ	269
1 року життя	166
13-18 місяців	68
здорових дітей	35
II. ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	
1 .Загальноклінічні: гемограма, заг. аналіз сечі, копроскопія випорожнень	269
2.Біохімічні:	
а) загальноприйняті (іонограма, протеїнограма, сечовина, креатинін)	234
б) показники ендогенної інтоксикації:	
МСМ ротової рідини	136
МСМ сироватки крові.	136
3. Імунологічні:	
а) імуноглобуліни А, М, G сироватки крові;	113
б) цитокіновий профіль за вмістом TNF	155
та IL 10;	155
в) РА з автоштамом збудника;	184
г) вміст SIgA у копрофільтратах	196
4. Бактеріологічні:	
а) виділення з випорожнень збудника	269
б) визначення чутливості збудника до антибіотиків	269
в) мікробіоценоз	194
5. Спеціальні лабораторні	
а) бактерицидна активність ентеросорбенту діоксиду кремнію	9
б) вплив діоксиду кремнію на чутливість K. pneumoniae до антибактерійних препаратів	9

Обстеження хворого включало детальне вивчення анамнезу життя, включаючи з'ясування особливостей перебігу раннього неонатального періоду, характеру вигодовування, психомоторного розвитку дитини, наявності супутніх хвороб та патологічних станів.

Особливу увагу відведено вивченню даних епідеміологічного анамнезу, зокрема, виявленню джерела, шляхів та факторів передачі інфекції, з'ясуванню ймовірного місця інфікування. В цьому плані враховано комплекс даних, що можуть свідчити про ймовірне внутрішньолікарняне інфікування. Для оцінки вираженості клінічних симптомів та визначення тяжкості загального стану хворого використовували модифікований варіант бальної шкали Лайкerta, чиленні модифікації якого використовують дотепер.

В динаміці хвороби проводилися загальноприйняті лабораторні дослідження: гемограма, гематокрит, іонограма та інші біохімічні показники (креатинін, сечовина, глюкоза, загальний білок та його фракції), загальний аналіз сечі, копроскопічне дослідження. З'ясування етіології ГКІ здійснено за результатами бактеріологічних досліджень випорожнень та сечі на патогенну та умовно-патогенну мікробну флору. У разі виділення з досліджуваних матеріалів умовно-патогенних бактерій визначали їх чутливість до антибіотиків (Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. №167 “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків”). Перелічені методи лабораторних досліджень проводили за загальноприйнятими методиками, тому опис їх не наводимо.

За потреби, з метою диференційної діагностики та всебічного обстеження хворого, проводили інші цілеспрямовані додаткові дослідження (рентгенографію органів грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини, ЕХО серця, люмбальну пункцию тощо). До обстеження хворих залучались консультанти – неврологи, хірурги, отоларингологи та інші.

Обов’язковими лабораторними критеріями верифікації діагнозу ГКК були: повторне виділення з випорожнень *K. pneumoniae* у періоді клінічної маніфестації проявів хвороби в кількості 10^6 та більше КУО/г, підвищення у сироватці крові титрів антитіл до автоштамів збудника в динаміці хвороби, визначених за даними реакції аглютинації (РА); негативні результати посівів випорожнень на патогенну бактеріальну флору, відсутність антигенів рота-, норо-, адено- та астровірусів у випорожненнях.

Реакція аглютинації з атоштамом збудника (О-аглютинація) проводилась згідно з чинним керівництвом для лікарів В.І. Покровського.

Загальноклінічні, біохімічні, бактеріологічні та серологічні дослідження проведенні в лабораторії Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні, спеціальні імунологічні – в лабораторії кафедри лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, вміст цитокінів в сироватці крові – у лабораторно-діагностичному відділі Львівського обласного клінічного діагностичного центру.

Для оцінки стану системного гуморального імунітету при ГКК в динаміці хвороби визначали вміст основних класів імуноглобулінів (A, M, G) в сироватці крові. При цьому користувалися методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчині. Стан локального імунітету визначали за вмістом SIgA в копрофільтратах методом ІФА (“Вектор-Бест”, Росія) при поступенні до стаціонару та на послідовних етапах захворювання (4-5 та 8-10-й дні лікування). Визначення антигенів рота-, норо-, адено- та астровірусів проводили методом ІФА (ELISA).

Стан імунного гомеостазу на рівні міжклітинних зв'язків оцінювали за варіантами змін вмісту в сироватці крові TNF- α – цитокіну прозапального та інтерлейкіну IL-10 – протизапального спрямування. Вміст TNF- α в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою комерційної тест-системи (“Human TNF- α ELISA Kit”), IL-10 – за допомогою тест-системи (“Human IL-10 ELISA Kit”), IL-10 – з використанням відповідних наборів компанії (“Orgenium”, Фінляндія), при поступленні хворих до стаціонару і на 8-10-й день лікування (період ранньої реконвалесценції). Аналізи проводили у відповідності до інструкції фірми-виготовлювача тест-системи.

Визначення можливої бактерицидної дії діоксиду кремнію стосовно *K. pneumoniae* здійснено двома способами. 1. Добові культури *K. pneumoniae* пересівали на чашки Петрі з елективним поживним середовищем, добавляючи в них по 1 мл завису діоксиду кремнію різної концентрації: 0,01 %, 0,1 % та 1,0 %. Одночасно засіяна чашка Петрі без добавлення завису діоксиду кремнію служила контролем. Результати пересівів оцінювали візуально після інкубування в термостаті протягом 24-26 годин. 2. В чашки Петрі з добовими культурами *K. pneumoniae* добавляли по 5 мл 0,01 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,5 % та 1,0 % завису діоксиду кремнію. Після експозиції 30 хв., 4 год., 12 і 24 год. з кожної чашки Петрі по 1 мл змиву, що містив відповідні мікробні культури *K. pneumoniae*, пересівали на тверді поживні середовища. Результати пересівів оцінювали візуально після інкубування в термостаті впродовж 24-26 годин.

