

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

На правах рукопису

Павленко Олена Віталіївна

УДК 616.34-002-022.6-07-08

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ
ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

14.01.13. – інфекційні хвороби

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник

Сервецький Костянтин Леонідович

доктор медичних наук, професор

Київ - 2010

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Сучасні уявлення про епідеміологію, клініку і лікування ГКІ вірусної етіології (огляд літератури)	11
1.1. Етіологія і епідеміологія гострих кишкових інфекцій	11
1.2. Клінічні особливості ГКІ вірусної етіології	15
1.3. Сучасні уявлення про інтерферогенез при ГКІ вірусної і бактеріальної етіології	19
1.4. Діагностика ГКІ вірусної етіології	23
1.5. Сучасні методи терапії ГКІ	27
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи	37
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	37
2.2. Методи дослідження	45
2.3. Метод статистичної обробки отриманих результатів	49
2.4. Характеристика використаних лікарських засобів	49
РОЗДІЛ 3. Аналіз клінічного перебігу ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології в обстежених хворих	52
3.1. Клінічний перебіг ГКІ вірусної етіології	52
3.2. Клінічний перебіг ГКІ вірусно-бактеріальної етіології	67
РОЗДІЛ 4. Вплив аміксину ІС на інтерферогенез і клінічний перебіг ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології	73
4.1. Стан інтерферогенезу у хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології.	73
4.2. Вплив лікування аміксином ІС на інтерферогенез і перебіг ГКІ вірусної етіології.	77
4.3. Порівняльна ефективність лікування хворих на ГКІ вірусно-бактеріальної етіології з використанням аміксину ІС.	85

РОЗДІЛ 5. Аналіз та узагальнення отриманих результатів	97
ВИСНОВКИ	111
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	113
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	114

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ГКІ – гострі кишкові інфекції
ВГЕ – вірусні гастроентерити
ГЕ – гастроентерити
РВІ – ротавірусна інфекція
НВІ – норовірусна інфекція
АдВІ – аденовірусна інфекція
АсВІ – астровірусна інфекція
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
ІФН – інтерферон
РНК – рибонуклеїнова кислота
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
АТ – антитіло
ПЕМ – пряма електронна мікроскопія
ІФА – імуноферментний аналіз
РЛА – реакція латекс-аглютинації
РПГА – реакція прямої гемаглютинації
ВВС – вірус везикулярного стоматиту
ГСЗ – галузевий стандартний зразок
УПБ – умовно-патогенні бактерії

ВСТУП

Актуальність теми. Актуальність цього дослідження визначається широкою розповсюдженістю гострих кишкових інфекцій (ГКІ), наявністю високого відсотка хворих, які потребують госпіталізації, значним економічним збитком, що за сукупністю витрат різних країн сягає 10 млрд. доларів на рік. [28].

Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні цих захворювань, етіологія ГКІ у 60-70% випадків залишається нез'ясованою, оскільки в більшості інфекційних стаціонарів вірусологічні дослідження не проводяться, і це при тому, що серед ГКІ частка вірусних діарей є досить значною [43]. В Україні з вірусних агентів, які спричиняють ураження шлунково-кишкового тракту у людей, етіологічне підтвердження знаходить в основному ротавірусний гастроентерит у дітей. Проте перелік вірусних агентів, що призводять до кишкових розладів, постійно зростає. Вірусні діареї людини обумовлені такими інфекційними агентами, як аденовіруси, коронавіруси, астровіруси, каліцивіруси тощо [15, 78, 134, 246].

Останніми роками стало очевидним, що вірусні гастроентерити є не тільки педіатричною проблемою [28, 164]. Такі захворювання спостерігаються і серед дорослого населення [210, 245]. Цей факт спонукає дослідників вивчати питання розповсюдження вірусних діарей у дорослих, досліджувати клінічні прояви цих інфекцій, сезонність і чинники, які сприяють їх поширенню, що дотепер залишається мало вивченим. Поряд із цим, актуальним є також вивчення клінічних особливостей змішаних вірусно-бактеріальних кишкових інфекцій, оскільки частота виявлення змішаних форм ГКІ в різних регіонах коливається в межах від 7,3 до 40% випадків. [21, 80, 109].

Через велику різноманітність збудників, що спричиняють діарею у людей, діагностичні прийоми є варіабельними. З метою підтвердження або спростування наявності бактеріальної природи захворювання застосовуються

бактеріологічні методи діагностики [8, 20]. Для виділення вірусів у клінічному матеріалі сьогодні в провідних країнах світу впроваджується метод ПЛР, що вирізняється високою специфічністю, чутливістю, яка перевершує на кілька порядків аналогічні показники інших прямих методів дослідження [133, 153, 154, 157].

В Україні в клінічній практиці вірусологічна діагностика ГКІ понині не використовується, що утруднює вивчення особливостей клініки цих захворювань, їх розповсюдження.

Етіотропну терапію ГКІ вірусної етіології також дотепер не розроблено. Лікування таких хворих зводиться тільки до дії на патогенетичні ланки хвороби, і лише в працях окремих дослідників доведено ефективність лікування хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної природи препаратами рекомбінантних альфа-2-інтерферонів, арбідолом, анафероном, циклофероном. Отримані результати свідчили про наявність лікувальної ефективності цих противірусних препаратів [41, 45, 57, 58, 94, 121, 123, 147, 170].

Проте зазначені алгоритми лікування дорого коштують, а у ряді випадків така терапія супроводжувалася різного роду ускладненнями.

Останніми роками в літературі з'являється все більше досліджень, присвячених вивченню терапевтичної ефективності препаратів, які мають інтерфероногенні властивості. Одним із таких препаратів є аміксин ІС, який широко застосовується при ГРВІ, гепатитах вірусної етіології [3, 6, 48, 62, 63, 120, 137, 140, 141, 172]. Праць, присвячених ефективності аміксину ІС при ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології, у доступній нам літературі виявити не вдалося.

Все викладене вище і було передумовою до вивчення особливостей клініки ГКІ, спричинених різними ентеротропними вірусами і їх комбінацією з бактеріальною флорою, а також до удосконалення їх терапії.

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

Дисертацію виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Одеського державного медичного університету, вона є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб «Вплив стимуляторів інтерферогенезу, імуномодуляторів і еубіотиків на перебіг і кінець гострих і хронічних вірусних інфекцій і стан біоценозу кишечника» (№ державної реєстрації – 0103U007958).

Мета дослідження. Вивчити особливості клінічного перебігу ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології, удосконалити методи їх діагностики і лікування.

Завдання дослідження:

1. Виявити частку і сезонність виникнення різних вірусних і вірусно-бактеріальних кишкових інфекцій, зокрема спричинених ротавірусами, норовірусами, аденовірусами тощо, серед госпіталізованих дорослих пацієнтів.
2. Вивчити клінічні особливості перебігу ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології.
3. Дослідити стан інтерферогенезу за рівнем сироваткового інтерферону у пацієнтів з вірусною і вірусно-бактеріальною ГКІ в динаміці хвороби і залежно від методів терапії.
4. Оцінити ефективність схем лікування хворих на вірусні й вірусно-бактеріальні ГКІ при включенні до комплексної терапії аміксину ІС.
5. Розробити алгоритм обстеження хворих на ГКІ з урахуванням сезонності й клінічної картини захворювання.

Об'єкт дослідження. Хворі на гострі кишкові інфекції вірусної і вірусно-бактеріальної етіології; здорові люди.

Предмет дослідження. Особливості клінічної картини різних вірусних і вірусно-бактеріальних ГКІ та їх етіологічна структура; рівень інтерферону в сироватці крові хворих.

Методи дослідження. Для визначення діагнозу ГКІ застосовано клінічні, бактеріологічні, імунологічні методи, метод ПЛР.

Наукова новизна одержаних результатів .

Вперше на підставі впровадження ПЛР-діагностики вірусних кишкових інфекцій в умовах спеціалізованого інфекційного стаціонару проведено розшифрування етіології гострих кишкових інфекцій, визначено частку ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології.

Удосконалено клінічну диференційну діагностику ГКІ ротавірусної, норовірусної, аденовірусної, астровірусної та вірусно-бактеріальної етіології з урахуванням групових відмінностей частоти різних симптомів.

Вперше встановлено зміни рівня сироваткового інтерферону у дорослих пацієнтів з ГКІ різної етіології і тяжкості хвороби та обґрунтовано доцільність застосування в лікуванні індуктора ендogenous інтерфероноутворення.

Вперше виявлено ефективність застосування в комплексній терапії індуктора інтерферону аміксину ІС у хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології; розроблено оптимальну схему його застосування, запропоновано алгоритм використання методу ПЛР при обстеженні хворих з урахуванням клінічної картини і сезонності захворювань.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено і впроваджено в практику основні клінічні тести для попередньої диференціальної діагностики вірусних і вірусно-бактеріальних ГКІ, за наявності яких доцільним є проведення вірусологічних досліджень, зокрема полімеразної ланцюгової реакції.

Розроблено і впроваджено метод лікування хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології з включенням до патогенетичної терапії аміксину ІС.

Розроблений метод дозволив значно скоротити тривалість хвороби як при ГКІ вірусної так і вірусно-бактеріальної етіології (в середньому на 1,5-2 доби).

Одержано патент України на корисну модель № 42635 «Спосіб лікування гострого гастроентериту вірусної етіології»

Особистий внесок здобувача.

Автором здійснено вибір напрямку, обсягу і матеріалів дослідження, сформульовано мету і завдання дослідження; самостійно проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз літератури за обраною проблемою. Дисертантом здійснено клінічні дослідження, збір матеріалу для дослідів; забезпечено впровадження в практику Одеської клінічної міської інфекційної лікарні методу ПЛР-дослідження випорожнень при вірусних діареях у дорослих; проведено клінічну діагностику вірусних гастроентеритів у пацієнтів міської клінічної інфекційної лікарні. Автор проводила систематичні консультації пацієнтів, призначала лікування обстеженим хворим, брала участь у проведенні лабораторних досліджень. Автором також самостійно виконано обробку результатів клінічних і лабораторних показників і проведено статистичний аналіз; обґрунтовано призначення аміксіну ІС як етіотропної терапії хворих з гострими гастроентеритами вірусної етіології і проаналізовано клініко-лабораторну ефективність пропонованого препарату; самостійно написано розділи дисертації, сформульовано висновки, практичні рекомендації, а результати наукових досліджень впроваджено в клінічну практику.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації викладено на УП з'їзді інфекціоністів України, ювілейній Російській науковій конференції з міжнародною участю, присвяченій 175-річчю з дня народження С.П.Боткіна (Санкт-Петербург, 2007), на конференціях молодих учених (листопад 2007, м. Одеса; квітень 2008, м. Одеса), на Одеському обласному науковому товаристві інфекціоністів.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 15 праць, у тому числі 5 – в журналах, затверджених ВАК, 4 – в зарубіжних виданнях, в матеріалах конференцій.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність відділень кишкових інфекцій міської клінічної інфекційної лікарні м. Одеси, в навчальний процес Одеського державного медичного університету.

Обсяг і структура роботи. Дисертацію викладено на 142 сторінках. Складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Роботу ілюстровано 30 таблицями, 5 малюнками.

Показчик літератури містить 249 джерел кирилицею та латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, КЛІНІКУ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГКІ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

1.1. Етіологія і епідеміологія гострих кишкових інфекцій

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) стійко посідають одне з провідних місць серед усіх інфекційних захворювань, характеризуються широкою розповсюдженістю, високою частотою розвитку тяжких форм і ускладнень, ризиком формування хронічних гастроентерологічних захворювань, а також виникненням у частини хворих станів, що мають безпосередню загрозу для життя [22, 74, 164, 188].

Найбільш високий рівень захворюваності й смертності від ГКІ реєструється в країнах, що розвиваються, проте епідеміологічні дослідження останніх років свідчать, що і в індустріально розвинених країнах проблема ГКІ також є досить гострою [42, 113, 114, 140, 148]. За даними американських дослідників, щороку в США госпіталізуються в стаціонари з діагнозом ГКІ близько 450 тис. дорослих і 160 тис. дітей, у Великобританії – близько 20% населення [32, 115]. Етіологічним чинником ГКІ можуть бути різні мікроорганізми, зокрема бактерії, віруси і паразити [101, 128, 211]. Прогрес у галузі лабораторних методів діагностики дозволив істотно розширити наші уявлення про етіологічні чинники хвороби [115]. Результати сучасних епідеміологічних досліджень показують, що в різних країнах етіологічна структура кишкових інфекцій може істотно різнитися [200]. У країнах, що розвиваються, домінують захворювання бактеріальної етіології [202, 209], а в економічно розвинених країнах на вірусну етіологію ГКІ припадає 75-80% від усіх верифікованих випадків [43, 78, 164, 205, 248].

Група вірусів, етіологічну роль яких у виникненні ГКІ у людини доведено, є невеликою. До них належать ротавіруси, астровіруси, кишкові аденовіруси, норо- і саповіруси з родини *Caliciviridae* [43, 179, 231, 235].

Ротавірусна інфекція, зокрема, є провідною причиною захворюваності й госпіталізації дітей в економічно розвинених країнах [53, 213, 222]. За даними ВООЗ, у 20-40% випадків тяжкі діареї спричинюються ротавірусами [30]. У Європі щороку близько 25 млн. дітей звертаються по допомогу у зв'язку з ротавірусною інфекцією, із них 2 млн. госпіталізуються, майже 200 осіб помирають через цю патологію [116, 213, 218, 222, 237].

У Росії тільки 12% гострих гастроентероколітів спричиняються бактеріями, в 28% випадках етіологія захворювання залишається нерозшифрованою, а 60% діарейних захворювань зумовлене вірусами. Серед них у 80% випадків причиною хвороби є ротавіруси, 15% – астровіруси, каліцивіруси, аденовіруси, а в 5% випадків – асоціація вірусів [67, 181].

В Україні етіологічне підтвердження знаходить здебільш ротавірусний гастроентерит [49, 77, 124]. За даними Центральної СЕС МОЗ України, впродовж 1994-2004 рр. у країні офіційно зареєстровано 61 спалах гострих кишкових вірусних інфекцій, пов'язаних із водним чинником передачі збудника. Постраждали 8083 людини, з них майже 50% – діти. За даними вірусологічних досліджень, ротавіруси було виявлено у 3353 хворих, що становило 40,5% від усіх хворих [49, 77].

За даними МОЗ України, під час спалаху ротавірусної інфекції в Одеській області в період 2001-2002 рр. захворіли 3143 людини [49, 70].

Загальновідомо, що найуразливішим контингентом при вірусних кишкових інфекціях є діти раннього віку [213, 230]. Проте останніми роками стало очевидним, що вірусні гастроентерити є не тільки педіатричною проблемою [164, 210, 235, 245]. За даними окремих авторів, частка ротавірусних гастроентеритів серед усіх ГКІ у дорослих коливається в межах від 3 до 40 % [201]. Частка астровірусних гастроентеритів має місце у 2-8% госпіталізованих хворих [212, 236]. Каліцивіруси стають причиною 2/3 усіх небактеріальних гастроентеритів у дітей старших за 4 роки й у дорослих [38, 115, 203]. Норовіруси, що належать до родини каліцивірусів, широко розповсюджені в світі. У розвинених країнах вони спричиняють близько 30%

вірусних діарей і вирізняються високою контагіозністю [178]. Причому, як доводять дослідження останніх років, вони є причиною не тільки групових, але й спорадичних випадків захворювання [38, 92, 115, 212].

Згідно з існуючими відомостями, гастроентерити (ГЕ) можуть спричиняти кишкові аденовіруси, що належать до серотипів 40 і 41. Вони визначаються у 7-17% хворих на діарейний синдром [38, 115]. Як правило, саме вони стають причиною захворювання у дітей молодшого віку [38, 115, 214]. Розповсюдженість аденовірусних гастроентеритів у дорослих потребує додаткового вивчення, хоча цілком імовірно, що під час контакту з хворими дітьми дорослі інфікуються і переносять легкі форми хвороби [115]. Разом із тим, незважаючи на доведене значення вірусів у структурі ГКІ, в нашій країні дотепер на достатньому рівні не проводилася робота щодо вивчення цих кишкових інфекцій у дорослих.

Основний механізм передачі інфекції при вірусних ГКІ – фекально-оральний, що здійснюється за участю різних чинників.

Зараження можливе в разі споживання інфікованих продуктів харчування і води, оскільки віруси здатні тривало зберігатися в річковій, ґрунтовій і водопровідній воді. За наявності спорадичної захворюваності розповсюдження вірусів здійснюється контактно-побутовим шляхом [16, 50].

Упродовж останнього десятиліття ряд авторів дійшли висновку, що ротавірус може розповсюджуватися повітряно-краплинним шляхом [23, 35, 151]. У 56,2% хворих на ротавірусну інфекцію у носоглоткових змивах наявна вірусна РНК. Виявлена можливість реплікації вірусу в клітинах слизової оболонки носоглотки може пояснювати зростання захворюваності на ротавірусну інфекцію у зимово-весняний період [115, 135, 148, 151, 239].

Оптимальні умови для розмноження ротавірусів – верхні відділи тонкої кишки [237]. Розвиток вірусу в ентероцитах відбувається інтенсивно, супроводжуючись загибеллю і відторгненням епітеліоцитів [211]. На місце загиблих клітин переміщається неінфікований кубічний епітелій з низькою спроможністю синтезувати травні ферменти, що виявляється зниженням рівня

дисахаридів і призводить до вторинної дисахаридної недостатності. Накопичення в просвіті кишечника нерозщеплених дисахаридів тягне за собою підвищення осмотичного тиску, посилення перистальтики. Рідина й електроліти великою кількістю надходять із тканин в просвіт кишечника, і розвивається осмотична діарея, яка може призвести до того або іншого ступеня обезводнення [12, 53, 97, 101, 119].

Цей процес посилюється запальними явищами, обумовленими ротавірусною інфекцією [224]. Вірус впливає на нервову систему кишечника, що теж стимулює підвищену секрецію кишечником води й електролітів [128].

Чим довше перебігає захворювання, тим більш велика зона ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), аж до залучення в процес товстої кишки і можливості генералізації інфекції з розвитком дифузного ендотеліїту й ураження оточуючих тканин [28, 128]. У результаті вірусної дії не тільки порушуються процеси перетравлювання і всмоктування, але й знижується імунорезистентність організму [128].

Маловивченим питанням у патогенезі ротавірусної інфекції (РВІ) є взаємодія ротавірусів зі збудниками бактеріальних інфекцій шлунково-кишкового тракту. Вірусна інфекція сприяє виникненню на ентероцитах нових рецепторів для взаємодії епітеліальних клітин з бактеріями. Це створює умови для порушення мікробіоценозу кишечника, активації умовно-патогенної мікрофлори і розвитку відповідного бактеріального процесу [17, 81, 84, 136, 148].

Норовіруси належать до родини каліцивірусів і відповідають не тільки за групі, але й спорадичні випадки [38, 115, 238]. Основний механізм передачі збудника – фекально-оральний, який реалізується водним і харчовим шляхами. Висока контагіозність вірусів цього виду пояснюється тим, що інфікування може відбуватися контактним і аерогенним шляхами [115]. Патогенез норовірусної інфекції схожий з патогенезом ротавірусного гастроентериту. Розвиток діарейного синдрому обумовлений, перш за все,

вторинною дисахаридною недостатністю внаслідок ураження вірусами проксимальних відділів тонкої кишки. Затримка евакуації шлункового вмісту пов'язана з порушенням моторної функції шлунка [115].

При аденовірусних ГЕ етіологічний чинник – це так звані ентеральні аденовіруси серотипів 40 і 41, а основний шлях передачі – контактний [38, 115].

Порушення, що відбуваються в організмі хворого так званими ентеральними аденовірусами, призводять до атрофії ворсинок і компенсаційної гіперплазії крипт із подальшим погіршенням абсорбції і втратою рідини [38].

Вивчення вірусних ГЕ, спричинених астровірусами, стало можливим тільки останніми роками завдяки розробці сучасних методів діагностики, оскільки на нинішньому етапі розвитку науки астровіруси неможливо культивувати в клітинних культурах і виділити у лабораторних тварин [115]. На сьогоднішній час визначено повнорозмірні геноми астровірусів серотипів 1,2,8, які можуть спричиняти захворювання у людини, але популяційний моніторинг проводився тільки у дітей [38, 115, 164, 208].

У дорослих захворювання частіше не розшифровується, хоча останніми роками все частіше стали звертати увагу на зростаюче значення астровірусів у розвитку водянистої діареї у осіб з імунодефіцитами, включаючи ВІЛ-інфекцію [115].

1.2. Клінічні особливості ГКІ вірусної етіології

Клінічні прояви при ВГЕ, що описуються в літературі, не дають можливості для їх диференціальної діагностики. У вітчизняній літературі існують лише одиничні дані, що відображають клінічні особливості ГКІ різної вірусної етіології у дорослих. Тому, вивчення специфічних клінічних проявів, характерних для тієї або іншої вірусної ГКІ, дозволить визначити диференціально-діагностичні клінічні критерії, за допомогою яких можна

буде визначити діагноз на ранніх термінах захворювання і своєчасно призначити адекватну терапію.

У перебігу ротавірусної інфекції виділяють інкубаційний період (1-5 діб), гострий (3-7 діб) і період реконвалесценції (4-5 діб) [28, 35, 163].

Ротавірусна інфекція характеризується сталістю клінічних проявів у всіх вікових категоріях хворих. Переважають гастроентеритичні й ентеритичні форми хвороби [96, 115, 159]. Гастритичний варіант перебігу теж можливий і реєструється в 1-10% випадків, частіше у дорослих [28]. Захворювання, як правило, починається гостро – з підвищення температури, блювоти і проносу. У 10-15% випадків відмічається продромальний період у вигляді головного болю, ознобу, закладеності носа, першіння в горлі, загальної слабості, легкого кашлю, бурчання і неприємних відчуттів у животі [28, 37, 67, 124, 125].

У період розвинутих клінічних проявів провідними синдромами є гастроентерит і інтоксикація.

Синдром гастроентериту характеризується розвитком водянистої рясної діареї, виникненням бурчання і болів в епігастрії і припупковій ділянці, а також наявністю нудоти і блювоти [115, 163, 249, 177].

Кратність дефекації у дорослих при ротавірусній інфекції залежно від тяжкості перебігу захворювання описується в літературі неоднозначно. При легкому перебігу – від 2 до 10 разів на добу, при середньотяжкому і тяжкому – від 7 до 20 разів на добу [28, 37, 115, 163, 164].

Блювота звичайно передуює або виникає водночас із розвитком діареї. Кратність блювоти у хворих із середньотяжким перебігом інфекції не перевищує 3 разів на добу, вона є нетривалою і реєструється протягом 1-3 діб [37, 115, 163].

Частота виникнення болів у животі при ротавірусній діареї, за літературними даними, коливається у межах від 30 до 95% випадків. Зникнення болів до третьої доби від початку лікування спостерігалось більш як у половини хворих [28, 163].

Симптоми гастроентериту при ротавірусній інфекції не завжди корелюють із симптомами інтоксикації. У деяких хворих на фоні порівняно слабо виражених диспептичних проявів можуть мати місце виразні симптоми загальної інтоксикації, особливо слабкість [29, 85, 164, 183, 243].

Гарячка у дорослих хворих спостерігається рідше, ніж у дітей. У переважної більшості максимальне підвищення температури тіла не перевищувало 38 °С [164].

Нерідко у хворих разом із диспептичним синдромом спостерігаються симптоми ураження верхніх дихальних шляхів, як-то: першіння в горлі, нежить, кашель, гіперемія слизових оболонок м'якого піднебіння, піднебінних дужок, задньої стінки глотки, зернистість у основи язичка [28, 163].

Зневоднення того або іншого ступеня має місце у дорослих, хворих на ротавірусний гастроентерит, рідше, ніж у дітей (від 20 до 35% випадків).

Норовіруси (з родини *Caliciviridae*), згідно з останніми даними зарубіжних авторів, є найбільш частою причиною спалахів гастроентеритів у дорослих [201, 212, 216, 232, 238, 247].

Інкубаційний період короткий – 12-48 годин. Початок хвороби щонайгостріший, температура протягом 6-8 годин підвищується до високих значень, відмічаються озноб, ломота в тілі, міалгії, запаморочення, головний біль. Виникають нудота, блювота, часто багаторазова, що дало підставу для першої назви цієї хвороби «зимова блювотна хвороба» [74, 89].

При високій інтоксикації у пацієнтів виникають болі в животі й рідкі випорожнення, кратність яких протягом доби сягає 5-8, а іноді й більше разів [92]. Особливістю перебігу норовірусної інфекції є короткочасність клінічних проявів. У більшості випадків уже через 1-2 доби від початку захворювання відмічається купірування клінічних ознак хвороби. Стан хворих дуже швидко цілком відновлюється, хоча слід мати на увазі, що на піку клінічних проявів хвороби таких пацієнтів доцільно госпіталізувати, оскільки вони часто потребують дезінтоксикаційної і регідратаційної терапії.

Кишкові аденовіруси, на відміну від інших вірусних гастроентеритів, спричиняють більш тривале захворювання (від 5 до 14 днів), яке характеризується помірно вираженою інтоксикацією, невисокою, але тривалою температурою. Диспептичні прояви у вигляді блювоти і діареї виражені помірно, а болі в животі спостерігаються частіше, ніж при інших вірусних ГЕ, що пов'язане зі збільшенням мезентеріальних лімфовузлів. У ряді випадків у хворих водночас з ознаками ГЕ можуть виявлятися зміни з боку респіраторного тракту [37, 115].

Коронавіруси людини було виділено в самостійну родину 1968-го р. Два з них – респіраторний і ентеральний – спричиняють інфекційні захворювання у людей. Ентеральний коронавірус характеризується виразною ентеропатогенністю, особливо у дітей раннього віку і новонароджених. Описано некротичний ентероколіт у новонароджених в Україні, клінічними проявами якого були відмова від їжі, пневматоз, напруження м'язів передньої черевної стінки, кров у випорожненнях [37].

Вивчення ролі астровірусів у розвитку небактеріальних ГЕ почалося 1975-го р., коли їх уперше вдалося виявити у випорожненнях дітей з діарейним синдромом. За даними зарубіжних авторів, астровіруси можуть спричиняти як спорадичні випадки, так і спалахи ОГЕ [208, 226, 248].

Інкубаційний період астровірусних ГЕ становить 1-2 доби. Діарея різного ступеня виразності – найбільш частий симптом. Підвищення температури тіла частіше за все до субфебрильних цифр спостерігається, за даними літератури, у третини хворих [164].

У вітчизняній і зарубіжній літературі є дані про одночасне виявлення у випорожненнях хворих 2-х і більш збудників ГКІ [17, 21, 42, 127, 152, 158, 205, 225]. Можливими є вірусно-вірусні й вірусно-бактеріальні асоціації [76], з 2007-го р. виявлено зростання частоти сальмонельозно-ротавірусної мікст-інфекції [42]. Дикий Б.М. зі співавт. (2008 р.), Кірюшенкова В.В. зі співавт. (2008 р.) відмічають зростання відсотка умовно-патогенних збудників в етіологічній структурі гострих кишкових інфекцій у дорослих [56, 71]. При

зіставленні клінічних проявів моновірусних ГКІ з вірусно-вірусними гастроентеритами у дітей виявлено, що за наявності вірусно-вірусних ГКІ захворювання перебігає тяжче, з більшою виразністю інтоксикаційного й діарейного синдромів [17, 25, 39, 80, 110, 158, 205, 225]. Зумовлене це впливом вірусу на імунорезистентність організму, на процеси перетравлювання і всмоктування. Крім того, вірусна інфекція сприяє виникненню на ентероцитах нових рецепторів для взаємодії епітеліальних клітин із бактеріями, активізується умовно-патогенна флора і розвивається супровідний бактеріальний процес [178, 233, 234].

При вірусно-бактеріальних діареях частіше розвивається діарея інвазивного типу на фоні високої температури, яка нерідко сягає гіпертермічних значень і супроводжується вираженою інтоксикацією, яку посилюють бактеріальні токсини, а також продукти вторинного ендотоксикозу, що утворюються в організмі внаслідок токсинової агресії ззовні й здатні подовжувати й обтяжувати інтоксикацію [4, 8, 16, 34, 109, 110, 197].

Клінічних особливостей перебігу змішаних кишкових інфекцій у дорослих людей у доступній нам літературі ми не виявили.

1.3. Сучасні уявлення про інтерферогенез при ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології

Захист організму від вірусних інфекцій здійснюється взаємодією активного і пасивного, загального і місцевого імунітету в поєднанні з факторами неспецифічної резистентності. Один із найважливіших факторів неспецифічного захисту організму – система інтерферону. За своєю значущістю систему інтерферону можна порівняти з системою імунітету, а за своєю універсальністю вона перевершує останню [61, 150, 175, 187]. Будучи однією із ланок неспецифічного захисту організму, система інтерферону значно випереджає відповідь імунної системи [112, 175]. Захисна дія ІФН

виявляється вже в першу добу після інфікування, оскільки продукція інтерферону стимулюється інфекційним агентом [61, 126, 161, 195].

Система інтерферону включає у себе більш як 20 різновидів білків, об'єднаних у 3 основних класи – α , β і γ , а також клітини – їхні продуценти [126, 150, 195]. Клітини організму виділяють ІНФ I і II типів. До I типу належать інтерферон- α й інтерферон- β , до II типу – інтерферон- γ [126, 175].

Функції інтерферону різноманітні, а однією з найбільш важливих є антивірусна, яка здійснюється шляхом стимуляції вироблення антивірусних білків в інтактних клітинах, забезпечуючи в них розвиток так званого антивірусного стану [150, 195, 242].

Інтерферон також бере участь в антибактеріальному і протипухлинному захисті, має протизапальні, антипроліферативні, імуномодуючі властивості [61, 150, 175].

Завдяки індукції вироблення великої кількості противірусних білків, ІНФ I типу за противірусним ефектом значно перевершує (майже у 10 разів) ІНФ II типу [126, 175]. ІНФ I типу є одним із перших природних бар'єрів на шляху інфекції, причому α -інтерферон справляє системну дію, а β -інтерферон діє переважно місцево у разі вироблення його фібробластами [126, 175].

ІНФ- α стимулює фагоцитарну активність макрофагів (МФ) і нейтрофілів (НФ), активує продукцію в них вільних форм O_2 , підвищуючи тим самим цитотоксичність клітин, збільшує синтез у лейкоцитах інтерлейкіну-1 і фактора некрозу пухлини [61, 175].

Особливістю ІНФ- γ є широкий спектр його імуотропної дії. Він запускає каскад імунологічних реакцій, у результаті яких активується Т-клітинний імунітет, системи моноцитів/макрофагів, системи натуральних кілерів і нейтрофільних фагоцитів; регулює проліферації бета-лімфоцитів і впливає на синтез різних класів специфічних антитіл [61, 79, 126]. Крім того, в результаті експериментального вивчення відносно можливої участі цитокінів, які експресуються мукозальними клітинами, у взаємодії

ротавірусу й ентероцитів людини доведено, що γ -ІФН відіграє визначену роль у противірусному захисті при ротавірусній інфекції, збільшуючи стійкість клітин до проникнення в них вірусів за рахунок різних механізмів [150, 175, 204].

Підсумовуючи викладене вище, слід зазначити, що, як на думку багатьох авторів [61, 87, 126, 150, 175, 195], фонові концентрації сироваткового ІФН (як ІФН I типу, так і ІФН II типу) перешкоджають вірусній експансії. ІФН, синтезований клітинами у відповідь на проникнення вірусу, по-перше, стимулює продукцію антивірусних білків. По-друге, він сприяє лізису уражених вірусом клітин. По-третє, стимулює макрофаги, які забезпечують надходження до клітин чужорідних антигенів, що є необхідним для формування неспецифічної гуморальної відповіді. По-четверте, ІФН безпосередньо бере участь в активації Т-клітинної ланки імунітету.

Проте в загальній картині закономірностей стану інтерферогенезу при вірусних інфекціях можуть бути відхилення. У ряді випадків виявлено відсутність характерного підвищення рівня сироваткового ІФН і, як наслідок, відсутність противірусної активності лімфоцитів. На думку ряду авторів, інтерферогенні особливості вірусів не є абсолютними. Інфекції, за яких інтерферогенез є ефективним, частіше спричиняються РНК-вмісними вірусами [61, 175, 195].

ДНК-вмісні віруси мають більш низькі інтерферогенні властивості, що пов'язане з біологічними особливостями цих вірусів [61, 195].

Останніми роками виявлено, що синтез ІФН стимулюють не тільки віруси, але й бактерії [175]. Індукований бактеріями ендогенний інтерферон справляє протективну дію при бактеріальних інфекціях, реалізуючись через порушення життєдіяльності клітин. Захисна дія ІФН супроводжується прискореною елімінацією збудника, а також активацією макрофагів і НК-клітин (натуральних кілерів). Визначено, що ІФН можуть пригнічувати інвазивні функції мікробів, підвищують стійкість організму до токсинів бактеріальних клітин [87, 147, 150, 175]. Антитоксична дія ендогенного

індукованого інтерферону не пов'язана з прямою дією на токсин, а обумовлена впливом на стійкість до них клітин організму людини [61, 175].

Для оцінки стану системи ІФН використовують визначення вмісту ІФН у сироватці крові (сироватковий інтерферон), а дослідження ІФН у динаміці хвороби і на фоні лікування може слугувати об'єктивним критерієм ефективності здійснюваної терапії [64, 87, 88, 192, 194]. Саме зміна циркулюючого ІФН свідчить про гостру стадію захворювання, тоді як зміни в продукції лейкоцитами α - і γ -ІФН говорять про вроджену або набуту дефектність імунної системи [61].

Праць щодо вивчення інтерферогенезу у хворих на ГКІ різної вірусної і вірусно-бактеріальної етіології у дорослих людей у доступній нам літературі не виявлено, проте не викликає сумніву актуальність і необхідність проведення таких досліджень, оскільки знання про участь гуморальної ланки імунітету в протівірусному захисті є необхідними для оптимізації процесу лікування.

Багаторічний досвід клінічного застосування генно-інженерних та інших інтерферонів довів їхню ефективність при різних захворюваннях і водночас виявив серйозні недоліки. Крім високої вартості препаратів, у разі використання екзогенних ІФН можуть розвиватися такі побічні ефекти, як грипоподібний синдром, вегетативні розлади, пригнічення функції кісткового мозку, диспептичний синдром тощо, що різко обмежує їх застосування у хворих на ГКІ [64, 126, 150, 161].

Уникнути подібних небажаних ефектів вдається за допомогою уведення індукторів ІФ. При цьому не виникає побічних ефектів, властивих препаратам екзогенних ІФН [64, 99, 173, 189]. Рекомбінантні ІФН є препаратами ІФН-альфа, тоді як індуктори ендогенного ІФН індують утворення альфа-, бета- і гамма-інтерферонів, що розширює спектр протівірусного й імуномодулюючого ефектів [99, 166, 191].

Ендогенний ІФН не має антигенності, його синтез в організмі збалансований і піддається контрольному-регуляторним механізмам, що

забезпечують захист організму від перенасичення ІФН. Одноразове введення індуктора ІФН забезпечує відносно тривалу циркуляцію ендogenous ІФН в організмі людини [99, 126, 161]. Індуктори ІФН справляють такий же імуномодулюючий ефект, як і ІФН [64, 99, 162].

Препарати-інтерферогени поєднуються з різними медикаментозними засобами, традиційно вживаними в клініці, забезпечуючи при комбінованому використанні синергічний ефект [150, 161, 190, 191]. Таким чином, сукупність усіх цих властивостей дозволяє розглядати індуктори ІФН як нову групу вельми перспективних препаратів, що вирізняються універсально широким спектром етіотропної дії, яка сполучається з імунокоригувальним ефектом [64, 99, 126, 150].

1.4. Діагностика вірусних і бактеріальних ГКІ

Сьогодні діагностика вірусних гастроентеритів залишається на низькому рівні, тому зберігається високий відсоток нерозшифрованих ГКІ. Згідно з офіційною статистикою, етіологію ГКІ в Україні виявляють тільки у 25-35 % хворих. Тим часом у більшості зарубіжних публікацій наводяться дані про більш високу ефективність етіологічної верифікації гострих гастроентеритів [136, 239]. Незадовільний стан етіологічного розшифрування ГКІ в Україні пов'язаний з обмеженістю наявних можливостей для проведення лабораторної діагностики вірусних гастроентеритів і відсутністю відповідних вірусологічних лабораторій, обладнаних на сучасному рівні.

Відкриття вірусів відбулося завдяки впровадженню методу електронної мікроскопії. Саме цей метод тривалий час залишався основним, а в деяких випадках і єдиним способом верифікації діагнозу вірусного ГЕ [115, 129].

Сьогодні діагностика вірусних КІ ґрунтується на використанні 3 груп методів, що наводяться нижче.

1. Методи виявлення віріонів і вірусних антигенів – електронна мікроскопія, дифузна преципітація, латекс-аглотинація, імуноферментний аналіз, твердофазна реакція коагутинації, виділення вірусів у культурі клітин, реакція пасивної гемаглютинації, імунофлюоресценція, імуноелектрофорез, радіоімунний аналіз [32, 51, 52, 54] .

2. Методи виявлення вірусної РНК: а) електрофорез ротавірусної РНК у поліакриламідному гелі; б) метод точкової гібридизації; у) полімеразна ланцюгова реакція [52].

3. Методи виявлення специфічних антитіл – твердофазна реакція коагутинації для визначення специфічних до ротавірусу АТ, реакція пасивної гемаглютинації, реакція зв'язування комплементу, реакція нейтралізації [51, 54, 83, 171].

З діагностичною і дослідницькою метою досить широко застосовується метод прямої електронної мікроскопії (ПЕМ) у різних модифікаціях. Унікальність ПЕМ полягає у її здатності виявляти крім усіх груп ротавірусів й інші кишкові патогени: адено-, каліци-, астро-, коронавіруси, а також невідомі нині інфекційні агенти. Застосування ПЕМ виявило високу специфічність методу – 100%, але більш низьку чутливість – 84% [133, 182].

Розроблено різні методи для виявлення антигенів у зразках випорожнень: імуноферментний аналіз (ІФА), реакція латекс-аглотинації (РЛА), імунохроматографічні, які є ефективними для ротавірусу групи А, аденовірусу й астровірусу [39, 73, 92, 100, 148, 163]. Метод ІФА є високоспецифічним у визначенні ротавірусу групи А [51, 90, 91, 182]. Цей метод дозволяє проводити масові сероепідемічні обстеження населення, вивчати захисну роль антитіл різних класів у біологічних рідинах організму, а також здійснювати серологічну діагностику ротавірусної інфекції [52, 73, 100, 156].

На практиці лабораторне підтвердження найчастіше ґрунтується на виявленні вірусного антигену в копрофільтратах з допомогою РЛА, реакції

пасивної гемаглютинації (РПГА) та ІФА, причому РЛА є менш чутливим методом, ніж ІФА [92, 148].

Імунохроматографічний метод високочутливий, технічно швидкий і простий для виконання. У аденовірусів більшість цих методів дозволяють виявити загальний Аг групи, відповідний до кишкових серотипів 40 і 41.

Останніми роками було розроблено методи ІФА з моноклональними і поліклональними антитілами, їх застосовують як для стеження за епідпроцесом, так і для діагностики вірусних кишкових інфекцій в умовах стаціонару, але недоліком цього методу є його відносно низька чутливість. Наприклад, чутливість ІФА з моно- і поліклональними антитілами до ротавірусу дорівнює 10^7 - 10^8 вірусних частинок/мл, тоді як інфікувальна доза може бути набагато нижчою, ніж 10^4 вірусних частинок/мл. Крім того, специфічність цих тест-систем також обмежена і використовується переважно для діагностики розповсюдженої групи А ротавірусів [134, 135, 208].