Лабораторні дослідження були проведені з дотриманням правил безпеки для здоров'я обстежених, збереженням прав та канонів людської гідності пацієнтів, а також морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України.

Статистична обробка отриманих даних проведена на персональному комп'ютері за допомогою програм MS Office Excel 2003 та пакету прикладних статистичних програм Statistica 8.0, із визначенням наступних величин: середнього арифметичного (M), стандартної похибки середнього арифметичного (m), коефіцієнта Стьюдента (t), відносної величини (r), стандартної похибки відносної величини (m_r), точного критерію Фішера. Оцінку кореляційного зв'язку між досліджуваними показниками проводили за коефіцієнтом лінійної кореляції (r).

З непараметричних методів статистичної обробки матеріалів при порівнянні двох спарених вибірок застосовували критерій Вілкоксона, трьох та більше – критерію Краскела-Уолліса. Оцінку кореляційного зв'язку між досліджуваними показниками проводили за коефіцієнтом кореляції Кендала-Tay (τ).

Кореляцію, як позитивну, так і негативну, вважали сильною при показниках коефіцієнтів кореляції більших за 0,7, середньої сили при коливаннях цих показників в межах 0,5 – 0,7, слабкою, коли їх значення були менші за 0,5. При значеннях коефіцієнтів кореляції $< 0,2$ зв'язок між досліджуваними показниками настільки слабкий, що його не враховували.

Лікування було призначено згідно з протоколом №7 наказу №354 “Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей” від 09.07.2004 р.

Результати дослідження та їх обговорення. Епідеміологічні особливості ГКК вивчені при обстеженні 116 хворих віком від 29 днів до 12 місяців. Впродовж 2006-2013 рр. в наших спостережень привертає увагу нерівномірність щорічного розподілу частки хворих на ГКК. Так, якщо за останні 4 роки (2010-2013 рр.) з діагнозом ГКК лікувалося 63,8 % (74 із 116) хворих, впродовж попередніх 4-х років (2006-2009 рр.) – лише 36,2 % (42 із 116) хворих. Ці дані віддзеркалюють чітку тенденцію щодо неухильного збільшення частоти захворювання дітей першого року життя на ГКК.

Оскільки у ці роки підходи до госпіталізації та принципів діагностики ГКК не змінювалися, розподіл госпіталізованих хворих з цим діагнозом можна вважати своєрідним віддзеркаленням стану захворюваності на цю інфекційну хворобу. Відтак немає підстав вважати істотним ймовірний вплив інших чинників на збільшення частоти захворювання на ГКК впродовж другого етапу наших 4-річних спостережень (2010-2013 рр.). Мова може йти лише про періодичне почастішання діарейних захворювань, спричинених *K. pneumoniae*. Це може бути зумовлено періодичним посиленням патогенності циркулюючих штамів *K. pneumoniae* внаслідок фагової лізосомальної конверсії.

Щодо сезонного розподілу захворюваності на ГКК не виявлено будь-якої закономірності. Відсутність характерного для ГКІ літньо-осіннього розподілу захворюваності на ГКК зумовлена, очевидно, переважною реалізацією у дітей першого року життя контактно-побутового шляху передачі інфекції, включаючи ймовірність внутрішньолікарняного.

При з'ясуванні анамнезу захворювання на ГКК дітей першого року життя привертає увагу переважний розвиток цієї хвороби на обтяженному преморбідному фоні. Серед обтяжливих чинників переважали такі: недоношеність (19,8 % хворих), патологія перинатального періоду (23,2 %), штучне та раннє мішане вигодовування (50,8 %), гіпотрофія (16,3 %), анемія (20,6 % хворих). Здебільшого спостерігалося поєднання двох або більшої кількості обтяжливих чинників. У 76,7 % (89 із 116) хворих розвитку ГКК передували перенесені напередодні захворювання, з приводу яких ці діти лікувалися стаціонарно, одноразово (59 хворих) або повторно (30 хворих), здебільшого з приводу ГРВІ та їх ускладнень.

У разі гострого початку захворювання хворі на ГКК здебільшого потрапляли у профільне відділення уже на 1-2 день хвороби, при поступовому початку – на 4-5 день. Пізнє поступлення хворих в профільне відділення може бути пов’язано з тим, що перші симптоми ГКК у 18,1 % хворих появилися в періоді ранньої реконвалесценції попереднього захворювання і здебільшого трактувалися як симптоми його загострення.

При гострому початку ГКК синдром інтоксикації характеризувався млявістю, гіподинамією, відмовою від їди, зригуванням, блюванням, здуттям живота, м’язовою гіпотенцією. Температура тіла підвищувалася і здебільшого коливалася в межах 38,0°C – 38,5°C. Розвивалися розлади мікроциркуляції:

блідість шкіри, “мармуровість”, холодні кінцівки; тахікардія, тахіпноє, олігоурія. На фоні наростання симптомів інтоксикації частішали випорожнення, змінювалась їх консистенція. У рідких пінистих, неприємного запаху випорожненнях появлялися домішки слизу, зелені, інколи – крові.

Через втрату води та електролітів з випорожненнями та блюванням, відповідно до їх інтенсивності та тривалості, а також характеру температурної реакції організму у хворих на ГКК розвивалося зневоднення різного ступеня.

У хворих на ГКК першого року життя, за даними наших спостережень, переважало зневоднення 1-го ступеня. Втрата маси тіла не перевищувала 5 % у 62,9 % (73 із 116) хворих. З них у 69,9 % (51 із 73) хворих спостерігалися чіткі клінічні симптоми гіпертонічного типу зневоднення: спрага, сухість слизових оболонок, дещо запалі очні яблука. Визначався характерний для гіпертонічного типу зневоднення дисонанс – сухість слизових оболонок без западання тім’ячка. У 4-х таких хворих розвинулися чіткі симптоми нейротоксикозу внаслідок підвищення осмолярності ліквора. Через наявність судомної готовності та підвищення сухожилкових рефлексів у цих хворих з діагностичною метою було проведено люмбальну пункцию. Прозорий ліквор у всіх цих випадках витікав під значно підвищеним тиском, але містив нормальну кількість білка та поодинокі лімфоцити.