Клітинне культивування вірусів для діагностики ГКІ є недоцільним, оскільки цей метод технічно тривалий для виконання, а деякі віруси (наприклад, рота-, корона- і каліцивіруси) важко або неможливо культивувати [249].

Серологічне дослідження сироватки крові має діагностичне значення, проте це інвазивний метод дослідження, що потребує парного дослідження крові з інтервалом 7 днів, до того ж чутливість цих методів становить, за даними різних авторів, від 70 до 90%. У осіб зі зниженою імунологічною реактивністю організму діагностичні можливості цього методу є досить низькими [7]. Для пацієнтів з ГКІ характерні, здебільш, короткі терміни госпіталізації (4-6 днів). За таких умов дослідження парних сироваток у РПГА, РА, РНГА є вкрай утрудненим. Тим же часом одноразове визначення титрів антитіл для встановлення діагнозу не є інформативним [7, 148].

Вимоги, що висуваються до методик лабораторної діагностики кожної групи інфекційних захворювань, значною мірою залежать від особливостей

їх епідеміології. Для гострих кишкових інфекцій такою особливістю є частий розвиток спалахів захворюваності, що потребує вживати екстрених діагностичних заходів.

Іншою особливістю перебігу цих захворювань є схожість їх клінічної симптоматики на початку захворювання, що потребує застосування широкого спектру діагностичних методів.

З огляду на описані вище причини, стає зрозумілою потреба впровадження більш сучасних діагностичних методів, які дозволяють з мінімальними трудовитратами і за короткі терміни виявляти необхідний спектр збудників [135].

Сьогодні найбільш перспективним підходом до прямого виявлення вірусів як у клінічному матеріалі, так і в об'єктах навколишнього середовища є метод ПЛР, який імітує природну реплікацію нуклеїнової кислоти *in vitro* [17, 115, 133, 135, 148, 153]. Ізольоване збільшення чисельності гена або його фрагмента йменують ампліфікацією, яка є одним із способів виживання мікроорганізмів. ПЛР дозволяє здійснювати таку ампліфікацію у пробірці за допомогою термостабільної ДНК-полімерази з 4 структурних елементів усякої ДНК (дезоксинуклеозидтрифосфатів і коротких олігонуклеотидних 20-30-членних запалів (праймерів)), комплементарних 3'-кінцевим послідовностям антипаралельних ланцюгів ДНК-гена. Повторюючи 3 стадії 30-35 разів, упродовж 2-3 годин удається одержати мільйони копій специфічної ділянки ДНК вірусу або бактерії [154, 157]. Цей метод має безперечні переваги над іншими методами: висока чутливість і специфічність, швидкість отримання результату, придатність для ПЛР будь-якого біологічного матеріалу у мінімальній кількості без спеціального виділення чистої культури збудника, простота і можливість автоматизації, можливість визначення числа копій збудника в пробі, виключення можливості інфікування персоналу в процесі проведення ПЛР, оскільки матеріал дезінфікується лізисом і високою температурою [133, 135, 155].

Для діагностики ГКІ бактеріальної етіології необхідно проводити бактеріологічне обстеження, яке і сьогодні є найбільш достовірним і випробовуваним методом [7,8]. Здійснювати бактеріологічне обстеження потрібно до призначення антибактеріальної терапії, оскільки навіть одноразовий прийом антибіотика знижує вірогідність висіву збудника [33]. Залежно від клінічних проявів захворювання досліджують випорожнення хворого, блювотні маси, промивні води, жовч, сечу, кров [7, 33].

Крім цього застосовують імунологічні (РА, РНГА, РПГА, РТГА, РСК, ІФА) і генетичні (ПЛР-діагностика) методи. Серологічні реакції завжди оцінюють у динаміці. У разі тяжкого перебігу і наявності мікст-патології вони можуть бути негативними [4, 33].

На особливу увагу заслуговує полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – метод, який дозволяє знайти в досліджуваному матеріалі ділянку генетичної інформації не тільки вірусів, але й бактерій і багаторазово розмножити її. ПЛР за своєю чутливістю і специфічністю набагато переважає ІФА, а поєднання ІФА з ПЛР, що йменується імуно-ПЛР, дозволяє перевищити за чутливістю ІФА більш як у 100 тис. разів [7].

Разом із цим, ПЛР-діагностику вирізняє універсальність, що полегшує виявлення найширшого спектру збудників [74]. Можливість прямого детектування поодиноких копій вірусів і бактерій є реальністю і цілком доступна для багатьох клінік. Вищезазначене зумовлює необхідність широкого впровадження методу ПЛР у клінічну практику.

1.5. Методи терапії ГКІ на сучасному етапі

Показання до госпіталізації визначаються епідеміологічними вимогами і клінічним перебігом хвороби. Госпіталізуються діти і дорослі з закритих установ (школи-інтернати, дитячі будинки, санаторії), а також такі, що не мають умов для лікування вдома [7, 34]. Лікування ГКІ є комплексним і включає дієтотерапію, патогенетичну терапію (дезінтоксикаційну і

регідратаційну), етіотропне лікування, спрямоване на інактивацію збудника інфекції, а також корекцію порушень нормальної мікрофлори кишечника біопрепаратами для запобігання розвитку дисбактеріозу [5, 34, 41, 101, 199].

Для корекції порушень водно-електролітного балансу вдаються до регідратаційної терапії [82], яку проводять двома способами – внутрішньовенним і оральним. Методи й обсяг регідратаційної терапії визначаються ступенем збезводнення. При збезводненні 1-го ступеня застосовується оральна регідратація шляхом уведення вуглеводно-електролітних розчинів всередину (регідрон, гастроліт, розчин Ковенберга). Останніми роками використовують розчини другого покоління, що містять окрім солей також амінокислоти, дипептиди, мальтодекстрин, злаки (замість глюкози). Дотримання всіх принципів оральної регідратації дозволяє уникнути проведення інфузійної терапії [7, 32, 42, 98, 101, 115, 176].

Внутрішньовенна регідратація здійснюється ізотонічними полііонними кристалоїдними розчинами – трисоль, хлосоль, ацесоль – у хворих з ексикозом II-III ступеня [31, 32, 196, 199].

Дієта під час гострого періоду захворювання на ГКІ має бути механічно і хімічно щадною, з виключенням продуктів, що посилюють перистальтику, бродіння і гниття в кишечнику. Враховуючи порушення активності ряду травних ферментів у хворих з вірусними ГЕ, зокрема лактази, рекомендується виключити з раціону в цей період захворювання молоко, молочні продукти, обмежити вживання їжі, багатой на вуглеводи [10, 42, 115, 143].

Застосування ферментних препаратів із замісною метою у комплексному лікуванні є патогенетично обґрунтованим [41, 124, 143]. Використовуються ферменти з лактазною активністю або поліферментні препарати з підвищеною амілолітичною активністю: ораза, панзинорм, пангрол-400, а за наявності виразних явищ метеоризму – препарати на основі панкреатину з піногасниками (ензимтал, панкреофлат) [143]. Призначення

протеолітичних ферментів при осмотичній (вірусній) діарейі є протипоказаним, оскільки може стимулювати репродукцію ротавірусів, посилити діарейний синдром і тяжкість захворювання. Крім того, протипоказано застосовувати поліферментні препарати на основі панкреатину з компонентами бичачої жовчі (фестал, дигестал), оскільки вони стимулюють моторику кишечника і жовчного міхура, збільшують осмотичний тиск хімусу, призводять до ушкодження слизової оболонки, сприяють посиленню осмотичного або секреторного типу діарейі [41, 143, 164].

Обґрунтованою є терапія адсорбуючими або в'язучими препаратами (смекта, поліфепан, ентеросгель, фільтрум), які сприяють оформленню калу і посиленню кратності випорожнень, справляють дезінтоксикаційну і, певною мірою, етіотропну дію при секреторних і осмотичних діареях [41, 217].

Сорбенти зв'язують і виводять із ШКТ мікроорганізми, токсини, антигени, а також продукти їхнього метаболізму, тому їх призначають з першого дня захворювання на вірусні ГЕ [7, 28, 69, 144, 184, 188].

Для симптоматичної терапії використовують регулятори моторики. У світовій практиці найчастіше застосовують препарати, що зв'язуються з опіюїдними (опіатними) рецепторами [211]. З антагоністів опіюїдних рецепторів найбільш використовуваним є лоперамід [196, 221].

Як етіотропна терапія при ВГЕ застосовуються бактерійні біологічні препарати (лакто-, біфідобактерин, лінекс). З одного боку, позитивний ефект від вживання цих препаратів пов'язаний із витісненням патогенної флори з кишечника хворих, з другого боку, це пов'язане із замісною дією бактеріальної лактази, що міститься в лактобактеріях [5, 16, 24, 69, 86, 144, 202]. При ротавірусній інфекції деякі пробіотики здатні перешкоджати адгезії ротавірусу за рахунок зміни ступеня глікозилування рецептора на епітеліальних клітинах з використанням розчинного фактора, що виділяється пробіотиками [43, 44]. Проте останніми роками з'явилися повідомлення, що пробіотики, які містять лактобактерії, спричиняли бактеріємію у хворих з

виразним імунодефіцитним станом. Зазначеним пацієнтам потребувалася антибіотикотерапія (імпіпенем, кліндаміцин), і при цьому смертність від сепсису, спричиненого лактобактеріями, становила 39% випадків [83, 241].

Ефективним лікарським засобом для купірування гострого діарейного синдрому є ентерол [8, 77, 83, 136].

З огляду на те, що ряд рослинних препаратів виявляють антиоксидантні, імуномодулюючі, протизапальні, антибактеріальні властивості, останніми роками з'явилися повідомлення про ефективне застосування при ГКІ препаратів «Ренорм», «Світанок», «Джерело», «Ерикан» [20, 130, 132].

Як показує аналіз літературних даних, труднощі диференціальної діагностики ГКІ вірусної і бактеріальної етіології, особливо на початку захворювання, нерідко призводять до нераціонального призначення антибактеріальних препаратів і при вірусних діареях [20, 42, 179].

Останніми роками збільшилася кількість ентеробактерій, резистентних до антибактеріальних препаратів [5, 26, 31, 193], зберігається на високому рівні частота виникнення алергічних реакцій у хворих через призначення їм антибактеріальних препаратів [37, 41]. Застосування хіміопрепаратів і антибіотиків призводить до пригнічення імунної системи і часто є причиною набагато більших змін гомеостазу, ніж сама хвороба [20, 41, 71, 113, 114].

З огляду на те, що супутником ГКІ вже в перші дні захворювання є дисбактеріоз кишечника, найбільш агресивно впливає на мікробіоценоз людини антибактеріальна терапія при гострих кишкових інфекціях [5, 14, 70, 71]. У зв'язку з цим стає зрозумілим, що етіотропна терапія хворих на ГКІ в більшості випадків не тільки є неефективною, але й протипоказана, оскільки затягується гострий період захворювання, головним чином через затримку нормалізації частоти і характеру випорожнень за рахунок прогресування дисбіотичних змін у мікрофлорі кишечника, а також імуносупресивної дії антибактеріальних препаратів на клітинну ланку імунітету, що уповільнює

терміни елімінації збудників ГКІ з організму і клінічне одужання пацієнтів [26, 71, 81, 84, 148].

Відомо, що тяжкість і тривалість перебігу хвороби вірусної етіології залежить від стану імунної системи людини й інтерфероногенезу. Інтерферону, індукованого вірусом, часто виявляється недостатньо для запобігання розвитку або полегшенню перебігу захворювання [60, 62, 66], тому вірусні ГКІ перебігають на фоні дефіциту одного або декількох ланок імунітету [46, 76, 207]. Це стало підставою для застосування в комплексній терапії протівірусних та імуномодуючих препаратів [46, 59, 76, 207].

У ряді досліджень наголошується, що вже в початковому періоді захворювання, зокрема на ротавірусну інфекцію, виявляється дефіцит (до II-III ступеня виразності) наявності Т-лімфоцитів, Т-хелперів, вмісту IgA і фагоцитарного показника. Відомо, що результати застосування рекомбінантних альфа-2-інтерферонів для лікування хворих на ротавірусну і ротавірусно-бактеріальну інфекції відрізнялися від таких у групах порівняння, а саме: істотно скорочувалася тривалість гострого періоду, підвищувалася вірусологічна санація у 1,5-2 рази, мала місце нормалізація порушеного мікробіоценозу [131].

Як показує аналіз літературних даних, при ГКІ бактеріальної етіології з успіхом застосовуються препарати альфа-2-інтерферону [59, 121], а останніми роками для лікування хворих із затяжними формами ГКІ, спричиненими грам-негативними мікроорганізмами, рекомендується використовувати реаферон [147].

У праці Н.Я. Співака зі співавт. (1988) висвітлено питання щодо ефективності природного лейкоцитарного α -ІФН для лікування сальмонельозу у дорослих. Внутрішньом'язове уведення ІФН, як зазначають автори, забезпечувало одужання пацієнтів без виникнення у них ускладнень і бактеріоносійства [174].

Дослідження Н.Д.Ющука зі співавт. свідчать про ефективність рекомбінантного α -2-ІФН (реаферону), що вводиться парентерально в

комплексі з антиоксидантами, при лікуванні затяжного сальмонельозу у дорослих [197].

С.А.Крамарев зі співавт. (1991) застосовували в комплексному лікуванні дітей, хворих на бактеріальні ГКІ, низькі дози природного ІФН, що вводили у вигляді мікроклізм. Одержані авторами дані свідчили про скорочення терміну тривалості основних симптомів захворювання [86].

У праці Мескіної Е.Р. (1996) показано, що включення ентально і ректально введеного рекомбінантного α -2-ІФН до комплексної терапії дітей раннього віку, хворих на тяжкі й середньотяжкі форми кишкових інфекцій вірусної, вірусно-бактеріальної і бактеріальної природи, скорочує терміни клінічного одужання, сприяє вірусологічній і бактеріальній санації організму від збудників, підвищуючи на 20-25% ефективність лікування [121, 122, 123].

У дослідженнях В.А.Новокшенова, Л.В.Феклісової зі співавт. доведено високу ефективність лікування дітей з ротавірусною інфекцією препаратами α -2-ІФН (КІП-ферон, реальдирон, ентальферон), а також наведено порівняльний аналіз результатів лікування дітей з вірусно-бактеріальними кишковими інфекціями. Так, у групі хворих, яким проводили антибактеріальну терапію, ефективність останньої до початку 5-ї доби становила 73,1%, а вірусологічна санація настала в 46,1% випадків, тимчасом як у групі хворих, яким вводили α -2-ІФН, клінічне одужання мало місце у 88,9%, а вірусологічна санація – у 65,6% випадків [147, 185, 186].

С.С.Афанасьєв зі співавт. (2003) повідомили про ефективність застосування рекомбінантного людського альфа-2-інтерферону – реаферону – у вигляді ректальних клізм при ротавірусній інфекції, дизентерії і сальмонельозі [11].

О.П.Мощич (2005), вивчаючи ефективність лаферону при гострих кишкових інфекціях у дітей, показав, що лаферон позитивно впливає на інтерферогенез і сприяє більш швидкому одужанню дітей з ГКІ як вірусної, так і бактеріальної природи [131].

Проте при використанні екзогенних ІФН нерідко спостерігалися побічні ефекти: грипоподібний синдром, вегетативні порушення, диспептичний синдром, що, безумовно, погіршувало самопочуття хворих на ГКІ [64, 126, 161].

Уникнути подібних небажаних ефектів можна за допомогою індукторів ІФН.

Як показали дослідження останніх років [12, 47, 55, 99, 162], для індукторів ІФН характерним є широкий спектр протівірусної і антибактеріальної активності. Вони активують синтез ендогенних інтерферонів у різних органах і тканинах (крові, кишечнику, лімфоїдних органах тощо), що мають певні переваги над препаратами екзогенного ІФН, а саме:

- 1) при введенні в організм препаратів-інтерфероногенів виробляється ІФН, який не має антигенності;
- 2) не виникає побічних ефектів, властивих для препаратів екзогенного ІФН;
- 3) синтез індукованого ІФН збалансований і піддається контрольно-регуляторним механізмам, що забезпечують захист організму від перенасичення ІФН;
- 4) одноразове введення індуктора ІФН забезпечує відносно тривалу циркуляцію ендогенного ІФН;
- 5) препарати-інтерфероногени поєднуються з різними медикаментозними засобами, традиційно вживаними в клініці, забезпечуючи при комбінованому використанні синергічний ефект [64, 65, 72, 150].

У доступній нам літературі ми знайшли лише поодинокі відомості про застосування індукторів ІФН у лікуванні хворих на ГКІ.

Ефективність циклоферону при ГКІ як вірусної, так і бактеріальної етіології досліджували Сергєєва (2000), О.Тихомирова (2004), А.І. Грекова, І.І. Смолянкін зі співавт. (2006), О.В. Бухарін зі співавт. (2005). У результаті

цих досліджень було одержано дані про клінічну ефективність застосування циклоферону у хворих на ГКІ [27, 45, 170, 178].

А.В. Гордєєць зі співавт. (2007) провели багатоцільове плацебоконтрольоване спостереження дітей, хворих на ротавірусну інфекцію, яким застосовували циклоферон. Було зазначено, що в результаті виділення ендogenous інтерферону, епітеліоцити в кишечнику стають резистентними до зараження і здатними до більш швидкого оновлення. Аналіз динаміки хвороби доводив, що додаткове включення циклоферону до комплексної терапії істотно покращує клініко-сануючий ефект базисної терапії [40, 94, 180].

В.Ф.Учайкін зі співавт. (2004) повідомили про застосування противірусного препарату арбідол у дітей з рота- й аденовірусною інфекціями. Додаткове призначення до базисної терапії препарату „Арбідол-Ленс” приводило до достовірного скорочення середньої тривалості симптомів інтоксикації і гастроентериту [180].

А.А.Новокшенов зі співавт. (2003) досліджували клінічну ефективність імуномодулятора „Гепон” у комплексній терапії дітей, хворих на ГКІ вірусної етіології. Результати досліджень переконливо показали, що середня тривалість гострого періоду захворювання скорочується в 2 рази [145, 146].

Ряд авторів (Е.А.Дондурей, Л.В.Осідан, Е.Г.Головачова та ін., 2006) у своїх дослідженнях довели ефективність дитячого анаферону в разі змішаних вірусних інфекцій з ураженням респіраторного і шлунково-кишкового трактів [57]. Ці ж автори наступного, 2007-го, року повідомили про ефективність арбідолу в комплексній терапії поєданого ураження респіраторного і шлунково-кишкового трактів у дітей [58].

Останніми роками увагу лікарів привертає пероральний індуктор ендogenous ІФН аміксин ІС у зв'язку з його клінічним потенціалом, обумовленим широким спектром противірусної активності й інтерфероніндукованими властивостями [57, 88].

Аміксин ІС – аналог тилорону, його синтезовано у фізико-хімічному інституті АН України ім. Богатського 1975-го р. А І.П.Чижов зі співавт. (1990) при доклінічному вивченні аміксину ІС виявили низьку токсичність останнього в експериментах на тваринах, у тому числі й на мавпах, у разі багаторазового застосування добових доз протягом 10 днів. У медичну практику препарат уведено 1997-го року. [9, 104, 194]. Крім протівірусного і інтерфероніндукуючого впливу, аміксин ІС має імуномодулюючу, протипухлинну, протизапальну, антимікробну, ферментативну дії [3, 10, 13, 95, 104, 105, 107]. Препарат випускається в таблетованому вигляді. Всмоктуваність хороша, біодоступність – до 90%.

Аміксин ІС стимулює виникнення в організмі α -, β - і γ -інтерферонів [13, 103, 142, 166], спричиняє ранню й істотну індукцію ІФН у захисних концентраціях. Його інтерфероніндукуюча дія у 5 разів більша за імуномодулюючу [99]. Тривалість прийому не повинна перевищувати 2 діб, оскільки через 48 годин розвивається стан гіпореактивності, коли клітини неспроможні утворювати ІФН у відповідь на подальшу стимуляцію [126, 166]. При пероральному прийомі аміксину ІС підвищення рівня сироваткового ІФН починається через 4 години. Пік накопичення відмічається через 12-18 годин і зберігається впродовж 48 годин [9, 126, 194]. Максимальні рівні ІФН зареєстровано в кишечнику і печінці [9, 102, 126]. Імуномодулюючий ефект аміксину ІС виявляється стимуляцією стовбурових клітин кісткового мозку, фагоцитарною активністю макрофагів і нейтрофілів, посиленням антитілоутворення і відновленням співвідношення Т-супресорів/Т-хелперів, а також збільшенням активності Т-кілерів [9, 166].

Встановлено, що до дії аміксину ІС чутливі як РНК-, так і ДНК-вмісні віруси [96]. Клінічною практикою доведено ефективність аміксину ІС у лікуванні багатьох хвороб як вірусної, так і бактеріальної етіології [1, 62, 63, 68, 161, 162]. При оцінюванні ефективності аміксину ІС у комплексній терапії хворих на ВГА, ГВГВ відмічено позитивну динаміку клініко-лабораторних показників у хворих, що приймали аміксин ІС, порівняно з

такими в осіб, яким проводили симптоматичне лікування [2, 102, 137, 138, 140, 141].

Клінічне вивчення ефективності аміксину ІС у лікуванні хворих на ГРВІ показало швидке зникнення слабості, відновлення апетиту, скорочення тривалості періоду гарячки і катаральних проявів [48, 138]. Здатність аміксину ІС проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр обумовила застосування цього препарату у хворих з вірусними ураженнями нервової системи [111, 139]. Висока інтерфероніндукуюча здатність аміксину ІС дозволила використовувати його в терапії такого важкого захворювання, як неспецифічний виразковий коліт. При аналізі клінічних ознак після проведеного лікування було відмічено, що при використанні аміксину ІС у комплексній терапії хворих на неспецифічний виразковий коліт у більш короткі терміни відбувалася нормалізація випорожнень, зникла домішка крові, купірувався больовий синдром [35, 108, 228].

Нагромаджений багаторічний клінічний досвід застосування аміксину ІС показав його хорошу сумісність з антибіотиками і засобами традиційної терапії вірусних і бактеріальних захворювань, а відсутність побічних ефектів дозволила застосовувати аміксин ІС з профілактичною метою [159, 160, 165, 167, 168].

Таким чином, враховуючи наявність у аміксину ІС протівірусної і антимікробної дій, імуномодулюючої активності, здатності стимулювати фагоцитоз, а також нагромаджений позитивний досвід щодо застосування аміксину ІС для лікування ряду інфекційних захворювань, ми вперше дослідили його ефективність у хворих на ГКІ як вірусної, так і вірусно-бактеріальної етіології.

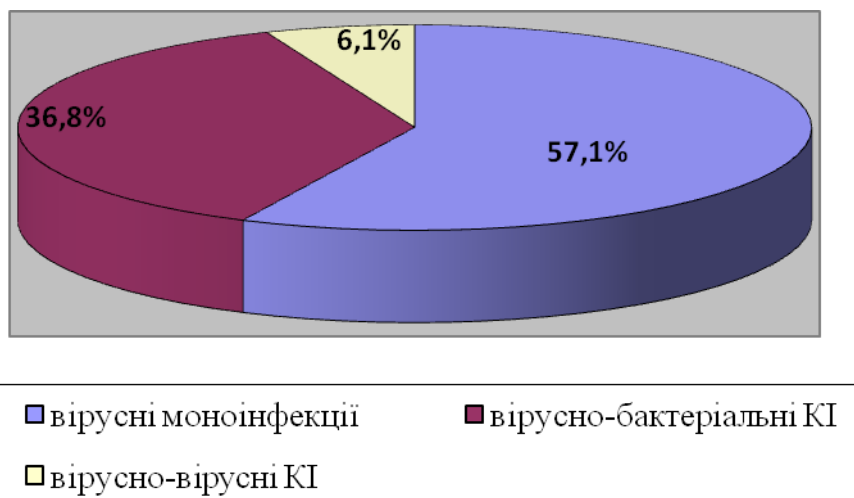
РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

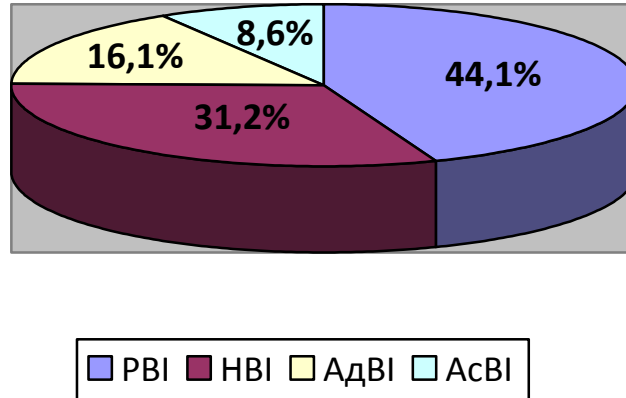
До дослідження було залучено хворих з ГКІ, які надійшли до стаціонару інфекційної клінічної лікарні м. Одеси протягом січня 2005-го – грудня 2006-го рр. Усього обстежено 300 хворих віком від 18 до 70 років. Вибір хворих для дослідження здійснювався методом випадкової вибірки. До групи порівняння за станом сироваткового інтерферону ввійшли 30 здорових осіб, в анамнезі яких упродовж місяця не було діареї і гарячки.

Серед 300 обстежених пацієнтів у 67 (22,3 %) осіб було діагностовано бактеріальну моноінфекцію. У 163 (54,3 %) хворих у зразках випорожнень було виявлено віруси діарейних захворювань. Саме цих хворих було залучено для проведення дослідження. Серед них у 93 осіб (57,1 %) було виявлено тільки один тип вірусу. Гастроентерити змішаної вірусної етіології було зареєстровано у 10 осіб (6,1 %). У 60 (36,8 %) пацієнтів виявлено вірусно-бактеріальну асоціацію (мал. 2.1.). Серед 163 обстежуваних чоловіків було 75, жінок – 88.

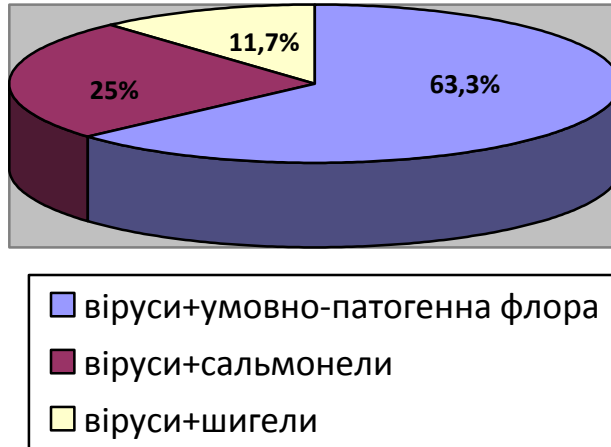


Мал.2.1. Етіологічна структура вірусних та вірусно-бактеріальних ГКІ

Етіологія вірусних ГКІ була різною: найчастіше виділялися ротавіруси – у 41 пацієнта (44,1%); норовіруси виявлено у 29 пацієнтів (31,2 %); аденовіруси – у 15 (16,1 %), а у 8 осіб (8,6 %) – астровіруси (мал. 2.2.).



Мал.2.2. Етіологічна структура вірусних ГКІ



Мал. 2.3. Етіологічна структура вірусно-бактеріальних ГКІ

Серед 60 пацієнтів з гострими кишковими інфекціями вірусно-бактеріальної етіології у 15 осіб віруси виявлено в поєднанні з сальмонелами (25 %), у 7 – з шигелами (11,7 %), у 38 осіб віруси мали місце разом з умовно-

патогенною флорою (63,3 %) (мал. 2.3.). У групі порівняння (30 здорових осіб) під час дослідження випорожнень не було виявлено наявності ні вірусів, ні бактерій. Серед хворих з моновірусними гастроентеритами було 53 жінки (57%) і 40 чоловіків (43%), а з вірусно-вірусними гастроентеритами – 6 жінок і 4 чоловіки.

Всіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, було госпіталізовано не пізніше 2 дня від початку захворювання.

При аналізі вікової структури хворих залежно від етіології захворювання було визначено, що вірусні гастроентерити реєструвалися в усіх вікових групах, проте максимально відмічались у віковій групі від 20 до 29 років (36,5%) і від 50 до 59 років (18,3 %) (табл. 2.1.).

Таблиця 2.1

Вікова характеристика пацієнтів з ГКІ вірусної етіології

Вік	Усього n=93		РВІ n=41		НВІ n=29		АдВІ n=15		АсВІ n=8	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 20 років	16	17,2	7	17,1	5	17,3	3	20	1	12,5
21-29 років	34	36,5	18	43,9	9	31,1	4	26,7	3	37,5
30-39 років	12	12,9	5	12,2	3	10,3	3	20	1	12,5
40-49 років	10	10,8	4	9,8	3	10,3	2	13,3	1	12,5
50-59 років	17	18,3	6	14,6	7	24,1	2	13,3	2	25
60 років і старші	4	4,3	1	2,4	2	6,9	1	6,7	0	0

При ротавірусній інфекції хворих віком до 29 років було 61%, а віком 60 років – лише 1 хворий, що становило 2,4%. При норовірусній інфекції хворих віком до 29 років було 48,4%, а віком 60 років і старші – лише 6,9% випадків. При аденовірусній і астровірусній інфекціях у всіх вікових групах пацієнти представлені практично рівномірно. При астровірусній інфекції 50% хворих були віком до 29 років, а старших за 60 років хворих з цією кишковою інфекцією не було.

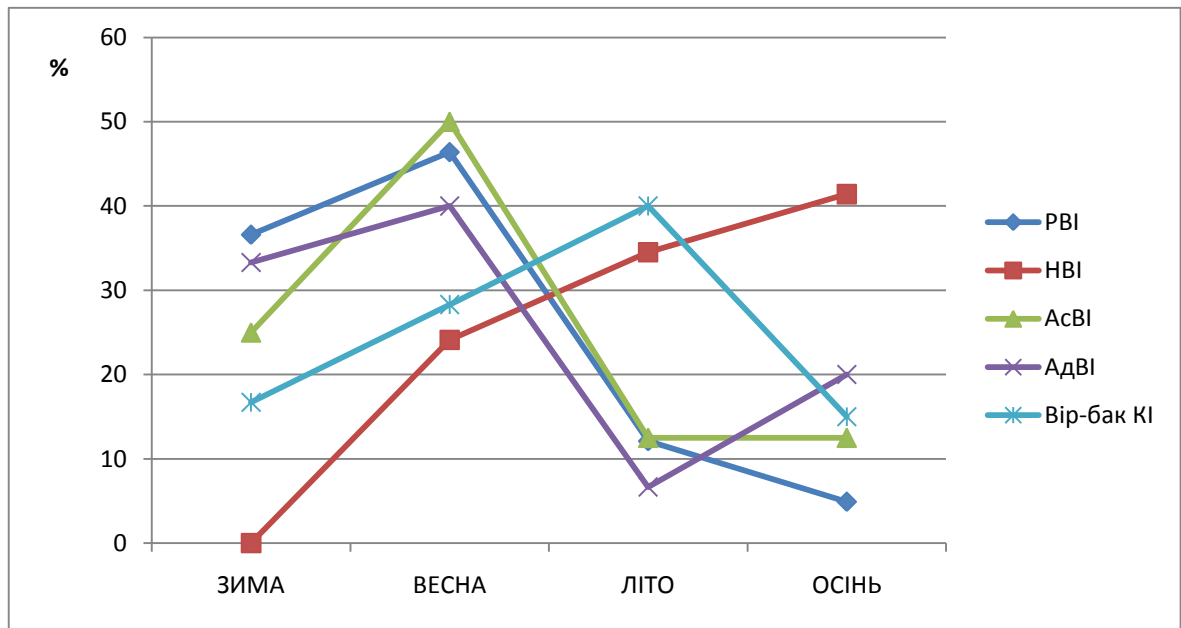
Таблиця 2.2

Віковий склад пацієнтів з ГКІ вірусно-бактеріальної етіології

Етіологія Вік	Віруси+шигели n= 7	Віруси+ сальмонели n=15	Віруси + УПБ n=38	Всього
До 20 років	1	1	5	7 (11,7%)
До 29 років	1	6	17	24 (40%)
30-39 років	3	4	8	15 (25%)
40-49 років	1	1	3	5 (8,3%)
50-59 років	-	-	4	4 (6,7%)
60 і >	1	3	1	5 (8,3%)

При аналізі вікової структури хворих зі змішаною інфекцією виявлено, що вірусно-бактеріальні гастроентерити реєструвалися в усіх вікових групах, проте максимально вони мали місце у вікових групах від 20 до 29 років (40 %) і від 30 до 39 років – 25 % (табл.2.2.).

Аналіз сезонної частоти виникнення різних вірусних збудників показав, що в зимовий період відбувалося поступове підвищення рівня захворюваності на ротавірусну інфекцію з піком активності навесні (мал. 2.4.). Найбільшу кількість хворих з ротавірусною інфекцією (83 %) госпіталізовано саме в зимово-весняний період. Норовірусна інфекція реєструвалася переважно восени (41,4 % хворих), тоді як взимку норовіруси не виявлялися.



Мал. 2.4. Розподіл хворих з вірусними і вірусно-бактеріальними кишковими інфекціями за сезонами року

Астровірусна й аденовірусна інфекції реєструвалися переважно в зимово-весняний період (75 і 73,3 % відповідно). Змішані вірусні інфекції частіше спостерігалися також в холодну пору року (70 %).

Підйом захворюваності на кишкові інфекції змішаної вірусно-бактеріальної етіології починався навесні з піком влітку (табл. 2.3.)

Таблиця 2.3

Розподіл захворюваності на мікст-інфекції залежно від сезонів року

Етіологія	Усього n=60	Зима n=6	Весна n=17	Літо n=30	Осінь n=9
РВ- бактеріальна	30	5	9	11	5
НВ- бактеріальна	14	0	2	9	3
АдВ- бактеріальна	16	1	5	9	1

У зимовий період вірусно-бактеріальна асоціація реєструвалась у 21,7% пацієнтів, причому етіологія бактеріальних агентів була представлена умовно-патогенною флорою.

При визначенні ступеня тяжкості ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології ми враховували виразність синдромів інтоксикації і гастроентериту, наявність того або іншого ступеня збезводнення. Основні критерії ступеня тяжкості наводяться в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Критерії оцінки тяжкості перебігу ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології

Основні критерії	Ступінь тяжкості		
	Легкий	Середній	Тяжкий
Температура тіла	Нормальна або не перевищує 38оС	38-39оС	Вища за 39оС
Озноб	Ні	Іноді	Часто
Інтоксикація	Відсутня або виражена незначно	Помірно виражена	Виражена
Випорожнення	Водянисті або кашкоподібні, до 5 разів на добу	Водянисті, 6-10 разів на добу	Водянисті, понад 10 разів на добу
Бльовота	Відсутня або до 5 разів на добу	6-9 разів на добу	Понад 10 разів на добу
Збезводнення	Відсутнє	1 ступінь	II-III ступінь
Ураження нирок	Відсутнє	Іноді альбумінурія, мікрогематурія; рівні сечовини і креатиніну не більше як в 1,5 разу вищі за норму	Альбумінурія, циліндрурія. Олігоанурія. Сечовина і креатинін у 2-3 рази перевищують нормальні показники
Колір шкіри	Звичайний	Блідий	Різка блідість, акроціаноз
Ураження серцево-судинної системи	Немає або наявна лабільність пульсу	Почастішання пульсу, зниження систолічного АТ на 20-30 мм рт.ст. проти «робочого»	Пульс частий, слабкого наповнення. Систолічний АТ знижений більш як на 20-30 мм проти «робочого»

При оцінюванні тяжкості перебігу хвороби у пацієнтів з вірусними гастроентеритами визначено, що переважали середньотяжкі форми захворювання (табл. 2.5.). Тяжкий ступінь хвороби мав місце тільки в групах хворих на ротавірусні й норовірусні гастроентерити (14,6 % та 13,7% відповідно), а легкий частіше спостерігався в групі хворих з астровірусною (25%) інфекцією.

Таблиця 2.5

Розподіл хворих на вірусні кишкові інфекції залежно від збудника і тяжкості захворювання, %

Ступінь тяжкості	РВІ n=41	НВІ n=29	АсВІ n=8	АдВІ n=15
Легкий	12,2	17,2	25	13,3
Середній	73,2	69,0	75	86,7
Тяжкий	14,6	13,8	0	0

Як видно із табл. 2.6, у госпіталізованих хворих з вірусними й вірусно-бактеріальними ГКІ частіше спостерігалися середньотяжкі форми хвороби.

Таблиця 2.6

Розподіл хворих на вірусні й вірусно-бактеріальні кишкові інфекції залежно від тяжкості хвороби

Ступінь тяжкості	Вірусні гастроентерити		Вірусно-бактеріальні гастроентерити	
	n=93	%	n=60	%
Легкий	14	15,1	10	16,7
Середньотяжкий	69	74,2	39	65
Тяжкий	10	10,7	11	18,3

При оцінюванні тяжкості перебігу хвороби в групі хворих зі змішаною вірусно-бактеріальною інфекцією визначено, що порівняно з вірусними діареями збільшується частка тяжких форм захворювання (18,3 проти 10,7%).

2.2. Методи дослідження

Під час госпіталізації у всіх хворих збирали анамнез хвороби, життя, епідеміологічний анамнез, проводили огляд і фізикальне обстеження. Клінічне спостереження за хворими здійснювалося в динаміці захворювання щодня до моменту виписування з лікарні.

При формуванні клінічного діагнозу дотримувалися принципів класифікації, відповідно до якої виділяли гастритичний, гастроентеритичний, гастроентероколітний, ентеритний і ентероколітний варіанти перебігу хвороби з зазначенням ступеня тяжкості (легкий, середньотяжкий, тяжкий). Ступінь дегідратації визначали за критеріями, рекомендованими Комітетом експертів ВООЗ (1985 р): I ступінь – втрата до 5% маси тіла, II ступінь – від 6 до 9%, III ступінь – понад 10% маси тіла.

Всім хворим проводилися загальноклінічні, бактеріологічні дослідження. Для визначення частки вірусних інфекцій у структурі ГКІ у дорослих осіб досліджували випорожнення методом полімеразної ланцюгової реакції.

Загальноклінічні, біологічні, бактеріологічні методи дослідження було проведено на базі Одеської міської клінічної інфекційної лікарні; ПЛР-дослідження – у ФДУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду РФ (м. Москва).

Матеріалом для дослідження були зразки нативних випорожнень, які збирали в одноразові контейнери у пацієнтів з ГКІ під час їх надходження до лікарні, до початку терапії.

Визначення активності сироваткового інтерферону проводили в динаміці: перше – під час надходження хворих до стаціонару, друге – на третю добу після початку лікування.

Дослідження сироваткового інтерферону здійснювали на базі лабораторії контролю якості імунобіологічних препаратів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського НАМН України» (м. Київ).

2.2.1. Клініко-біохімічні й мікробіологічні дослідження при госпіталізації.

Усім хворим з ГКІ здійснювалося стандартне лабораторне обстеження: клінічний аналіз крові, сечі, копрограма, кал на яйця глистів. За показаннями в крові хворих досліджували сечовину, креатинін, активність амілази, АЛАТ, АсАТ загальноприйнятими методами для виключення других інфекційних чи соматичних захворювань.