У 30,1 % (22 із 73) хворих на ГКК з ексикозом 1-го ступеня спостерігалися симптоми ізотонічного типу зневоднення.

Зневоднення 2-го ступеня (втрата маси тіла в межах 6-9 %) спостерігалося у 37,1 % (43 із 116) хворих на ГКК. З них у 13,9 % (6 із 43) хворих спостерігався ізотонічний тип зневоднення. У 25,5 % (11 із 43) хворих виявлено клінічні симптоми гіпертонічного типу зневоднення, аналогічні з викладеними вище.

У 60,4 % (26 із 43) хворих спостерігався гіпотонічний (соледефіцитний, позаклітинний) тип зневоднення. Здебільшого це були хворі, котрі потрапляли в профільне відділення після 4-го для від початку захворювання. Привертала увагу невідповідність значних проявів загальної інтоксикації і розладів периферійної гемодинаміки (блідість і “мармуровість” шкіри, періоральний та акроціаноз, холодні кінцівки) зі ступенем виразності клінічних симптомів зневоднення. Останні, попри значну втрату маси тіла, за даними стану слизових оболонок та шкіри, візуально не визначалися. Слизові оболонки, навіть шкіра, були вологими. На відміну від гіпертонічного типу зневоднення, спостерігалося западання великого тім’ячка. У 3-х таких хворих погіршення загального стану супроводжувалося появою симптомів нейротоксикозу за типом тонічної судоми, що трактувалося нами як прояв внутрішньоклітинного набряку мозку в умовах гіпоосмолярності ліквору.

Параклінічно у 62 хворих на ГКК з гіпертонічним типом зневоднення першого (51 хворий) та другого (11 хворих) ступенів спостерігалася гіпернатріемія ($156,1 \pm 2,4$ ммоль/л; $p < 0,05$).

При ізотонічному типі зневоднення (28 хворих) середні показники вмісту натрію в сироватці крові не відрізнялися від нормальних ($143,9 \pm 4,1$ проти $142,4 \pm 2,4$ ммоль/л; $p > 0,05$).

При гіпотонічному типі зневоднення (26 хворих), крім гіпонатріємії ($128,6 \pm 3,2$ ммоль/л; $p < 0,05$), спостерігалася гіпокаліємія ($3,2 \pm 0,6$ ммоль/л; $p < 0,05$); у 80,8 % (21 із 26) хворих – прояви метаболічного ацидозу різного ступеня виразності.

Тяжкість клінічної форми ГКК визначали за даними інтегральних показників градаційної (бальної) оцінки найбільш інформативних клінічних симптомів хвороби. Тяжкість загального стану хворого оцінювали за інтенсивністю клінічних проявів інтоксикаційного синдрому у поєднанні з диспепсичним, ступенем ексикозу, наявністю ознак нейротоксикозу, розладів мікроциркуляції, серцево-судинної та дихальної недостатності.

Відповідно до цих показників у 93 (80,2 %) хворих діагностовано середньотяжку, у 23 (19,8 %) – тяжку форми ГКК.

Середньотяжка форма ГКК, діагностована у 93 хворих, характеризувалася переважанням гострого початку хвороби (83,9 %) з швидкими темпами прогресування проявів інфекційного токсикозу, включаючи підвищення температури тіла до фебрильних чисел, повторним блюванням, розвитком та неухильним посиленням дедалі більш виразних симптомів діареї, появою у випорожненнях патологічних домішок. Поступовий початок середньотяжкої форми ГКК, що спостерігався у 16,1 % пацієнтів, характеризувався появою та посиленням помірно виражених симптомів загальної інтоксикації, наступним розвитком діарейного синдрому. При середньотяжкій формі ГКК, як при гострому, так і поступовому початку захворювання, інтенсивність симптомів інфекційного токсикозу переважала над ступенем зневоднення. В межах середньо тяжкої форми ГКК за клінічною симптоматикою домінували прояви гастроентероколіту у 81,7 % (76 із 93), рідше ентероколіту – у 18,3 % (17 із 93).

Тяжка форма ГКК, діагностована у 23 хворих, характеризувалася гострим початком захворювання. При цьому спостерігалися: істотне порушення загального стану хворого (млявість, анорексія, об'єктивні ознаки розладів гемодинаміки та мікроциркуляції – “мармуровість” шкіри, періоральний та/або акроціаноз, судомна готовність, часто нейротоксикоз). Температура тіла підвищувалася до $38,5^{\circ}\text{C}$ – $39,8^{\circ}\text{C}$. Протягом першої доби захворювання спостерігалося повторне блювання, розвивався діарейний синдром.

Як при середньотяжкій, так і тяжкій формах ГКК спостерігалися різні варіанти подальшого перебігу хвороби – гострий (циклічний) або затяжний. При середньотяжкій формі ГКК у переважної більшості хворих 75,3 % (70 із 93) спостерігалася швидка позитивна динаміка клінічної симптоматики. Уже на 5-7 день стаціонарного лікування (7-9 день хвороби) пройшли прояви загальної інтоксикації, об'єктивні ознаки розладів мікроциркуляції, нормалізувалася температура тіла, відновився апетит. Поступово зменшувалася інтенсивність проявів дисфункції кишок. Утримувалися патологічні зміни у випорожненнях протягом 6-7 днів. Вихідні показники маси тіла відновилися у 68,6 % (48 із 70) хворих, чітка тенденція до їх стабілізації визначилася у 31,4 % (22 із 70) хворих. Середній ліжко-день становив $12,3 \pm 0,3$. Власне такий перебіг середньотяжкої форми ГКК трактуємо як гострий циклічний.