Для виключення або підтвердження бактеріальної природи захворювання проводилися мікробіологічні дослідження випорожнень і промивних вод шлунка за стандартними методиками. Ідентифікацію причинно-значущих бактеріальних збудників до виду проводили згідно переліку нормативних документів з лабораторної діагностики та лабораторного контролю ЛПЗ, що був складений Головним бактеріологом МОЗ України Глушкевич Т.Г. від 10.11.2000 за № 01/1743-8.

З метою з'ясування етіологічного чинника хвороби поряд із бактеріологічними дослідженнями використовували найбільш перспективний метод прямого виявлення вірусів у клінічному матеріалі – метод ПЛР. Чутливість і специфічність ПЛР на клінічному матеріалі дорівнює 100% і значно перевищує чутливість ІФА.

Матеріалом для дослідження були зразки нативних випорожнень. Матеріал збирали в одноразові контейнери в об'ємі 2-3 мл під час надходження пацієнтів до лікарні. До початку проведення дослідження

матеріал зберігався при температурі -70°C . Повторне заморожування – відтавання не допускалося.

Первинне тестування випорожнень на наявність збудників ГКВІ проводили з використанням діагностичних ПЛР-тест-систем з електрофоретичною детекцією продуктів ампліфікації родини «АмпліСенс». Для виділення нуклеїнових кислот застосовували набори «ДНК-сорб», «Рибо-сорб». Реакцію зворотної транскрипції здійснювали з допомогою набору «Реверта». Для виявлення вірусів застосовували такі тест-системи: «АмпліСенс» (Москва), «АмпліСенс Ro-290», «АмпліСенс Norovirus 1,2 genotyps», «Амплісенс Astrovirus-165», «АмпліСенс Аденовіруси».

Сироватковий інтерферон досліджували в лабораторії контролю якості імунобіологічних препаратів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних захворювань ім. Л.В.Громашевського НАМН України».

Рівень ендogenous інтерферону – важливий показник, що характеризує ступінь протиінфекційного захисту. Система інтерферонів є однією із ланок неспецифічного захисту людини і набагато випереджає відповідь імунної системи. Крім того, визначення інтерферонового статусу в динаміці хвороби при використанні індукторів інтерферону може служити критерієм ефективності здійснюваної терапії. Враховуючи, що рівень сироваткового інтерферону є непрямим показником його синтезу в різних органах і тканинах у відповідь на введення індуктора, ми визначали цей показник у обстежуваних хворих. Забір крові здійснювали до початку терапії і після її завершення.

Дослідження проводили за методом пригнічення цитопатогенної дії вірусу в гомологічній культурі клітин А-549. Визначення рівня ІФН здійснювали на чутливих культурах клітин – первинно-трипсинізованих або тих, що перевиваються. Клітини вирощували в ямках матраців (місткість 100 мл) [2].

У матрац зі сформованим моношаром клітин вносили 20 мл розчину Версену, підігрівали до 37°C . За 5-8 хв по тому розчин виливали, і матрац з

набряклими клітинами розміщали при температурі 37 °С на 10-20 хв до початку відшаровування клітин від скла, після чого в нього вносили 10-20 мл живильного середовища, клітини суспензували, центрифугували, додавали до осаду 1 мл живильного середовища і підраховували їхню кількість у камері Горяєва.

Завис клітин, що містить 3×10^5 /мл, вносили по 0,2 мл до лунок 96-лункових планшетів з плоским дном. Культуру клітин у планшетах інкубували в термостаті при температурі 37 °С в атмосфері, що містила 5% CO₂ і мала 70% вологості. Для тестування використовували планшети з суцільним моношаром клітин (до 2-х діб).

Після інкубації протягом 24 год надосадову рідину ділили на 2 частини. Одну частину залишали незмінною для визначення титру загального інтерферону, а в другій змінювали рН до 2,0 і залишали при температурі 4° на 48-72 год (для визначення ІФН-α). Потім рН рідини в другій частині доводили до 7,3, і в надосадовій рідині обох зразків препарату визначали активність інтерферону методом пригнічення цитопатогенної дії вірусу везикулярного стоматиту в гомологічній культурі клітин А549. Для визначення титру ІФН готували дворазові розведення до такого розведення, що є близьким до передбачуваного титру активності.

Дослідження препаратів і ГСЗ (галузевий стандартний зразок) активності в живильному середовищі (RPMI-1640) з антибіотиками. На кожне розведення використовували не менш як 4 лунки. З останніх видаляли живильне середовище і вносили відповідно по 0,1 мл приготованих розведень досліджуваного препарату. 4 лунки залишали як контрольні. Крім того, 16 лунок залишали для контролю дози індикаторного вірусу (вірус везикулярного стоматиту, ВВС). До цих ямок вносили по 0,1 мл або 1,0 мл живильного середовища. Інокульовані і контрольні культури клітин інкубували в термостаті 24 год при 37 °С (культуру на планшетах в атмосфері 5% CO₂). Після чого до кожної лунки з досліджуваним препаратом

(матеріалом) вносили визначену наперед дозу ВВС, що відповідала 100 ТЦД₅₀ /0,1 мл.

Здійснення контролю взятої дози вірусу на обраних для цієї операції 16 ямках культури клітин. Використовували 4 лунки на кожне розведення вірусу, починаючи з розведення, що відповідало 100 ТЦД₅₀, і доводили до розведення, що відповідало 0,1 ТЦД₅₀, з коефіцієнтом розведення, який дорівнював 10. Після внесення індикаторного вірусу і титрування його дози, культуру клітин інкубували на планшетах 24-48 год при 37 °С (культура на планшетах в атмосфері 5% CO₂) під контролем дози вірусу або використаних лунок під контроль ВВС. До цих лунок вносили 100 доз ВВС. Визначення активності ІФН проводилося через 24-48 год, коли доза внесеного ВВС відповідала 100 ТЦД₅₀ (коли наступала повна дегенерація у контролі ВВС). Облік результатів проводили у разі відсутності дегенерації у контрольній культурі клітин. Припускали, що титром ІФН є величина, зворотна розведенню матеріалу, при якому клітинна культура в 50% лунок залишається цілком захищеною від цитопатичної дії ВВС.

2.3. Метод статистичної обробки отриманих результатів

Статистична обробка одержаних даних проводилася на персональному комп'ютері Pentium 1V з використанням пакету програм Microsoft Office 2007, Statistica+ for Windows. Бази даних формували в таблицях Microsoft Excel. Результати приведені у вигляді середньої арифметичної (M) і помилки середньої арифметичної ($\pm m$). Достовірність результатів оцінювалася за критеріями Ст'юденту. Також застосовувались методи непараметричної статистики для парних співставлень з використанням критерію Вілкоксону. З метою виявлення кореляційних залежностей між окремими показниками були виведені коефіцієнт кореляції (r) та вірогідність кореляції [93, 119]

2.4. Характеристика застосованих лікарських засобів

У лікуванні хворих на ГКІ застосовували базисну терапію, до складу якої входили: регідратація, дезінтоксикація, симптоматична терапія. Регідратацію залежно від ступеня збезводнення проводили пероральним або внутрішньовенним способом. Для оральної регідратації використовували регідрон. Інфузійну терапію здійснювали полііонними кристалоїдними розчинами, такими як трисоль, ацесоль. Як дезінтоксикаційні препарати вводили колоїдні розчини (реосорбілакт, глюкозо-інсуліно-калієвий розчин). Під час надходження до стаціонару хворим призначали адсорбуючі, в'язучі препарати (сметта), ферментні препарати (мезим-форте).

На 2-3-й день після госпіталізації хворі отримували пробіотик канадський йогурт.

Пацієнтам із симптомами інвазивної діареї під час надходження до стаціонару призначали антибактеріальні препарати (фталазол, фторхінолони).

Етіотропна терапія вірусних гастроентеритів практично не розроблена. Це спонукало нас використовувати в лікуванні хворих на ГКІ вірусної етіології індуктор інтерферону – аміксин ІС.

Аміксин ІС – це низькомолекулярний синтетичний індуктор інтерферону, що належить до класу флуоренів. Препарат дозволений до застосування в медичній практиці і випускається серійно (реєстраційне свідоцтво № UA 2559/01/02). У препараті не виявлено побічних дій, він добре поєднується з традиційними терапевтичними засобами лікування.

Аміксин ІС сприяє утворенню в організмі всіх типів інтерферону. Він стимулює стовбурові клітини кісткового мозку, посилює антитілоутворення, зменшує ступінь імунодепресії, відновлює співвідношення Т-супресори/Т-хелпери. Аміксин ІС впливає переважно на Т-клітини, стимулюючи в них синтез інтерферону. Після введення препарату основними продуцентами інтерферону є клітини епітелію кишечника, Т-лімфоцити, нейтрофіли,

гепатоцити. Пік накопичення інтерферону в сироватці крові відмічається через 16-18 год після індукції і зберігається впродовж 48 год. Стимулюючи функції клітин імунної системи і продукцію усіх видів інтерферонів, аміксин ІС бере участь у створенні неспецифічного імунітету. Крім імуномодуючого ефекту, цей препарат справляє пряму противірусну дію відносно практично всіх вірусних інфекцій. Істотна перевага аміксину ІС – його оральне застосування, що є фізіологічно виправданим для лікування хворих на ГКІ. За даними літератури, призначення аміксину ІС навіть пацієнтам з інвазивним типом діареї за наявності у них неспецифічного виразкового коліту статистично достовірно приводило до більш раннього зникнення домішки крові у випорожненнях, більш швидкого купірування больового і діарейного синдромів, ніж у разі застосування плацебо і циклоферону.

Все висловлене вище дозволило нам застосувати аміксин ІС у лікуванні хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології.

Аміксин ІС призначали по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 1-го і 2-го дня госпіталізації. Випадків непереносності препарату або побічних, зокрема алергічних, реакцій не спостерігалось.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГКІ ВІРУСНОЇ І ВІРУСНО- БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ В ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

В даному розділі представлені результати клінічного перебігу вірусних та вірусно-бактеріальних діарей, де поряд зі спільними характерними клінічними признаками захворювання представлені частота і виразність основних симптомів в залежності від ступеня тяжкості хвороби.

3.1. Клінічний перебіг ГКІ вірусної етіології

Клінічний перебіг ГКІ ротавірусної етіології у дорослих.

Клінічні ознаки, що мали місце в цій групі хворих під час їх надходження до стаціонару, наводяться в табл. 3.1.

У більшості випадків захворювання розпочиналося гостро – з підвищення температури, погіршення загального стану. У 68,2% пацієнтів підвищення температури супроводжувалося ознобом, у 36,6% – головним болем.

Крім цього, у 100% хворих відмічалася загальна слабкість, а у 34,1% були катаральні прояви (першіння в горлі, нежить, зрідка сухий кашель, гіперемія слизової оболонки ротоглотки).

Синдром гастроентериту спостерігався в усіх хворих. Діарея супроводжувалася водянистим характером випорожнень у 61% пацієнтів, рідким каловим – у 36,6%. Кашкоподібні випорожнення були тільки в 1 хворого.

Здебільшого випорожнення були забарвлені в жовтий або жовто-коричневий колір, іноді мали пінявий характер, містили неперетравлені залишки їжі. Частота випорожнень у більшості хворих (43,9%) була 6-9 разів на добу, у 7 хворих (17%) – понад 10 разів на добу.

Клінічні прояви у хворих на ГКІ ротавірусної етіології

Симптоми		Число хворих, n=41	
		Абс. число	%
Діарея	водянисті випорожнення	25	61
	рідкі калові випорожнення	15	36,6
	кашкоподібні випорожнення	1	2,4
Частота випорожнень на добу	1-2 рази	2	4,9
	3-5 разів	7	17
	6-9 разів	18	43,9
	10-15 разів	12	29,3
	15-20 разів	2	4,9
Нудота		32	78
Блювота		30	73,2
Біль в животі		35	85,3
Бурчання в животі		29	70,7
Підвищення температури тіла		38	92,6
Озноб		28	68,2
Головний біль		15	36,6
Слабкість		41	100
Дегідратація	I ступеня	29	70,7
	II ступеня	3	7,3
	III ступеня	0	0
Катаральні прояви		14	34,1

Як видно з таблиці 3.1., на фоні багаторазових водянистих випорожнень і повторюваної блювоти у 70,7% хворих мала місце дегідратація I ступеня, а у 7,3% – II ступеня. Симптоми збезводнення в основному виражалися в такому: спрага, сухість у роті, м'язова слабкість.

Лише у 3 хворих спостерігалися короточасні судоми литкових м'язів, охриплість голосу, зниження тургору шкіри.

Нудоту мали 78% хворих, блювоту – 73,2%. Багаторазова блювота реєструвалася у 63,4% випадків (26 осіб), проте у 36,5% випадків (15 осіб) вона не перевищувала 5 разів на добу. Понад 5 разів на добу блювота мала місце тільки у 3 хворих із тяжким ступенем перебігу захворювання і у 8 – із середньотяжким.

На помірний білі в животі скаржилися 85,3% хворих. Як правило, біль посилювався перед актом випорожнення і слабшав після нього. Під час пальпації білі в животі спостерігався у 35 (85,3%) пацієнтів і локалізувався в епі- і мезогастральній, правій клубовій ділянках. Бурчання під час пальпації кишечника виявилось у 29 (70,7%) осіб, його локалізація визначалася в пупковій і правій клубовій ділянках.

Синдром інтоксикації мав місце у 92,6% хворих (38 осіб), наростаючи у міру розвитку синдрому гастроентериту. Були наявними такі ознаки: зниження апетиту, слабкість, головний біль, запаморочення. Слабкість була у всіх хворих, навіть при легкому перебігу захворювання.

Респіраторний синдром при ротавірусній інфекції у дорослих спостерігався у 34,1% пацієнтів. Хворі скаржилися на першіння в горлі, сухий кашель, нежить. Під час огляду у них було визначено наявність гіперемії слизової оболонки піднебінних дужок, м'якого піднебіння, задньої стінки глотки.

Симптоми ураження серцево-судинної системи виявлялися з різною частотою. Частота пульсу понад 80 уд/хв спостерігалась у 35 пацієнтів (85,3%). Зниження артеріального тиску менше за 90 мм рт.ст. мало місце тільки при тяжкому перебігу хвороби у 5 осіб (12,2%). Зниження АТ менше за 110 мм рт.ст. було зареєстроване у 8 осіб (19,5%). Артеріальна гіпертензія спостерігалась у 3 пацієнтів (7,3%) віком понад 50 років.

Враховуючи, що найбільш частими ознаками ротавірусної інфекції у наших спостереженнях були діарея, блювота, підвищення температури, ми

проаналізували частоту виникнення цих симптомів у хворих залежно від ступеня тяжкості перебігу інфекції.

Для визначення ступеня тяжкості враховували виразність синдромів гастроентериту й інтоксикації, а також ступінь зневоднення. У ряді випадків у клінічній картині переважали прояви одного з синдромів, приміром, інтоксикації. У такому разі орієнтувалися на ступінь виразності провідного синдрому.

Дані про частоту випорожнень залежно від ступеня тяжкості інфекції наводяться в табл.3.2.

Таблиця 3.2

Виразність діарейного синдрому залежно від тяжкості перебігу ротавірусної інфекції

Кратність випорожнень на добу (рази)	Ступінь тяжкості					
	Легкий, n=5		Середній, n=30		Тяжкий, n=6	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-2	2	40	-	-	-	-
від 3 до 5	3	60	4	13,3	-	-
від 6 до 9	-	-	17	56,7	1	16,7
від 10 до 15	-	-	9	30	3	50
15-20	-	-	-	-	2	33,3

Як впливає із таблиці 3.2., у пацієнтів із легкою формою захворювання кількість випорожнень протягом доби не перевищувала 5 разів, тоді як при середньотяжкому перебігу у 86,7% хворих вона становила від 6 до 15 разів на добу. При тяжкому перебігу хвороби майже в усіх хворих мали місце часті (10-20 разів на добу) водянисті випорожнення. У хворих на ротавірусну інфекцію, окрім кількості випорожнень на добу, звертає на себе увагу об'єм останніх, який за 1 акт випорожнення дорівнював 100-200 мл, а в окремих випадках сягав 500 мл. У цьому разі навіть за наявності кількості випорожнень 6-9 разів на добу у пацієнтів розвивалася дегідратація.

Дані про частоту виникнення блювоти і ступінь її виразності залежно від ступеня тяжкості захворювання наводяться в табл.3.3.

Таблиця 3.3

Частота і виразність блювоти у пацієнтів з ротавірусною інфекцією залежно від ступеня тяжкості захворювання

Кратність блювоти на добу (рази)	Ступінь тяжкості					
	Легкий, n=5		Середній, n=30		Тяжкий, n=6	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Відсутня	3	60	7	23,3	-	-
Одноразова	2	40	2	6,7	-	-
від 2 до 5			13	43,3	3	50
від 6 до 10			8	26,7	2	33,3
від 10 до 15			-	-	1	16,7

Одноразова блювота спостерігалася нами у хворих з ротавірусною інфекцією з легким і середньотяжким ступенями тяжкості. Багаторазова блювота мала місце у хворих із середнім і тяжким ступенями тяжкості. Блювота до 10 разів на добу частіше спостерігалась в групі з тяжким перебігом РВІ. Блювота понад 10 разів на добу була тільки в 1 хворого з тяжким перебігом РВІ.

Висота температурної реакції, як правило, відповідала тяжкості захворювання (табл.3.4). При легкому ступені тяжкості у 40% хворих температура залишалася нормальною, а у решти не перевищувала 37,5 °С. При середньотяжкому перебігу захворювання субфебрильну температуру було зареєстровано у 53,4%, причому у половини з них вона не перевищувала 37,5 °С.

**Характеристика температурної реакції залежно від тяжкості перебігу
РВІ**

Температурна реакція	Ступінь тяжкості					
	Легкий, n=5		Середній, n=30		Тяжкий, n=6	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
відсутня	2	40	1	3,3	-	-
до 37,5 °С	3	60	8	26,7	-	-
до 38 °С	-	-	8	26,7	2	33,3
до 39 °С	-	-	13	43,3	4	66,7

У решти 43,3% хворих температура сягала 39 °С, але тривалість її не перевищувала декількох годин. При тяжкому перебігу РВІ у всіх хворих спостерігалася фебрильна температура, причому у 33,3 % із них вона сягала 38 °С, а у 66,7 % – 39 °С:

Отже, можна дійти таких висновків:

- для ротавірусної інфекції у дорослих характерною є осінньо-зимова сезонність;
- найчастіше хворіють молоді люди віком від 20 до 29 років, високою є також частка осіб віком від 50 до 59 років (18,3 %);
- при оцінюванні тяжкості перебігу визначено переважання середньотяжких форм;
- при аналізі клінічного перебігу виявлено, що типовий перебіг гострого періоду РВІ характеризувався виразним діарейним синдромом із водянистим рясним характером випорожнень і частотою 6-9 разів на добу в 43,9 % випадків, а понад 10 разів – у 34,2 %; блювота у хворих на РВІ мала місце у більшості випадків, найчастіше (36,6%) вона була не більш як 5 разів на добу. У разі збільшення кратності блювоти наростала тяжкість стану хворих;

інтоксикація синдром проявлявся у вигляді ознобу, підвищення температури тіла, слабості, головного болю; а респіраторний синдром виявлявся першінням у горлі, нежиттю, сухим кашлем, гіперемією слизової оболонки ротоглотки.

Таким чином, при РВІ гастроінтестинальний синдром виявлявся наявністю повторюваної блювоти і секреторної діареї у поєднанні з інтоксикаційним і катаральним синдромами.

Клінічний перебіг ГКІ норovірусної етіології у дорослих

Характерні симптоми, що мали місце в процесі розпалу норovірусної інфекції, наводяться в табл.3.5. Хвороба розпочиналася з раптово виникаючої блювоти на фоні виразного синдрому інтоксикації. Температура протягом 6-8 год підвищувалася до високих значень, супроводжувалася міалгією, ломотою у тілі, запамороченням, головним болем, ознобом. Підвищення температури спостерігалось в 86,2 % пацієнтів.