У 24,7 % (23 із 93) хворих спостерігався затяжний перебіг ГКК. Діарейний синдром у цих хворих характеризувався стійкістю – часті випорожнення, наявність в них патологічних домішок (слиз, не перетравлена їжа).

Оцінку ступеня тяжкості клінічної форми ГКК проведено за вмістом токсичних метаболітів середньої молекулярної маси (МСМ) у біологічних рідинах. З-поміж останніх об'єктом дослідження вибрано сироватку крові та ротову рідину.

З'ясовано, що показники ступеня підвищення вмісту МСМ в сироватці крові, визначені при довжині хвилі 280 нм, вижчі від відповідних показників, визначених при довжині хвилі 254 нм. Натомість у ротовій рідині констатовано переважання ступеня підвищення вмісту МСМ при довжині хвилі 254 нм.

При порівнянні середніх показників вмісту МСМ₂₅₄ у ротовій рідині при різних щодо ступеня тяжкості клінічних формах ГКК встановлено переважання ступеня підвищення цих показників при тяжкій формі ГКК порівняно з середньотяжкою.

При поступленні в стаціонар середні показники вмісту МСМ₂₅₄ у ротовій рідині, як при гострому циклічному, так і затяжному перебігу середньотяжкої форми ГКК підвищенні порівняно з показниками здорових дітей і між собою не різняться. Аналогічна закономірність утримується і на 4-5 день лікування. Істотну різницю порівнюваних показників констатовано лише на 8-10 день стаціонарного лікування. Ці дані свідчать про неможливість прогнозування різних варіантів клінічного перебігу ГКК на початкових етапах хвороби. Стійке підвищення середніх показників вмісту МСМ₂₅₄ у ротовій рідині, що утримується при затяжному перебігу ГКК на 8-10 день лікування, може бути зумовлено нашаруванням ускладнень.

Функціональний стан локальних механізмів імунного захисту було вивчено за даними вмісту у копрофільтратах SIgA на послідовних етапах розвитку патологічного процесу.

При поступленні в стаціонар, на висоті максимальної маніфестації клінічних проявів ГКК (1-3-й день хвороби), констатовано вірогідне підвищення вмісту SIgA в копрофільтратах. Це свідчить про характерну для ГКІ ранню локальну імунну відповідь, зумовлену антигенним подразненням, тобто збудником хвороби. Віддзеркаленням цієї ранньої імунної реакції організму є посилення синтезу плазматичними клітинами слизової оболонки кишок мономерних імуноглобулінів класу А (IgA) і достатньої продукції ентероцитами вільного секреторного компоненту – необхідних складових димерного SIgA. На 4-5 день лікування у хворих з гострим циклічним перебігом ГКК спостерігається подальше стрімке підвищення вмісту в копрофільтратах SIgA, статистично вірогідне порівняно з вихідними даними. Констатоване в ці терміни підвищення вмісту SIgA в копрофільтратах характеризується стійкістю, утримуючись і на 8-10 день лікування. Клінічним віддзеркаленням такого типу реагування локальних механізмів імунного захисту є формування прогностично сприятливого гострого циклічного перебігу хвороби. При затяжному перебігу ГКК, на 4-5 день лікування не виявлено вірогідної різниці вмісту SIgA в копрофільтратах порівняно з

вихідними даними. Вірогідне підвищення вмісту SIgA в копрофільтратах констатовано лише на 8-10 день лікування. Це свідчить про слабкий та сповільнений тип реагування локальних гуморальних механізмів імунного захисту на антигенної подразник, що проявляється клінічно формуванням затяжного перебігу хвороби.

При різних варіантах клінічного перебігу середньотяжкої форми ГКК в динаміці хвороби з численних показників вмісту IgA, IgM та IgG в сироватці крові лише окремі вірогідно різняться від контрольних. Так, при гострому циклічному перебігу ГКК спостерігається підвищення вмісту IgM та IgA на 4-5 і 8-10 дні стаціонарного лікування.

Для вивчення стану цитокінового гомеостазу за вмістом TNF- α та IL-10 в сироватці крові при ГКК сформовано 3 групи хворих.

У 1-у групу залучено 57 хворих на ГКК. У цих хворих діагноз ГКК верифіковано за даними бактеріологічних (повторне виділення з випорожнень *K. pneumoniae* в концентраціях 10^6 і більше КУО/г) та відповідних імунологічних (наявність в сироватці крові антитіл до автоштамів *K. pneumoniae* за даними РА) досліджень.

У 28 хворих 2-ї групи, крім виділення з випорожнень *K. pneumoniae* в концентраціях 10^6 і більше КУО/г та наявності у сироватці крові антитіл до автоштамів *K. pneumoniae* за даними РА, з випорожнень одночасно виділялися інші УПБ: *Ent. aerogenes* (10 хворих), *Pr. mirabilis* (8), *St. aureus* (6), *Ps. aeruginosa* (4 хворих). У цих хворих антитіла до автоштамів передічених УПБ не виявлялися. У випорожненнях не визначалися біфідо- і лакто-бактерії або вміст їх був істотно зниженим. Йдеться про хворих на ГКК на тлі порушень кишкового мікробіоценозу.

У 50 хворих 3-ї групи, попри виділення з випорожнень в різних концентраціях, як *K. pneumoniae*, так і інших УПБ, не підтверджена їх етіологічна причетність до клінічної симптоматики гострого діарейного захворювання за даними РА з автоштамами виділених бактерій. Здебільшого у таких хворих діагностують “ГКІ нез’ясованої етіології”. Вміст TNF- α та IL-10 в сироватці крові визначали при поступенні в стаціонар – на висоті максимальної маніфестації клінічних проявів хвороби та в періоді ранньої реконвалесценції (8-10 дні лікування).

При поступенні в стаціонар у хворих, як 1-ї, так і 2-ї та 3-ї груп, виявлено вірогідне підвищення вмісту TNF- α в сироватці крові порівняно з показниками здорових дітей ($p < 0,001$). В періоді спаду клінічної симптоматики (8-10 дні лікування) в кожній з виділених груп за допомогою критерію Вілкоксона констатовано статистично значуще зниження вмісту TNF- α в сироватці крові порівняно з вихідними даними ($p < 0,001$).

Між показниками вмісту TNF- α в сироватці крові у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп за допомогою критерію Краскела-Уоліса констатовано статистично значущу різницю ($H=103,19$; $p < 0,001$). Проте, при повторному обстеженні, на 8-10-й дні лікування, різниця між показниками вмісту TNF- α в сироватці крові у хворих досліджуваних груп статистично не значуща ($H=5,74$; $p > 0,001$).

У хворих з верифікованим діагнозом ГКК, як за відсутності дисбіотичних порушень (1 група), так і наявності їх (2 група), порівняно з хворими на “ГКІ нез'ясованої етіології” (3 група), вміст TNF- α в сироватці крові статистично вагомо підвищується в періоді початкової маніфестації клінічної симптоматики. Аналогічної співзвучності змін цитокінового профілю не констатовано в періоді ранньої реконвалесценції. Відтак інформативність змін вмісту TNF- α , як цитокінового тесту диференційної діагностики ГКК з “ГКІ нез'ясованої етіології”, обмежується періодом початкової маніфестації клінічних проявів хвороби.

При порівнянні кореляційних зв'язків між показниками вмісту TNF- α в сироватці крові, визначеними при госпіталізації та на 8-10 день лікування з'ясовано, що між відповідними показниками у хворих всіх досліджуваних груп наявні прямі кореляційні зв'язки ($p < 0,001$). При цьому у хворих 1 та 2 груп виявлено кореляційні зв'язки середньої сили ($\tau = 0,38$ та $\tau = 0,54$ відповідно), у хворих 3 групи наявним був тісний кореляційний зв'язок ($\tau = 0,83$).

При поступленні в стаціонар у хворих досліджуваних груп, порівняно з показниками здорових дітей, виявлено вірогідне підвищення вмісту IL-10 у сироватці крові ($p < 0,01$). При повторному обстеженні, на 8-10 день стаціонарного лікування у хворих 1 групи, порівняно з вихідними показниками, вміст IL-10 в сироватці крові статистично значуще ($p < 0,001$) знижувався: з $(16,6 \pm 0,84)$ до $(12,4 \pm 0,67)$ пг/мл. Натомість у хворих 2 та 3 груп, як при госпіталізації, так і повторному обстеженні (8-10 день лікування), статистично значущої різниці не виявлено ($p > 0,05$).

При одночасному порівнянні середніх показників вмісту IL-10 в сироватці крові за критерієм Краскела-Уоліса у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп при поступленні в стаціонар виявлено статистично значущу різницю ($H=6,22$; $p < 0,05$). Найвищими були ці показники у хворих 3 групи $(23,3 \pm 1,73)$, найнижчими – у хворих 1 групи $(16,6 \pm 0,84)$. На 8-10 день лікування різниця між показниками вмісту IL-10 в сироватці крові у хворих досліджуваних груп за критерієм Краскела-Уоліса була також статистично значущою ($H=37,17$; $p < 0,001$). Найвищі показники вмісту IL-10 в ці терміни виявлені у хворих 3 групи $(21,66 \pm 1,21)$, найнижчі – у хворих 1 групи $(12,4 \pm 0,67)$.

Прямий кореляційний зв'язок середньої сили (коєфіцієнт кореляції Кендала-Тау τ становить 0,40) між показниками вмісту IL-10 в сироватці крові, визначеними при поступленні в стаціонар та в періоді ранньої реконвалесценції (8-10 день лікування), виявлено у хворих 3-ї групи. У хворих 1 та 2 груп кореляційні зв'язки між відповідними показниками статистично не вірогідні ($p > 0,05$). Зазначена ситуація свідчить про стійкість підвищення вмісту цитокіну IL-10 в сироватці крові при ГКІ нез'ясованої етіології.

В лабораторних умовах з'ясовано, що діоксид кремнію не володіє прямою бактерицидною дією стосовно *K. pneumoniae*. Незалежно від дози та тривалості дії препарату *K. pneumoniae* зберігає здатність до репродукції. Вплив діоксиду кремнію на чутливість *K. pneumoniae* до антибактерійних препаратів оцінювали за результатами досліджень, проведених з мікробними культурами,

одержаними від окремих хворих. При взаємодії діоксиду кремнію з *K. pneumoniae* чутливість її до антибактерійних препаратів підвищується.

Клінічну ефективність діоксиду кремнію в комплексному лікуванні хворих на ГКК дітей віком 13-18 місяців вивчено на даними зіставлення відповідних показників у 35 хворих, яким з першого для госпіталізації було призначено ентеросорбент діоксид кремнію і 33 хворих контрольної групи. У разі включення діоксиду кремнію у комплексне лікування ГКК констатовано вірогідне зменшення тривалості розладів мікроциркуляції, підвищення температури тіла, клінічних проявів зневоднення, діарейного синдрому та наявності у випорожненнях патологічних домішок. Okрім клінічної ефективності діоксиду кремнію констатовано позитивний вплив препарату на тривалість бактеріовиділення *K. pneumoniae* з випорожнень у діагностично значущих концентраціях (10^6 і більше КУО/г). У разі застосування діоксиду кремнію бактеріовиділення припинилося у 82,9 % хворих на 8-10 день лікування, у хворих контрольної групи – лише у 57,6 % хворих ($p < 0,05$). Діоксид кремнію, залучений в комплексне лікування, позитивно впливає не лише на клінічні прояви хвороби, але й стан локальних механізмів імунного захисту.