Блювота відмічалась у 93 % хворих, багаторазово повторювалася, була рясною, провокувалася навіть у разі пиття води.

Респіраторний синдром приєднувався на 2-3-й день хвороби і мав місце тільки у 2 пацієнтів (6,9 %). У хворих виявлено гіперемію слизової оболонки ротоглотки і риніт, що супроводжувався серозно-слизовим віддільним.

Діарея, як правило, приєднувалася до блювоти. У більшості хворих (51,7 %) випорожнення були рідкими, каловими, нерясними. Їхня частота у більшості осіб (55,2 %) становила 3-5 разів на добу.

У 38% хворих випорожнення зберігали кашкоподібний характер. Водяниста діарея була у 10,3% пацієнтів.

У 37,9% хворих дегідратація розвивалася на фоні багаторазової блювоти, причому здебільшого (34,5% випадків) виявлялася спрагою, слабкістю, сухістю в роті. В 1 пацієнта реєструвалися зниження АТ до 90/60 мм рт.ст. і почастишання частоти серцевих скорочень до 90 уд/хв.

Таблиця 3.5

Клінічні прояви у хворих на ГКІ норовірусної етіології

Симптоми		Число хворих, n=29	
		Абс.число	%
1		2	3
Діарея	водянисті випорожнення	3	10,3
	рідкі калові випорожнення	15	51,7
	кашкоподібні випорожнення	11	38
Частота випорожнень на добу	Понад 10	2	6,9
	6-9	8	27,6
	3-5	16	55,2
	1-2	3	10,3
Нудота		23	79,3
Блювота		27	93
Біль в животі		21	72,4
Бурчання в животі		10	34,5
Підвищення температури тіла		25	86,2
Озноб		18	62
Головний біль		4	13,7
Слабість		21	72,4
Дегідратація	I ступеня	10	34,5
	II ступеня	1	3,4
	III ступеня	-	0
Катаральні прояви		2	6,9

Частота виникнення блювоти залежала від тяжкості хвороби (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Частота виникнення блювоти у хворих на норовірусну інфекцію залежно від ступеня тяжкості захворювання

Кратність блювоти на добу (рази)	Ступінь тяжкості					
	Легкий, n=5		Середній, n=20		Тяжкий n=4	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Відсутня	2	40	-	-	-	-
1	3	60	-	-	-	-
2-5	-	-	6	30	-	-
6-10	-	-	10	50	-	-
10-15	-	-	4	20	2	50
15-20	-	-	-	-	2	50

Як видно з табл. 3.6, при легкому ступені тяжкості у 40% хворих з норовірусною інфекцією блювота була відсутня, у решти була тільки 1 раз. При середньотяжкому перебігу переважала багаторазова блювота, у половини хворих частота її виникнення становила від 6 до 10 разів на добу. В групі хворих з тяжким перебігом хвороби у половини пацієнтів мала місце блювота від 15 до 20 разів на добу.

Температурна реакція хворих на НВІ з різним ступенем тяжкості представлена в таблиці 3.7.

При легкому ступені тяжкості у більшості хворих (60 %) температурна реакція була відсутня. При середньотяжкому перебігу хвороби нормальна температура спостерігалася тільки в 1 хворого.

**Характеристика температурної реакції у хворих на норовірусну
інфекцію залежно від ступеня тяжкості**

Температурна реакція	Ступінь тяжкості					
	Легкий, n=5		Середній, n=20		Тяжкий, n=4	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Відсутня	3	60	1	5	-	-
до 37,5 °С	2	40	3	15	-	-
до 38 °С	-	-	6	30	-	-
до 39 °С	-	-	10	50	1	25
39-40 °С	-	-	-	-	3	75

У 80 % хворих температура була понад 37,5 °С, але не перевищувала 39 °С. У групі пацієнтів з тяжким перебігом хвороби висота температурної реакції відповідала ступеню тяжкості. У 75 % хворих температура підвищувалася понад 39 °С.

Проаналізувавши клінічний перебіг НВІ, можна дійти таких висновків:

- розвитку НВІ у дорослих сприяє переважно осінній період року (41,4% випадків);
- найчастіше НВІ реєструвалась у хворих віком 20-29 років (31,1%);
- при оцінюванні тяжкості перебігу хвороби виявлено переважання середньотяжких форм;
- хвороба розпочиналася з раптово виникаючої багаторазової блювоти, яка спостерігалася у 93% пацієнтів; діарейний синдром не був вираженим, і частота випорожнень протягом доби у більшості хворих (55,2 %) не перевищувала 3-5 разів. Інтоксикаційний синдром був виражений і супроводжувався слабкістю, головним болем, підвищенням температури тіла. Катаральні прояви за цієї інфекції спостерігалися лише у 6,9 % хворих.

Таким чином, за наявності норовірусної інфекції у клінічній картині переважала раптово виникаюча багаторазова рясна блювота на фоні вираженого інтоксикаційного і помірного діарейного синдромів.

Клінічний перебіг астровірусної кишкової інфекції у дорослих

Основні клінічні прояви астровірусної інфекції наведено в табл.3.8.

На відміну від рота- і норовірусних гастроентеритів, при астровірусній діарейі легкі форми реєструвалися майже в 2 рази частіше, а тяжкі форми хвороби не мали місця взагалі.

Клініка характеризувалася наявністю 2 синдромів – інтоксикаційного і синдрому гастроентериту.

Захворювання розпочиналося гостро. Підвищення температури відмічалось у 6 (75%) пацієнтів. У 3 (37,5%) хворих гарячка супроводжувалась ознобом, а в 1 хворого спостерігався головний біль.

Більш виразним був синдром гастроентериту. Водянисті випорожнення мали місце у 25 % випадків, рідкі калові – в 75 %, причому у більшості пацієнтів (75 %) частота випорожнень протягом доби була від 6 до 9 разів, а 10 і більше разів – у 12,5% випадків. Кашкоподібних випорожнень не відмічалось в жодного хворого.

Діарея здебільшого (75% випадків) супроводжувалася болем в животі, який мав нападоподібний характер і слабшав після акту випорожнення. Його інтенсивність оцінювалася в основному як слабка або помірна. Найчастіше біль локалізувався в епігастральній або припупковій ділянці.

Нудота була наявною у 7 з 8 захворілих, а блювота – у 5 осіб. Синдром збезводнення спостерігався у 5 хворих (62 %). Виразність дегідратації у всіх хворих не перевищувала I ступеня і характеризувалася проявом помірно вираженої спраги і сухістю слизових оболонок при стабільних показниках гемодинаміки.

Клінічні прояви у хворих на ГКІ астровірусної етіології

Симптоми		Астровірусна інфекція, n=8	
		Абс. число	%
Діарея	водянисті випорожнення	2	25
	рідкі калові випорожнення	6	75
	кашкоподібні випорожнення	0	0
Частота випорожнень на добу	понад 10	1	12,5
	6-9	6	75
	3-5	1	12,5
	1-2	0	0
Нудота		7	87,5
Блювота		5	62,5
Біль в животі		6	75
Бурчання		4	50
Підвищення температури тіла		6	75
Озноб		3	37,5
Головний біль		1	12,5
Слабкість		8	100
Дегідратація	I ступеня	5	62,5
	II ступеня	0	0
	III ступеня	0	0
Катаральні прояви		2	12,5

Катаральні прояви в цій групі хворих мали місце у вигляді гіперемії слизової оболонки ротоглотки у 2 хворих.

Отже, після аналізу клінічної картини АсВІ можна зробити наступні висновки:

- для астровірусної інфекції характерна зимово-весняна сезонність;

- найбільша кількість хворих на астровірусну інфекцію – це молоді люди, віком від 20 до 29 років (37,5%)
- при астровірусній інфекції спостерігався виражений діарейний синдром із переважанням рідких випорожнень калового характеру; у пацієнтів з астровірусною інфекцією частіше мала місце нудота, ніж блювота, катаральні прояви з боку верхніх дихальних шляхів практично не виявлялися при цьому захворюванні.

Клінічний перебіг ГКІ аденовірусної етіології у дорослих

Клінічний перебіг аденовірусних ГКІ характеризувався наявністю 3 синдромів, а саме: інтоксикаційного, респіраторного і синдрому гастроентериту (табл. 3.9.).

На відміну від інших вірусних гастроентеритів, респіраторний синдром мав місце більш як у половини хворих (53,3%). Виявлявся він розвитком симптомів фарингіту, риніту, кон'юнктивіту. Катаральні прояви супроводжувалися інтоксикацією. У більшості хворих (80%) підвищувалася температура, яка в усіх випадках супроводжувалася ознобом. Велика частина пацієнтів (60%) скаржилася на головний біль, 11 осіб (73,3%) – на виражену слабкість.

Синдром гастроентериту виявлявся діареєю, за якої у більшості хворих (67,1%) випорожнення були рідкими, але зберігали каловий характер. Водянисті випорожнення спостерігалися тільки в 1 хворого, а кашкоподібні – в 26,6% випадків. Частота випорожнень у більшості хворих (55,2%) була 3-5 разів на добу.

Нудота і блювота виникали приблизно у половини хворих з аденовірусною інфекцією (53,3 і 47,7% випадків відповідно).

Незважаючи на помірно виражені диспептичні прояви, більшість хворих скаржилися на біль в животі, що, очевидно, обумовлене збільшенням мезентеріальних лімфатичних вузлів.

Таблиця 3.9

Клінічні прояви у хворих на ГКІ аденовірусної етіології

Симптоми		Аденовірусна інфекція, n=15	
		Абс. число	%
Діарея	водянисті випорожнення	1	6,3
	рідкі калові випорожнення	10	67,1
	кашкоподібні випорожнення	4	26,6
Частота випорож- нень на добу	понад 10	0	0
	6-9	2	13,3
	3-5	10	55,2
	1-2	3	20
Нудота		8	53,3
Блювота		7	47,7
Біль в животі		12	80
Бурчання		8	53,3
Підвищення температури тіла		12	80
Озноб		12	80
Головний біль		9	60
Слабість		11	73,3
Дегід- ратація	I ступеня	1	6,6
	II ступеня	0	0
	III ступеня	0	0
Катаральні прояви		8	53,3

Збезводнення I ступеня спостерігалось тільки в 1 хворого і виявлялося помірною спрагою і сухістю слизових оболонок.

Проаналізувавши клінічну картину аденовірусних гатсроентеритів, можна дійти таких висновків:

- для розвитку аденовірусної інфекції характерним є зимово-весняний період;
- найбільша кількість хворих аденовірусну інфекції належали до вікової категорії від 20 до 29 років (26,7 %);
- при оцінюванні тяжкості стану хворих виявлено переважання середньотяжких форм хвороби;
- менш за все діарейний синдром виявлявся у хворих з аденовірусною інфекцією. Частота випорожнень здебільшого була 3-5 разів на добу, а характер випорожнень у 1/3 хворих був кашкоподібним; в групі хворих з аденовірусною інфекцією нудота і блювота спостерігалися набагато рідше; катаральні прояви з боку верхніх дихальних шляхів в цій групі пацієнтів відмічалися найчастіше всього (53,3%).

3.2. Клінічний перебіг ГКІ вірусно-бактеріальної етіології

У 60 пацієнтів разом із вірусами виявлено ентеропатогенні бактерії (сальмонели, шигели, ешерихії) і умовно-патогенну флору. Етіологічну характеристику змішаних інфекцій наведено в таблиці 3.10.

Найчастіше в наших спостереженнях виявлялися ротавіруси в асоціації зі збудниками кишкових інфекцій бактеріальної природи (50% випадків). У 14 (23,3%) пацієнтів мали місце норобактерійні асоціації, у 16 (26,7%) – адено-бактеріальна асоціація. Серед 60 пацієнтів із вірусно-бактеріальною мікст-інфекцією у 16 осіб водночас із вірусами виділено сальмонели, у 7 – шигели, в 1 хворого – патогенну кишкову паличку O-144, у 37 – умовно-патогенну бактерію.

Етіологічна структура вірусно-бактеріальних інфекцій

Асоціація збудників	Число хворих, n=60	
	Абс.	%
Rotavirus+Salmonella	7	11,6
Rotavirus +Shigella	2	3,3
Rotavirus +Echerichia coli O-144	1	1,7
Norovirus+ Shigella	2	3,3
Norovirus + Salmonella	2	3,3
Adenovirus+ Shigella	3	5
Adenovirus+ Salmonella	7	11,6
Rotavirus +Staphylococcus aureus	8	13,3
Rotavirus +Pseudomonas aeruginosae	6	10
Rotavirus +Vibrio parahaemolyticus.	1	1,7
Rotavirus +Proteus vulgaris	4	6,7
Rotavirus +citrobacter	1	1,7
Norovirus +Proteus mirabilis	1	1,7
Norovirus + Vibrio parahaemolyticus.	2	3,3
Norovirus + Staphylococcus aureus	5	8,3
Norovirus + Pseudomonas aeruginosae	1	1,7
Norovirus + citrobacter	1	1,7
Adenovirus+ Staphylococcus aureus	3	5
Adenovirus+Enterococcus cloacae	1	1,7
Adenovirus+Klebsiella pneumoniae.	1	1,7
Adenovirus+ Vibrio parahaemolyticus.	1	1,7

Враховуючи, що в асоціації з бактеріями найчастіше виділяли ротавірус, ми проаналізували клінічну картину моноротавірусної інфекції і змішаної ротавірусно-бактеріальної інфекції (табл. 3.11.)

Таблиця 3.11

**Порівняння частоти основних симптомів у хворих на ротавірусну і
змішану ротавірусно-бактеріальну інфекції**

Симптом	Ротавірусна інфекція n=41		Ротавірусно- бактеріальна інфекція n=30	
	абс.	%	абс.	%
Характер випорожнень:				
кашкоподібні	1	2,4	-	-
водянисті	25	61	5	16,7
рідкі калові	15	36,6	3	10
рідкі з зеленню і слизом	-	-	18	60
рідкі зі слизом і кров'ю	-	-	4	13,3
Кратність випорожнень:				
10 і більше разів	14	34,1	12	40%
6-9 разів	18	43,9	14	46,6
3-5 разів	7	17	4	13,3
1-2 рази	2	4,9	-	-
Блювота:				
Відсутня	11	26,8	2	6,7
до 5 разів	19	46,3	10	33,3
6-9 разів	10	24,3	14	46,7
10 і > разів	1	2,4	4	13,3
Температура тіла:				
нормальна	3	7,3	-	-
37-38 °С	21	51,2	6	20
38,1-39 °С	17	41,4	14	46,7
39-40 °С	-	-	10	33,3
Біль в животі:				
Відсутній	6	14,6	1	3,3
в епігастральній діл.	4	9,7	4	13,3
у припулковій діл.	12	29,3	10	30
у припулковій і клубовій ділянках	17	41,5	8	26,7
розлитий	2	4,9	7	23,7
Головний біль	15	36,6	14	46,7
Катаральні прояви	14	34,1	6	20
Дегідратація:				
I ступеня	29	70,7	14	46,7
II ступеня	3	7,3	5	16,7
III ступеня	-	-	-	-

Як видно з наведеної таблиці 3.11., клінічними особливостями змішаних ротавірусно-бактеріальних інфекцій була наявність симптомів, характерних для обох інфекцій. У групі хворих з мікст-інфекцією блювота більш ніж 5 разів на добу відмічалася більш як у половини хворих (60%), тоді як при ротавірусній моноінфекції вона мала місце тільки у 26,7% випадків. Частота випорожнень 10 разів і більш протягом доби частіше відмічалася при змішаній інфекції. Характер випорожнень при змішаній інфекції у 60 % хворих визначався як рідкі з зеленню і слизом, а у 13,3% – рідкі зі слизом і прожилками крові, тоді як при моноротавірусній інфекції цього не спостерігалось. В групі хворих з мікст-інфекцією частіше відмічався головний біль (46,7 проти 36,6% при моноінфекції), а також у 2 рази збільшився відсоток хворих, у яких розвинулася дегідратація II ступеня.

Отже, можна дійти таких висновків:

- вірусні інфекції у дорослих нерідко поєднуються з бактеріальними інфекціями (сальмонельозом, шигельозом, умовно-патогенними бактеріями);
- частка змішаних вірусно-бактеріальних інфекцій у структурі ГКІ в обстежених хворих дорівнювала 36,8%;
- порівняно з моновірусними кишковими інфекціями виявлено зростання захворюваності на мікст-інфекції у період літніх місяців;
- при мікст-інфекціях захворювання перебігає тяжче, ніж при моновірусних інфекціях, з більш вираженим синдромом інтоксикації, больовим синдромом;
- у клінічній картині наявні симптоми, що є характерними як для вірусних, так і бактеріальних інфекцій; при вірусно-бактеріальних кишкових інфекціях більш ніж у половини хворих розвивається інвазивний тип діареї з наявністю у випорожненнях патологічних домішок (слиз, зелень, прожилки крові), що обумовлене бактеріальним компонентом.

РОЗДІЛ 4

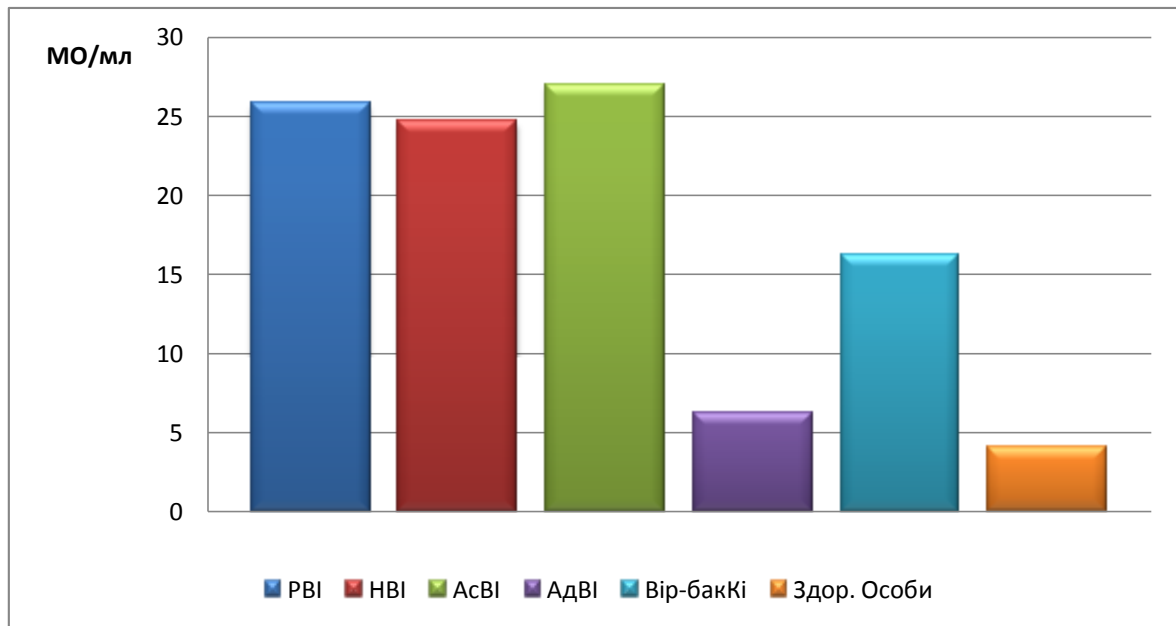
ВПЛИВ АМІКСИНУ НА ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗ І КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ
ГКІ ВІРУСНОЇ І ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ**4.1. Стан інтерферогенезу у хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології**

З метою вивчення стану інтерферогенезу обстежено 93 хворих на ГКІ вірусної етіології і 60 – на мікст-інфекцію віком від 18 до 70 років. Серед обстежуваних хворих було 75 чоловіків та 88 жінок.

Рівень сироваткового інтерферону в сироватці крові хворих на гострі ГЕ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології визначали в гострий період захворювання до початку лікування і на 3-й день терапії.

Дослідження сироваткового інтерферону проводили за методом пригнічення цитопатогенної дії вірусу везикулярного стоматиту в гомологічній культурі клітин А-549. Припускали, що титр ІФН – це величина, зворотна розведенню проби, за якої мав місце 50%-й захист клітин від цитопатичної дії вірусу. Контрольний рівень інтерферону в сироватці оцінювали у 30 здорових осіб. З одержаних даних випливає, що потрапляння вірусів у шлунково-кишковий тракт спричинює активацію синтезу інтерферону, що є одним із основних чинників противірусного захисту. В усіх хворих з гастроентеритами вірусної етіології під час надходження до стаціонару відмічалось підвищення концентрації сироваткового інтерферону до $(21,5 \pm 0,8)$ МО/мл, тоді як у групі здорових осіб ($n=30$) середній показник активності сироваткового інтерферону дорівнював $4,0 \pm 0,59$ МО/мл.

Разом із тим, не всі віруси, що призводять до ГКІ, однаково стимулюють інтерферогенез.



Мал. 4.1. Вміст сироваткового ІФН у хворих на вірусні гастроентерити різної етіології, $p < 0,001$

Примітка: p – статистична достовірність відмінностей між показниками в групах хворих на вірусні й вірусно-бактеріальні діареї і в групі здорових осіб

Як видно з мал. 4.1, у групі хворих на ротавірусні гастроентерити активність інтерферону під час проведення першого дослідження коливалася в межах від 0 до 80 МО/мл (середній показник – $25,8 \pm 2,79$).

У групі хворих на гастроентерити норовірусної етіології активність інтерферону коливалася в межах від 4 до 80 МО/мл (середній показник – $24,68 \pm 4,1$). У групі хворих з аденовірусною інфекцією у 2 хворих початковий рівень інтерферону не визначався, середній показник активності в цій групі – $6,2 \pm 1,0$ МО/мл, що пов'язане, очевидно, з тим, що аденовіруси слабо стимулюють інтерферогенез.

В групі хворих на астровірусні гастроентерити початковий рівень інтерферону коливався в межах від 10 до 64 МО/мл (середній показник – $27 \pm 5,9$ МО/мл).

У групі хворих на вірусно-бактеріальні гастроентерити ($n=60$) початковий рівень сироваткового інтерферону коливався в межах від 0 до 64 МО/мл (середній показник – $16,2 \pm 1,9$ МО/мл).

Аналіз рівня сироваткового інтерферону проводився також залежно від ступеня тяжкості захворювання (табл. 4.1.). Слід врахувати, що більшість бактеріальних ГКІ на початковій стадії хвороби перебігає зі східною клінічною симптоматикою, що не дозволяє клінічно чітко диференціювати їх між собою. До того ж, загальні патогенетичні та імунологічні механізми бактеріальних діарей багато в чому схожі, та відмінні від діарей, де етіологічним фактором є віруси. Виходячи з цього, ми вважали доцільним при співставленні груп з вірусними та вірусно-бактеріальними діареями об'єднати показники рівня сироваткового інтерферону у хворих на вірусно-бактеріальні діареї в одну групу.

Таблиця 4.1

Вміст сироваткового інтерферону у хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології з різним ступенем тяжкості захворювання, $M \pm m$, МО/мл

Етіологічна форма	Усього	Легкий ступінь		Середній ступінь		Тяжкий ступінь	
		n	рівень ІФН	N	рівень ІФН	n	рівень ІФН
Ротавірусні GE	41	5	34,0±11,2 $p_1 < 0,05$	30	28,3±2,7 $p_3 < 0,01$	6	6,7±3,04 $p_2 < 0,01$
Норовірусні GE	29	5	28±3,3 $p_1 < 0,05$	20	23,7±4,5 $p_3 < 0,01$	4	10±3,5 $p_2 < 0,01$
Аденовірусні GE	15	2	8,5±1,2 $p_1 > 0,05$	13	9±3,1	-	-
Астровірусні GE	8	2	30±7 $p_1 > 0,05$	6	24,3±7,9	-	-
Вірусно-бактеріальні GE	60	10	19±7,1, $p_1 > 0,05$	39	17±2,1, $p_3 < 0,01$	11	5,9±2,6, $p_2 < 0,01$

Примітка: p_1 – статистична достовірність відмінностей між показниками в групах хворих з легким і середнім ступенями тяжкості; p_2 –

статистична достовірність відмінностей між показниками в групах хворих з легким і тяжким ступенями тяжкості; p_3 – статистична достовірність відмінностей між показниками в групах хворих з середнім і тяжким ступенями тяжкості.

Дані, наведені в табл. 4.1, демонструють підвищення сироваткового інтерферону за наявності легких і середньотяжких форм ГКІ як вірусної, так і вірусно-бактеріальної етіології незалежно від виду збудника, що спричинив захворювання. Так, у хворих на ротавірусну інфекцію при легкому і середньотяжкому перебігу хвороби рівень сироваткового інтерферону під час надходження до стаціонару дорівнював $34,0 \pm 11,2$ і $28,3 \pm 2,7$ МО/мл відповідно ($p < 0,05$), тоді як при тяжкому перебігу середнє значення рівня інтерферону було низьким ($6,7 \pm 3,04$ МО/мл). При норовірусній інфекції рівень сироваткового інтерферону в групі хворих з легкими і середньотяжкими формами хвороби під час госпіталізації більш ніж у 2 рази перевищував аналогічний показник у хворих з тяжкими формами хвороби ($28 \pm 3,3$; $23,7 \pm 4,5$ і $10 \pm 3,5$ МО/мл відповідно, $p < 0,01$). В групах хворих на ГКІ адено- й астровірусної етіології тяжких форм хвороби не спостерігалось і при порівнянні показників сироваткового інтерферону в крові хворих з легкими і середньотяжкими формами хвороби не виявлено істотних відмінностей. Так, при легкому ступені тяжкості аденовірусного гастроентериту рівень сироваткового інтерферону становив $8,5 \pm 1,2$ МО/мл, а при середньому ступені тяжкості – $9,0 \pm 3,1$ МО/мл, $p > 0,05$. При астровірусних гастроентеритах легкого ступеня тяжкості рівень сироваткового інтерферону дорівнював $30,0 \pm 7,0$ МО/мл, а у хворих із середньотяжкими формами – $24,3 \pm 7,1$ МО/мл, $p > 0,05$.

У пацієнтів з легким перебігом ГКІ вірусно-бактеріальної етіології рівень сироваткового інтерферону під час надходження до стаціонару був $19 \pm 7,1$ МО/мл, а при середньотяжкому перебігу – $17 \pm 2,1$ МО/мл, тимчасом як у хворих з тяжкими формами хвороби рівень сироваткового ІФН був нижчим у 3 рази, що становило $5,9 \pm 2,6$ МО/мл ($p < 0,01$).

Таким чином, виявлено пряму залежність між ступенем тяжкості гострих кишкових інфекцій як вірусної, так і вірусно-бактеріальної етіології і рівнем сироваткового інтерферону в крові хворих. Низькі титри ІФН у крові хворих з тяжкими формами ГКІ свідчать про пригнічення інтерферогенезу, що, безумовно, впливає на перебіг захворювання.

Підвищення титрів ІФН при легких і середньотяжких формах захворювання свідчить про наявність захисної функції організму і його спроможності протистояти інфекційному агенту. Рівень сироваткового інтерферону є непрямим показником його синтезу в різних органах і тканинах. Саме в результаті виділення ендogenous ІФН епітеліоцити кишечника стають резистентними до зараження, здатними до швидшого оновлення, особливо при вірусних діареях.

При проведенні статистичної обробки отриманих результатів встановлено наявність зворотної кореляційної залежності між рівнем сироваткового ІФН та тривалістю основних клінічних синдромів. Так, коефіцієнт кореляції між рівнем сироваткового ІФН та тривалістю інтоксикації в групі хворих на вірусні діареї дорівнює $-0,856$ ($p < 0,01$), що свідчить про виражений характер зв'язку. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем сироваткового інтерферону та тривалістю інтоксикації і в групі хворих на вірусно-бактеріальні діареї ($r = -0,938$; $p < 0,01$), сила зв'язку розцінена, як виражена. Також виявлений зворотний виражений кореляційний зв'язок між вмістом сироваткового ІФН та тривалістю діарейного синдрому, як в групі хворих з ГКІ вірусної етіології ($r = -0,927$; $p < 0,01$), так і в групі хворих на вірусно-бактеріальні діареї ($r = -0,944$; $p < 0,01$). Коефіцієнт кореляції між тривалістю катаральних проявів та рівнем сироваткового інтерферону в групі хворих на вірусні кишкові інфекції склав $-0,941$ ($p < 0,01$), що говорить про виражений характер зв'язку, в групі хворих на вірусно-бактеріальні діареї встановлено зворотний виражений кореляційний зв'язок між рівнем інтерферону та тривалістю катарального синдрому ($r = -0,752$; $p < 0,01$).

4.2. Вплив лікування аміксином ІС на інтерферогенез і перебіг ГКІ вірусної етіології

Під нашим спостереженням перебувало 93 пацієнти віком від 18 до 70 років, 40 чоловіків та 53 жінки, з гострими кишковими інфекціями вірусної етіології. Етіологічний діагноз було визначено на підставі клінічних проявів, бактеріологічного дослідження і ПЛР-діагностики випорожнень на виявлення геному вірусів, що спричинили діарею. Забір матеріалу для дослідження здійснювали до початку патогенетичної і етіотропної терапії.

Під час надходження до стаціонару всім хворим призначали загальноприйнятту базисну терапію, яка включала таке: адсорбуючі, в'язучі препарати, ферментні препарати, що не містять жовч, і регідратаційні стандартні розчини. Регідrataцію здійснювали пероральним або внутрішньовенним способом залежно від ступеня зневоднення. Пероральну регідrataцію проводили хворим, у яких не було блювоти, а показники зневоднення не перевищували I ступеня. Для оральної регідrataції використовували регідрон. Внутрішньовенну терапію здійснювали полііонними кристалоїдними розчинами, такими як трисоль, ацесоль, в об'ємах, адекватних водно-сольовим втратам. У випадках, коли у хворих прояви інтоксикації домінували над симптомами зневоднення, вводили колоїдні розчини (реосорбілакт).

Хворим на з ГКІ вірусної етіології (48 осіб) і з ГКІ вірусно-бактеріальної етіології (30 осіб) до базисної терапії додавали аміксин ІС по 0,125 г 1 раз на добу протягом першої і другої доби госпіталізації.

Як впливає із таблиці 4.2., в основній групі хворих, яким призначали аміксин, 25 осіб (52%) переносили ротавірусну інфекцію, 8 (16,7%) – аденовірусну інфекцію, 3 (6,3%) – астровірусний гастроентерит, 12 осіб (25%) – норовірусну інфекцію.

Таблиця 4.2

**Розподіл пацієнтів основної і контрольної груп, захворілих на вірусні
ГКІ, залежно від етіологічного чинника**

Група пацієнтів	РВІ		НВІ		АдВІ		АсВІ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна, n=48	25	52	12	25	8	16,7	3	6,3
Контрольна, n=45	16	35,6	17	37	7	15,6	5	11,1

У групі порвняння ротавірусну інфекцію було зареєстровано у 16 осіб (35,6%), астровірусну інфекцію – у 5 (11,1%), аденовірусну – у 7 (15,6%) і норовірусну – у 17 (37,8%) осіб.

До складу зазначених груп увійшли пацієнти, яких обирали за випадковим алфавітним принципом і дані яких були зіставляваними, що є необхідним для проведення статистичної обробки, а саме: вік, тяжкість захворювання, топіка ураження ШКТ, етіологія (вірусна або вірусно-бактеріальна) і тип діареї (осмотична, інвазивна).

Ефективність здійснюваної терапії оцінювали за регресом наявних диспепсичного й інтоксикаційного синдромів. Ураховували також концентрацію сироваткового інтерферону у хворих на ГКІ залежно від методу лікування і тяжкості захворювання. Одержані результати наведено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Середня тривалість клінічних симптомів у хворих на ГКІ вірусної етіології залежно від здійснюваної терапії

Клінічний симптом (синдром)	Середня тривалість від початку лікування, доби	
	Група хворих, яким проводили базисну терапію+аміксин ІС, n=48	Група хворих, яким проводили тільки базисну терапію, n=45
Діарея	2,06±0,2*	4,1±0,3
Блювота	1,2±0,2*	1,9±0,2
Біль в животі	2,52±0,2*	3,9±0,3
Бурчання	1,9±0,3*	3,2±0,4
Інтоксикація	1,8±0,2*	2,9±0,3
Підвищення температури	2,4±0,3*	3,8±0,5
Катаральні прояви	2,1±0,2*	4,3±0,4

Примітка: * – $p < 0,001$; p – статистична достовірність відмінностей між показниками в основній групі та групі порівняння.

Таким чином, як видно з таблиці 4.3., застосування аміксіну ІС при всіх вірусних гастроентеритах приводило до більш легкої форми перебігу захворювання і скорочення терміну тривалості основних клінічних проявів.

Дані, одержані в основній групі хворих, яким застосовували в комплексній терапії індуктор інтерферону аміксин ІС, порівняно з відповідними даними в контрольній групі, свідчили про скорочення терміну середньої тривалості проявів усіх клінічних синдромів, у тому числі інтоксикаційного, катарального, дегідратаційного синдромів, а також функціональних порушень з боку шлунково-кишкового тракту.

Так, діарейний синдром у 1-й групі хворих, яким застосовували в лікуванні аміксин ІС, купірувався в 2 рази швидше, ніж у групі хворих, яким

проводили тільки базисну терапію ($2,06 \pm 0,2$ проти $4,1 \pm 0,3$ доби). Швидше припинялося бурчання в животі ($1,9 \pm 0,3$ проти $3,2 \pm 0,4$ доби), купірувався больовий синдром ($2,52 \pm 0,2$ проти $3,9 \pm 0,3$ доби). На фоні застосування аміксину ІС блювота купірувалася першого ж дня лікування у 79,2% хворих, тоді як у групі хворих, яким не застосовували аміксин ІС, тривалість блювоти була на 0,5-1 добу більше.

Симптоми інтоксикації купірувалися на 1 добу раніше в групі хворих, яким застосовували аміксин ІС ($1,8 \pm 0,2$ проти $2,9 \pm 0,3$ доби). Найбільша клінічна ефективність аміксину ІС спостерігалася при оцінюванні регресу катаральних проявів. У середньому в основній групі катаральний синдром тривав протягом $2,1 \pm 0,2$ доби, тимчасом як у групі порівняння – $4,6 \pm 0,4$ доби.

Ми проаналізували щодобовий регрес симптомів хвороби у пацієнтів з вірусними гастроентеритами, яким застосовувалися різні схеми терапії (табл. 4.4).

У пацієнтів, яким застосовували аміксин, калові маси набували нормальної консистенції на 2-гу добу лікування у 77,1% хворих, на 3-тю добу – у 97,9 % хворих. Тільки в 1 хворого рідкі, але калові випорожнення зберігалися до 4 діб перебування в стаціонарі, що становило 4,1%, тимчасом як у групі порівняння стійка нормалізація випорожнень наставала в такі терміни: на 2-гу добу – у 8,9% хворих, на 3-тю – у 31,14%, на 6-ту добу – у 100% ($p < 0,001$).

Купірування інших функціональних порушень з боку ШКТ у групі хворих, яким застосовували в комплексній терапії аміксин, теж відбувалося значно швидше проти такого в групі порівняння. Так, уже через добу після початку терапії блювота припинилася в 79,2% випадків, а через 2 доби – в усіх спостережуваних хворих, тимчасом як у групі порівняння через добу блювота припинилася тільки у 22,2% випадків, за 2 доби – у 86,7% ($p < 0,001$), а у 6 пацієнтів (13,3%) зберігалася до 3-ї доби спостереження.

Таблиця 4.4

Динаміка зникнення симптомів ГКІ вірусної етіології залежно від здійснюваної терапії

Клінічний симптом	Група хворих	Доба зникнення симптомів і кількість хворих					
		1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та	6-та
Блювота	основна, n=48	38/79	48/100				
	порівняння, n=45	10/22,2 p<0,001	39/86,7 p<0,001	45/100			
Болі в животі	основна, n=48	6/12,5	23/47,9	42/87,5	48/100		
	порівняння, n=45	-	2/4,4 p<0,001	16/35,6 p<0,001	34/75,6 p<0,01	42/93,3	45/100
Діарея	основна, n=48	8/16,7	37/77,1	47/97,9	48/100		
	порівняння, n=45	-	4/8,9 p<0,001	14/31,1 p<0,001	24/53,3 p<0,001	43/95,6	45/100
Бурчання в животі	основна, n=48	8/16,7	34/70,8	46/95,8	48/100		
	порівняння, n=45	3/6,6 p>0,05	17/37,8 p<0,001	26/57,8 p<0,001	33/73,3 p<0,001	43/95,6	45/100
Інтоксикація	основна, n=48	14/29,2	43/89,6	48/100			
	порівняння, n=45	4/8,9 p<0,001	12/26,7 p<0,001	34/75,5 p<0,001	45/100		
Підвищення температури	основна, n=48	12/25	34/70,8	46/95,8	48/100		
	порівняння, n=45	-	5/11,1 p<0,001	28/62,2 p<0,001	41/91,1 p>0,05	45/100	
Катаральні прояви	основна, n=48	8/16,7	34/70,8	46/95,8	48/100		
	порівняння, n=45	-	-	10/22,2 p<0,001	19/42,2 p<0,001	45/100	

Примітка: у чисельнику – абсолютне число, у знаменнику – відсоток; p – статистична достовірність відмінностей між показниками в основній групі та групі порівняння.

Біль в животі в групі хворих, яким застосовували аміксин, припинилися до 3-ї доби лікування у 87,5% пацієнтів, а до 5-ї доби не мали місця у жодного хворого. Тим же часом у групі порівняння до 3-ї доби захворювання

ці симптоми були відсутні тільки в 35,6% випадків ($p < 0,001$) і зберігалися до 6-ї доби у 3 хворих (6,7%).

Бурчання в животі в групі хворих, яким застосовували аміксин, не визначалося на 2-гу добу лікування у 34 осіб, що становило 70,8%, а на 4-ту добу – у 100% пацієнтів. Тим же часом у групі порівняння зберігалось бурчання на 2-гу добу лікування у 62,2% пацієнтів ($p < 0,001$), а у 2 осіб (4,4%) – на 6-ту добу перебігу хвороби.

Аналіз динаміки щодобового регресу симптомів інтоксикації від початку лікування показав, що в першій групі на 2-гу добу лікування покращилися самопочуття й апетит у 72% хворих, а на 4-ту – в усіх хворих. У групі порівняння на 2-гу добу лікування поліпшення самопочуття відмічали лише 43% пацієнтів ($p < 0,001$), а на 4-ту – 92%.

Також на фоні прийому аміксину в більш ранні терміни нормалізувалася температура, зниження якої до субфебрильних значень спостерігалось вже після 1-ї доби лікування у 78% хворих, які мали фебрильну температуру до початку етіотропної терапії, тимчасом як у групі порівняння гарячка тривала до 4 діб.

На фоні лікування аміксином ІС катаральні прояви купірувалися на 2-3 доби раніше. Характерний симптом для ротавірусної інфекції – гіперемія зіву – в основній групі не відмічався на 3-тю добу лікування у 95,8% хворих, тоді як у групі порівняння тільки у 22,2% ($p < 0,001$).

Риніт у хворих, яким застосовували аміксин, не мав місця через 2 доби терапії у 75% хворих, кашель – у 100% хворих, тимчасом як у групі порівняння через 2 доби терапії позитивна динаміка по цих симптомах спостерігалася лише в 26,7 і 86,6% випадків відповідно. Аналіз динаміки щодобового регресу симптомів у хворих з вірусними гастроентеритами показав, що ефект здійснюваної терапії виявився не тільки в швидкій ліквідації водянистої діареї, але й скороченні частоти випорожнень, особливо протягом перших 2 діб лікування.