ВИСНОВКИ

1. Впродовж 2006-2013 рр. констатовано збільшення частоти захворювання дітей першого року життя на гострий кишковий клебсієльоз. Якщо за останні 4 роки (2010-2013 рр.) з діагнозом гострий кишковий клебсієльоз лікувалося 63,8 % хворих, то впродовж попередніх 4-х років (2006-2009 рр.) – лише 36,2 % хворих. Попереднє тривале лікування в соматичних стаціонарах, де формувалися своєрідні осередки клебсієльозної інфекції, а також відсутність характерного для гострих кишкових інфекцій сезонного розподілу захворюваності свідчать про домінування контактно-побутового шляху передачі хвороби у дітей 1-го року життя. У дітей цієї вікової групи гострий кишковий клебсієльоз проявляється здебільшого у середньотяжкій, рідше – у тяжкій формах хвороби (80,2 % проти 19,8 %; $p < 0,05$). При середньотяжкій формі гострого кишкового клебсієльозу домінував гострий циклічний (75,3 %), при тяжкій – затяжний перебіг хвороби (69,6 %).

2. Підвищення вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси у сироватці крові та ротовій рідині є інформативним критерієм оцінки ступеня тяжкості клінічної форми гострого кишкового клебсієльозу. Принципова спільність закономірностей змін показників вмісту цих токсичних метаболітів у досліджуваних біологічних рідинах забезпечує можливість визначення ступеня тяжкості гострого кишкового клебсієльозу за їх вмістом лише у ротовій рідині, не вдаючись до інвазивного методу отримання сироватки крові. Підвищення вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси у ротовій рідині при позитивній динаміці клінічних проявів гострого кишкового клебсієльозу – інформативний тест прогнозування ускладнень на доклінічному етапі їх маніфестації.

3. При гострому циклічному перебігу гострого кишкового клебсієльозу вірогідне підвищення показників вмісту SIgA у копрофільтратах, порівняно з вихідними даними, настає уже на 4-5-й день [$(0,45\pm0,04)$ проти $(0,28\pm0,02)$; $p < 0,05$], при затяжному – лише на 8-10-й день лікування [$(0,47\pm0,09)$ проти $(0,25\pm0,04)$; $p < 0,05$].

4. У хворих на гострий кишковий клебсієльоз, як за наявності, так і відсутності дисбіотичних порушень та хворих з гострими кишковими інфекціями нез'ясованої етіології спостерігається вірогідне підвищення вмісту цитокіну TNF- α в сироватці крові. Між вихідними та констатованими в динаміці хвороби показниками вмісту TNF- α у хворих досліджуваних груп наявний прямий кореляційний зв'язок Кендала-Тау t : тісний ($\tau=0,83$) або, середньої сили (відповідно $\tau=0,38$ та $\tau=0,54$).

Щодо змін вмісту в сироватці крові цитокіну IL-10 аналогічних кореляційних зв'язків не виявлено. Лише при гострому кишковому клебсієльозі, що клінічно маніфестував за відсутності дисбіотичних порушень, спостерігається вірогідне зниження цього показника.

5. В лабораторних умовах доведено, що діоксид кремнію сприяє підвищенню чутливості *Klebsiella pneumoniae* до антибактерійних препаратів. Ентеросорбент діоксид кремнію, включений в комплексне лікування гострого кишкового клебсієльозу у дітей раннього віку, сприяє скороченню термінів клінічних проявів хвороби та позитивно впливає на функціональну спроможність локальних механізмів імунного захисту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При гострих діарейних захворюваннях у дітей першого року життя у разі повторного виділення з випорожнень *K. pneumoniae* в концентрації 10^6 та більше КУО/г в періоді початкових клінічних проявів хвороби з метою підтвердження її етіологічної причетності до наявної клінічної симптоматики, визначати наростання титру антитіл в РА у сироватці крові до автоштамів виділеної з випорожнень *K. pneumoniae*.

2. Для оцінки ступеня тяжкості та варіанта перебігу гострого кишкового клебсієльозу доцільне визначення вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси у ротовій рідині.

3. Визначення вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси у ротовій рідині в динаміці хвороби дає змогу прогнозувати розвиток ускладнень на їх доклінічному етапі.

4. В комплексне лікування гострого кишкового клебсієльозу доцільне застосування ентеросорбенту діоксиду кремнію, дозування якого визначається відповідно з інструкцією.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКАВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙ

1. Мостюк А.І. Особливості клінічного перебігу гострого кишкового клебсіельозу у дітей першого року життя / А.І. Мостюк, Г.М. Кармазіна, О.В. Никипчук // Практична медицина. – 2008. – Т. XIV. – №1. – С. 21-27. (Здобувачем проведено підбір і обстеження хворих, здійснено пошук літератури в науковій бібліотеці, проведено її аналізу, сформульовано висновки, підготовлено публікацію до друку).
2. Прокопів О.В. Вплив кремнійорганічного ентеросорбента силарда на чутливість збудника гострого кишкового клебсіельозу (*Klebsiella pneumoniae*) до антибіотиків *in vitro* / О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Г.М. Кармазіна // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2011. – №1. – С.74-80. (Дисертантом проведено підбір і обстеження хворих, дослідження *in vitro*)
3. Прокопів О.В. Інформативність вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в ротовій рідині щодо визначення ступеня тяжкості та варіанта перебігу гострого кишкового клебсіельозу у дітей першого року життя / О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Г.М. Кармазіна // Практична медицина. – 2012. – Т. XVIII. – №1. – С. 37-45. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів).
4. Прокопів О.В. Клінічна та локальна імуномодлююча ефективність кремнійорганічних ентеросорбентів при гострих кишкових інфекціях клебсіельозної етіології у дітей раннього віку / О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Г.М. Кармазіна // Буковинський вісник. – 2014. – №3. – С.123-127. (Здобувачем проведено підбір і обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовку до друку).
5. Кармазіна Г.М. Оцінка ступеня тяжкості і можливості прогнозування перебігу гострого кишкового клебсіельозу у дітей першого року життя / Г.М. Кармазіна // Інфекційні хвороби. – 2014. – №4. – С.57-60. (Здобувачем самостійно проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз, статистичну обробку отриманих даних, інтерпретацію отриманих результатів, формульовання висновків)
6. Мостюк А.І. Функциональное состояние локального иммунитета разных вариантах клинического течения острой кишечной инфекции клебсиеллезной этиологии у детей первого года жизни / А.І. Мостюк, О.В. Прокопів, Г.М. Кармазіна // Curierul medical. – 2014. – №5. – С.30-33. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз, статистичну обробку отриманих даних, інтерпретацію та узагальнення отриманих результатів).
7. Прокопів О.В. Детермінованість клінічного перебігу гострого кишкового клебсіельозу функціональним станом локального імунітету у дітей першого року життя / О.В. Прокопів, Г.М. Кармазіна, О.В. Никипчук // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації

- інфекціоністів України “Досягнення і проблеми клінічної інфектології”. – Тернопіль, 2008. – С. 161-163. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, обстеження хворих та їх аналіз)
8. Мостюк А.І. Епідеміологічні та клінічні аспекти гострого кишкового клебсіельозу у дітей першого року життя / А.І. Мостюк, О.В. Прокопів, Г.М. Кармазіна // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України “Досягнення і проблеми клінічної інфектології”. – Тернопіль, 2008. – С. 151-153. (Здобувачем проведено ретроспективний аналіз карт стаціонарного хворого, узагальнення отримання результатів).
 9. Прокопів О.В. Клінічні особливості зневоднення при асоційованих формах гострого кишкового клебсіельозу у дітей першого року життя / О.В. Прокопів, Г.М. Кармазіна // Матеріали Конгресу до 122-річчя від дня народження Академіка Л.В.Громашевського “Поєднані інфекції та паразитарні хвороби”. – Чернівці, 2009. – С. 216-218. (Здобувачем обстежено хворих, проведено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки).
 10. Прокопів О.В. Оптимізація підходів до діагностики гострого кишкового клебсіельозу у дітей першого року життя / О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Г.М. Кармазіна // Матеріали VIII з'їзду інфекціоністів України. – Вінниця, 2010. – С. 260-262. (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів).
 11. Прокопів О.В. Гострий кишковий клебсіельоз і декомпенсований клебсіельозний дисбіоз кишок у дітей раннього віку / О.В. Прокопів, Г.М. Кармазіна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів, 17-18 травня 2013 р. – Ужгород, 2013. – С. 267-269. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, пошук літератури в науковій бібліотеці, її аналіз).
 12. Прокопів О.В. Діагностичне значення змін вмісту TNF-α у сироватці крові при гострих кишкових інфекціях клебсіельозної етіології у дітей раннього віку / О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Г.М. Кармазіна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України “Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція / СНІД”. – Алушта, 2013. – С. 278-280. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз, статистичну обробку отриманих даних, інтерпретацію та узагальнення отриманих результатів).
 13. Прокопів О.В. Спосіб прогнозування рецедивуючого перебігу гострих кишкових інфекцій, спричинених K1. pneumoniae, у дітей раннього віку / О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Г.М. Кармазіна // Патент на корисну модель №79262 від 10.04.2014 р. UA МПК G 01 N 33/48, G 01 N 33/52 №u201302373; заяв. 25.02.2013; опубл. 10.04.2013; Бюл. №7. (Здобувачем проведено аналіз літературних та клініко-лабораторних даних, підготовлено документ до реєстрації).

АНОТАЦІЯ

Кармазіна Г.М. Клініко-патогенетична оцінка порушень метаболічного та імунологічного гомеостазу при гострій кишковій інфекції, спричинений *Klebsiella pneumoniae* у дітей раннього віку; оптимізація підходів до їх корекції. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, 2016.

Дисертація присвячена вивченю епідеміологічних закономірностей, особливостей клінічних проявів і варіантів перебігу гострого кишкового клебсієльозу (ГКК) у дітей першого року життя. На основі удосконалених параклінічних критеріїв верифікації діагнозу, підтверджено етіологічну причетність *K. pneumoniae* до гострого діарейного захворювання у дітей раннього віку, проведено клінічне та лабораторне обстеження 166 дітей першого року життя та 68 дітей від 13 до 18 місяців, хворих на гострі діарейні захворювання.

Доведено, що інформативним критерієм визначення ступеня тяжкості та варіанта перебігу гострого кишкового клебсієльозу є підвищення вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в сироватці крові та ротовій рідині. Спільність змін цих показників дозволяє вважати ротову рідину альтернативним об'єктом дослідження для оцінки ступеня ендотоксикозу при ГКК у дітей першого року життя. Гостра кишкова інфекція, викликана *K. pneumoniae* як при гострому циклічному так і затяжному перебігу, супроводжується ранньою локальною імунною відповіддю яка проявляється вірогідним підвищеннем вмісту в копрофільтратах SIg A. У хворих з верифікованим діагнозом ГКК вміст прозапального TNF- α вірогідно підвищується в періоді початкової маніфестації клінічної симптоматики і знижується на 8-10 день лікування. Щодо вмісту протизапального цитокіну IL-10 виявлено вірогідне підвищення у сироватці крові, на 8-10 день лікування вірогідно знижувався.

В лабораторних умовах доведено, що діоксид кремнію не володіє прямую бактерицидною дією відносно *K. pneumoniae*. При взаємодії з діоксидом кремнію чутливість *K. pneumoniae* до антибактерійних препаратів підвищується, що має значення для констатованої клінічної та санаційної ефективності препарату, застосованого в комплексному лікуванні ГКК у дітей після першого року життя.

Ключові слова: гострий кишковий клебсієльоз, діти раннього віку, клініка, ендотоксикоз, цитокіни, локальний імунітет.

АННОТАЦИЯ

Кармазина Г.М. Клиническая оценка нарушений метаболического и иммунологического гомеостаза при острой кишечной инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae* у детей раннего возраста; оптимизация подходов к их коррекции. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2016.

Диссертационная работа посвящена актуальному вопросу современной инфектологии, который заключается в изучении эпидемиологических закономерностей, особенностей клинических проявлений и вариантов течения острого кишечного клебсиеллеза (ОКК) у детей первого года жизни. На основе усовершенствованных параклинических критериев верификации диагноза, подтверждена этиологическая причастность *K. pneumoniae* к оструму диарейному заболеванию у детей раннего возраста, проведено клиническое и лабораторное обследование 166 детей до одного года жизни и 68 детей от 13 до 18 месяцев, больных острыми диарейными заболеваниями.

Определена четкая тенденция к увеличению частоты заболевания у детей первого года жизни за 2010-2013 г. Отсутствие характерного для ОКИ летне-осеннего распределения заболеваемости ОКК обусловлено преимущественной реализацией у детей первого года жизни контактно-бытового пути передачи инфекции, включая вероятность внутрибольничного. Согласно данным интегральных показателей оценки наиболее информативных клинических симптомов болезни, у 93 (80,2 %) больных диагностирована среднетяжелая, а у 23 (19,8 %) тяжелая форма ОКК. Как при среднетяжелой, так и тяжелой форме ОКК наблюдались различные варианты течения болезни: острый циклический 75,3 % и затяжной 24,7 %. В пределах среднетяжелой формы ОКК по клинической симптоматике у детей доминировали проявления гастроэнтероколита 81,7 % (76 из 93), реже – энтероколита 18,3 % (17 из 93). У больных ОКК первого года жизни преобладало обезвоживание первой степени (62,9 %). Определены отягощающие факторы, влияющие на протекание ОКК у детей первого года жизни.

Доказано, что информативным критерием определения степени тяжести и варианта течения острого кишечного клебсиеллеза является повышение содержания токсичных метаболитов средней молекулярной массы в сыворотке крови и ротовой жидкости. Общность изменений этих показателей позволяет считать ротовую жидкость альтернативным объектом исследования для оценки степени эндотоксикоза при ОКК у детей первого года жизни.

Выяснено, что отсутствие связи между повышением содержания МСМ в ротовой жидкости с положительной динамикой клинических проявлений ОКК, констатированное в динамике болезни, является прогностическим критерием развития осложнений на доклиническом этапе их манифестации.

Подтверждена определяющая роль функциональной способности локальных механизмов иммунной защиты, состоящая в повышении содержания SIgA в копрофильтратах в ОКК. Острая кишечная инфекция, вызванная *K. pneumoniae*, как при остром циклическом, так и затяжном течении сопровождается ранним локальным иммунным ответом, что проявляется вероятным повышением содержания в копрофильтратах SIgA.

У больных с верифицированным диагнозом ОКК содержание провоспалительных TNF- α достоверно повышается в периоде начальной манифестации клинической симптоматики и снижается на 8-10 день лечения. Относительно содержания противовоспалительного цитокина IL-10 выявлено достоверное повышение в сыворотке крови на 1-3 день болезни, на 8-10 день лечения достоверно снижался.

В исследованиях в лабораторных условиях доказано, что диоксид кремния не обладает прямым бактерицидным действием в отношении *K. pneumoniae*. При взаимодействии с диоксидом кремния чувствительность *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам повышается, что имеет значение для констатированной клинической и санационной эффективности препарата, применяемого в комплексном лечении ОКК у детей после первого года жизни.

Ключевые слова: острый кишечный клебсиеллез, дети раннего возраста, клиника, эндотоксикоз, цитокины, локальный иммунитет.

ANNOTATION

Karmazina H.M. Clinical and pathogenetic evaluation of disturbances of metabolic and immunologic homeostasis in acute intestinal infection caused by Klebsiella pneumoniae in infants and the optimization of approaches to their correction. – Manuscript.

Thesis for a candidate degree in Medicine, specialty 14.01.13 – Infectious Diseases. – Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 2016.

The dissertation is devoted to the study of epidemiological patterns, peculiarities of clinical manifestations and options of acute intestinal Klebsiella infections (AIKI) course in children during the 1st year of age. Etymological complicity of Klebsiella pneumoniae in acute diarrhea disease in children of early age has been confirmed on the basis of improved paraclinical criteria of diagnosis verification; clinical and laboratory examination of 166 infants under 1 year of age and 68 babies aged from 13 to 18 months with acute diarrhea disease has been carried out. It has been proved that informative criterion of defining the degree of severity and the option of acute intestinal Klebsiella infections (AIKI) course is increase in the content of toxic metabolites of the average molecular mass in the blood serum and oral fluid.

Combination of changes in these parameters allows considering oral fluid as an alternative object of investigation for the assessment of endotoxicosis degree in acute intestinal Klebsiella infections (AIKI) in the infants of the 1st year of life. Acute intestinal infection caused by Klebsiella pneumonia both in acute cyclic and prolonged duration is accompanied by early local immune response which is manifested by a more reliable increase in the content of coprophile filtrates SIgA. In patients with verified diagnosis of acute intestinal Klebsiella infections (AIKI) the content of proinflammatory TNF-a significantly increases in the period of early manifestation of clinical symptoms and reduces on the 8th-10th day of treatment. The content of anti-inflammatory cytokine IL-10 was significantly increased in the blood serum on the 1st-3rd day of the disease, but was considerably decreased on the 8th-10th day of treatment.

In vitro investigations it has been proved that silicon dioxide does not have direct bactericidal action on Klebsiella pneumoniae. Sensitivity of Klebsiella pneumoniae to antibacterial drugs increases in the interaction with silicon dioxide. The increase in sensitivity of Klebsiella pneumonia. It is important for clinical and curative efficiency of the medicine used in the complex treatment of acute intestinal Klebsiella infections (AIKI) in babies after the 1st year of life.

Key words: acute intestinal Klebsiella infections (AIKI), infants, clinical picture, endotoxicosis, cytokines, local immunity.