Аналіз клінічної ефективності застосування аміксину було проведено також залежно від ступеня тяжкості ГКІ вірусної етіології. Його результати наводяться в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Тривалість основних клінічних симптомів у хворих на ГКІ вірусної етіології залежно від ступеня тяжкості та методу терапії (у добах) ($M \pm m$)

Симптом (синдром)	Базисна терапія +Аміксин			Базисна терапія		
	Ступінь тяжкості хвороби			Ступінь тяжкості хвороби		
	Легкий, n=7	Середньо- тяжкий, n=36	Тяжкий, n =5	Легкий, n =7	Середньо- тяжкий, n=33	Тяжкий, n =5
Діарея	1,1±0,13, p ₁ <0,001	2,1±0,1, p ₂ <0,001	3,2±0,18, p ₃ <0,001	2,4±0,18	4,3±0,14	5,4±0,22
Блювота	1,1±0,13, p ₁ <0,05	1,4±0,1 p ₂ <0,001	1,8±0,18, p ₃ <0,001	1,4±0,19	2,0±0,1	2,8±0,18
Болі в животі	1,3±0,17, p ₁ <0,001	2,6±0,12 p ₂ <0,001	3,4±0,2, p ₃ <0,05	2,9±0,2	4,0±0,14	5,0±0,4
Бурчання	1,4±0,19, p ₁ <0,05	2,2±0,1 p ₂ <0,001	3,4±0,2, p ₃ <0,001	2,3±0,3	3,2±0,2	5,2±0,3
Інтоксикація	1,1±0,13, p ₁ >0,05	1,9±0,1 p ₂ <0,001	2,4±0,2, p ₃ <0,01	1,6±0,27	3,0±0,12	3,4±0,2
Підвищення температури	1,3±0,17, p ₁ <0,001	2,1±0,12 p ₂ <0,001	3,0±0,28, p ₃ <0,01	2,1±0,13	3,5±0,11	4,4±0,36
Катаральні прояви	1,1±0,13, p ₁ <0,001	2,3±0,1 p ₂ <0,001	2,8±0,3, p ₃ <0,001	2,9±0,11	4,6±0,11	4,8±0,18

Примітка: p₁ – статистична достовірність відмінностей між показниками у хворих основної групи та групи порівняння з легким ступенем тяжкості; p₂ – статистична достовірність відмінностей між показниками у хворих основної групи та групи порівняння середнього ступеня тяжкості;

p_3 – статистична достовірність відмінностей між показниками у хворих основної групи та групи порівняння тяжкого ступеня тяжкості

Дані, що наведено в таблиці 4.5., свідчать, що при тяжкій і при середньотяжкій формах ГКІ вірусної етіології одержано достовірні відмінності в ефективності лікування хворих основної і контрольної груп за більшістю клінічних симптомів захворювання.

Навіть за наявності тяжкої форми захворювання застосування аміксину ІС приводило до нормалізації випорожнень у всіх хворих не пізніше 4-ї доби від початку лікування, тоді як у групі порівняння на 4-ту добу лікування випорожнення нормалізувалися тільки у 25% хворих.

4.3. Порівняльна ефективність лікування хворих на ГКІ вірусно-бактеріальної етіології із застосуванням аміксину ІС

Під нашим спостереженням перебувало 60 пацієнтів на ГКІ змішаної вірусно-бактеріальної інфекції віком від 18 до 70 років, яких було поділено на 2 групи – основну (30 осіб) і групу порівняння (30 осіб). 30 хворим додатково до базисної терапії призначали аміксин по 0,125 г на добу протягом першого і другого дня госпіталізації. Групи хворих були репрезентативними за статтю, віком, тяжкістю перебігу, топикою уражень ШКТ, базисною терапією.

Розподіл хворих за етіологічним чинником і залежно від методу терапії наведено в табл. 4.6. У групі хворих, які приймали аміксин ІС (n=30), 4 особи переносили ротавірусну інфекцію у поєднанні з сальмонельозом, 1 особа – ротавірусну інфекцію із дизентерією, 11 – ротавірусну інфекцію з умовно-патогенною флорою.

Розподіл хворих на мікст-інфекцію основної і контрольної груп залежно від етіологічного чинника

Збудники	Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
Rotavirus+Salmonella	4	13,3	3	10
Rotavirus +Shigella	1	3,3	1	3,3
Rotavirus + умовно - патогенна флора	11	36,7	10	33,3
Norovirus+Salmonella	2	6,7	-	-
Norovirus + Shigella	-	-	2	6,7
Norovirus + умовно - патогенна флора	5	6,7	5	16,7
Adenovirus + умовно - патогенна флора	7	23,3	9	30

У 2 хворих було діагностовано норовірусну інфекцію у поєднанні з сальмонельозом, у 5 – норовірусну інфекцію з умовно-патогенною флорою. У 7 хворих спостерігалось поєднання аденовірусної інфекції з умовно-патогенною флорою.

В групі порівняння у 3 осіб була ротавірусна інфекція і сальмонельоз, 1 хворий переносив ротавірусну інфекцію і шигельоз, 10 – ротавірусну інфекцію у поєднанні з умовно-патогенною флорою. У 2 хворих виявлено норовіруси і шигели, у 5 – норовіруси й умовно-патогенні мікроорганізми. У 9 пацієнтів спостерігалось поєднання аденовірусної інфекції і умовно-патогенної флори.

У зв'язку з ідентичною локалізацією патологічного процесу і механізмом дії аміксіну ІС, порівняння його ефективності проводилося незалежно від комбінації етіологічних чинників.

Застосування аміксіну ІС у комплексній терапії хворих на ГКІ вірусно-бактеріальної етіології приводило до скорочення тривалості всіх симптомів (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Середня тривалість клінічних симптомів у хворих на ГКІ вірусно-бактеріальної етіології залежно від здійснюваної терапії (M±m)

Симптом (синдром)	Середня тривалість від початку лікування, добы	
	Основна група (базисна терапія + аміксин), n=30	Група порівняння (базисна терапія), n=30
Діарея	3,6±0,19	5,3±0,21*
Блювота	2,6±0,13	3,8±0,15*
Болі в животі	3,4±0,19	5,2±0,19*
Бурчання	2,9±0,13	4,6±0,16*
Інтоксикація	3,0±0,26	4,2±0,23*
Підвищення температури	4,0±0,16	5,0±0,21*
Катаральні прояви	2,2±0,16	3,8±0,16**

Примітка: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$; p – статистична достовірність відмінностей між показниками в основній групі та групі порівняння.

Як видно із таблиці 4.7., діарейний синдром і блювота купірувалися практично на 2 дні раніше в групі хворих, які приймали аміксин ($3,6 \pm 0,19$ і $2,6 \pm 0,13$ доби відповідно), проти таких показників у групі порівняння ($5,3 \pm 0,21$ і $3,8 \pm 0,15$ доби відповідно; $p < 0,001$).

Болі в животі й бурчання припинилися у хворих основної групи майже на 2 доби раніше, ніж у групі порівняння ($3,4 \pm 0,19$ і $2,9 \pm 0,13$ доби проти $5,2 \pm 0,19$ і $4,6 \pm 0,16$ доби відповідно; $p < 0,001$).

Також на фоні прийому аміксину в більш ранні терміни у пацієнтів поліпшувалося самопочуття ($3,0 \pm 0,26$ проти $4,2 \pm 0,23$ доби у групі порівняння) і нормалізувалася температура ($4,0 \pm 0,16$ проти $5,0 \pm 0,21$ доби у групі порівняння; $p < 0,001$).

Лікування аміксином ІС сприяло більш виразній позитивній динаміці катаральних симптомів. В основній групі вони спостерігалися в середньому $2,2 \pm 0,16$ доби, тоді як у групі порівняння – $3,8 \pm 0,16$ доби ($p < 0,05$).

Щодобове спостереження за хворими дозволило прослідкувати динаміку зникнення основних клінічних проявів, які мали місце від початку лікування в основній групі і в групі порівняння (табл. 4.9.).

Симптоми інтоксикації (слабкість, поганий апетит, головний біль) ліквідовувалися досить швидко в групі хворих, які приймали аміксин ІС. Так, вже на 3-тю добу лікування у більшості хворих (66,7%) значно поліпшилося самопочуття. Лише у 6 пацієнтів інтоксикація зберігалася до 5-ї і 6-ї доби терапії (20% випадків).

Тим же часом у групі порівняння до 3-ї доби поліпшення самопочуття відбувалося тільки у 23,3% осіб ($p < 0,01$), а у 6,3% пацієнтів інтоксикація зберігалася до 7-ї доби лікування.

**Динаміка зникнення симптомів при ГКІ вірусно-бактеріальної етіології
залежно від здійснюваної терапії**

Симптом (синдром)	Групи хворих	Кількість хворих, у яких зникли симптоми на визначену добу лікування							
		1-ша доба	2-га доба	3-тя доба	4-та доба	5-та доба	6-та доба	7-ма доба	8-ма доба
Інтоксикація	основна, n=30	6/20	11/36,7	20/ 66,7	24/80	29/ 96,7	30/ 100	-	-
	порівняння, n=30	-	4/13,3 p<0,05	7/23,3 p<0,01	18/60 p<0,05	26/86,7 p>0,05	28/93,3 p>0,05	30/ 100	-
Блювота	основна, n=30	2/6,7	12/40	28/ 93,3	30/ 100	-	-	-	-
	порівняння, n=30	-	2/6,7 p<0,01	9/30 p<0,001	27/90 p>0,05	29/ 96,7	30/ 100	-	-
Підвищення температури	основна, n=30	-	3/10	6/20	22/73,3	30/100	-	-	-
	порівняння, n=30	-	1/3,3 p>0,05	4/13,3 p>0,05	8/26,7 p<0,001	20/66,7 p<0,001	28/ 93,3	30/ 100	-
Діарея	основна, n=30	-	5/16,7	13/ 43,3	25/ 83,3	28/ 93,3	30/ 100	-	-
	порівняння, n=30	-	-	2/6,7 p<0,001	5/16,7 p<0,001	20/66,7 p<0,01	25/83,3 p>0,05	28/ 93,3	30/ 100
Домішки у випорожненнях	основна, n=30	5/16,7	15/50	25/83,3	28/93,3	30/100	-	-	-
	порівняння, n=30	-	5/16,7 p<0,001	10/33,3 p<0,001	14/46,7 p<0,001	18/60 p<0,001	25/ 83,3	28/ 93,3	30/ 100
Бурчання в животі	основна, n=30	-	10/33,3	24/80	30/100	-	-	-	-
	порівняння, n=30	-	-	3/10 p<0,001	15/50 p<0,001	25/ 83,3	30/ 100	-	-
Болі в животі	основна, n=30	-	5/16,7	19/63,3	25/83,3	29/96,7	30/100	-	-
	порівняння, n=30	-	-	2/6,7 p<0,001	5/16,7 p<0,001	21/70 p<0,05	25/ 83,3 p>0,05	30/ 100	-
Катаральні прояви	основна, n=30	7/ 23,3	20/ 66,7	28/ 93,3	30/ 100	-	-	-	-
	порівняння, n=30	-	3/10 p<0,001	9/30 p<0,001	24/80 p>0,05	30/100	-	-	-

Примітка: у чисельнику – абсолютне число, у знаменнику – відсоток; p – статистична достовірність відмінностей між показниками в основній групі та групі порівняння.

Як впливає з таблиці 4.9., температура тіла нормалізувалася у хворих з вірусно-бактеріальними ГКІ, яким застосовували аміксин, до 4-ї доби лікування в 73,3% випадків, а в групі порівняння за цей же період тільки у 26,7% випадків ($p < 0,001$). Нормалізація температури тіла в усіх хворих, які приймали аміксин, наставала до 6-ї доби лікування, а в групі порівняння – до 7-ї доби від початку терапії.

Такий симптом, як блювота, вже на 2-гу добу лікування не відмічався у 40% хворих основної групи, тимчасом як у групі порівняння на 2-гу добу блювота припинилася тільки у 2 пацієнтів, що становило 6,7% ($p < 0,01$).

Випорожнення у хворих, які приймали аміксин, набувало кашкоподібного характеру вже на 2-гу – 3-тю добу лікування в 83,3% випадків, а в групі порівняння – в 33,3% випадків. Домішки у випорожненнях (слиз, зелень, прожилки крові) зникли у хворих в основній групі на 3-тю добу в 83,3% випадків, на 5-ту – у решти пацієнтів. У хворих групи порівняння, яким проводили базисну терапію, нормалізація випорожнень відбувалася більш повільно. Домішки у випорожненнях у вигляді слизу спостерігалися на 3-тю добу лікування в 66,6% випадків ($p < 0,001$) і зберігалися у 16,7% хворих до 6-ї доби. Повна нормалізація випорожнень у всіх хворих, які приймали аміксин, наставала на 6-ту добу лікування, тоді як у групі порівняння – тільки на 8-му.

Такі симптоми, як бурчання і болі в животі, що супроводжують діарею, відрізнялися по термінах зникнення в обох групах хворих.

В основній групі болі в животі припинилися у більшості хворих (63,3% випадків) на 3-тю добу лікування, а на 5-ту – у 96,7% пацієнтів. У групі порівняння до 3-ї доби лікування на болі не скаржилися тільки 6,7% хворих ($p < 0,001$), а до 5-ї доби – 70% пацієнтів ($p > 0,05$). У 5 пацієнтів цієї групи болі в животі зберігалися до 7-ї доби лікування.

Бурчання в животі в усіх хворих, які приймали аміксин, не визначалося на 4-ту добу лікування, тимчасом як у групі порівняння воно спостерігалось до 6-ї доби терапії.

Катаральні прояви в групі хворих, яким застосовували аміксин, припинилися на 3 добу у більшості пацієнтів – 93,3%, в той час, як в групі порівняння – тільки у третини хворих – 30% ($p < 0,001$)

Таблиця 4.10

Тривалість основних клінічних симптомів у хворих на ГКІ вірусно-бактеріальної етіології залежно від ступеня тяжкості й методу терапії (у добах)

Симптоми	Базисна терапія +Аміксин			Базисна терапія		
	Ступінь тяжкості			Ступінь тяжкості		
	Легкий, n=5	Середньо-тяжкий, n=20	Тяжкий, n =5	Легкий, n =5	Середньо-тяжкий, n=19	Тяжкий, n =6
Діарея	2,0±0,01 $p_1 < 0,01$	3,65±0,13 $p_2 < 0,001$	5,2±0,37 $p_3 < 0,01$	3,6±0,25	5,16±0,09	7,16±0,31
Блювота	1,6±0,25 $p_1 > 0,05$	2,65±0,49 $p_2 < 0,001$	3,4±0,55 $p_3 < 0,05$	2,6±0,25	3,79±0,43	4,67±0,82
Болі в животі	2,0±0,01 $p_1 < 0,01$	3,3±0,13 $p_2 < 0,001$	5,0±0,32 $p_3 < 0,05$	3,6±0,24	4,9±0,10	5,7±0,21
Бурчання	2,0±0,01 $p_1 < 0,01$	2,85±0,13 $p_2 < 0,001$	3,8±0,2 $p_3 < 0,001$	3,4±0,24	4,3±0,14	5,7±0,21
Інтоксикація	1,0±0,01 $p_1 < 0,01$	2,95±0,25 $p_2 < 0,001$	5,0±0,31 $p_3 > 0,05$	2,2±0,2	4,4±0,2	6,0±0,37
Підвищення температури	2,4±0,24 $p_1 > 0,05$	4,2±0,12 $p_2 < 0,001$	4,6±0,24 $p_3 < 0,01$	2,8±0,2	5,1±0,15	6,2±0,31
Катаральні прояви	1,0±0,01 $p_1 < 0,01$	2,15±0,13 $p_2 < 0,001$	3,4±0,24 $p_3 < 0,01$	2,0±0,24	3,8±0,12	4,8±0,11

Примітка: p_1 – статистична достовірність відмінностей між показниками у хворих основної групи та групи порівняння з легким ступенем

тяжкості; p_2 – статистична достовірність відмінностей між показниками у хворих основної групи та групи порівняння середнього ступеня тяжкості; p_3 – статистична достовірність відмінностей між показниками у хворих основної групи та групи порівняння важкого ступеня тяжкості

Таким чином, включення аміксину ІС до комплексної терапії хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології мало істотний позитивний вплив на перебіг хвороби і її тривалість.

З огляду на вищевикладене, аміксин ІС, як на нашу думку, слід застосовувати для терапії хворих на ГКІ як вірусної, так і вірусно-бактеріальної етіології.

Вміст сироваткового інтерферону у хворих на ГКІ вірусної етіології, яких лікували за різними схемами.

У 48 пацієнтів з ГКІ вірусної етіології, яким проводили базисну терапію з включенням аміксину, і у 45 пацієнтів з ГКІ вірусної етіології, яким здійснювали тільки базисну терапію, на 1-шу і 3-тю добу госпіталізації досліджували концентрацію сироваткового інтерферону (табл. 4.11).

В крові хворих під час надходження до стаціонару рівень сироваткового інтерферону коливався в межах від 0 до 80 МО/мл. У середньому він в основній групі дорівнював $22,5 \pm 0,57$, а в групі порівняння – $21,4 \pm 0,59$ МО/мл.

На 3-тю добу після курсу проведеної терапії у хворих, які приймали аміксин ІС, середній показник сироваткового інтерферону становив $42,6 \pm 0,72$ МО/мл, тоді як у групі порівняння цей показник був $17,9 \pm 0,44$ МО/мл.

Рівень сироваткового інтерферону в крові хворих на вірусні кишкові інфекції на першу і третю добу від початку лікування ($M \pm m$) (МО/мл)

Група хворих	Рівень сироваткового інтерферону, 1-ша доба	Рівень сироваткового інтерферону, 3-тя доба
Хворі, яким проводили базисну терапію з аміксином	22,5±0,57	42,6±0,72, p<0,01
Хворі, яким проводили базисну терапію	21,4±0,59	17,9±0,44, p>0,05
Здорові особи	4,0±0,59	p<0,01

П р и м і т к а: p - статистична достовірність між показниками рівня сироваткового ІФН до та після лікування.

Очевидно, що підвищення рівня сироваткового інтерферону в крові хворих під час їх надходження до стаціонару в обох групах пацієнтів було зумовлене індукуючою дією вірусів. Підвищення в крові пацієнтів рівня сироваткового інтерферону на 3-тю добу лікування мало місце тільки в основній групі хворих і зумовлене додатковою стимуляцією його вироблення завдяки застосуванню аміксину - 22,5±0,57 МО/мл проти 42,6±0,72 МО/мл, p<0,01 .

Враховуючи, що не всі віруси, які спричинюють ГКІ, однаково стимулюють інтерферогенез, ми проаналізували, як змінюється рівень сироваткового інтерферону у хворих на ГКІ після курсу лікування залежно від етіологічного чинника (табл. 4.12).

Вміст сироваткового інтерферону у хворих на ГКІ різної вірусної етіології до і після лікування (M±m) (МО/мл)

Етіологічний чинник	Групи хворих	Рівень інтерферону, 1-ша доба	Рівень інтерферону, 3-тя доба
Ротавіруси	основна, n=25	27,6 ±3,5	52,5±5,1, p<0,01
	порівняння, n=16	24,9±4,4	17,6±3,4, p>0,05
Норовіруси	основна, n=12	24,7±6,6	44±7,7, p<0,01
	порівняння, n=17	24,1±5,3	17,7±3,3, p>0,05
Аденовіруси	основна, n=8	10,25±4,2	15,1±2,9, p>0,05
	порівняння, n=7	7,3±1,0	8,1±1,0, p>0,05
Астровіруси	основна, n=3	26,7±5,4	61,3±9,0, p<0,01
	порівняння, n=5	22,8±9,4	18,4±1,0, p>0,05

Примітка: p – статистична достовірність відмінностей між показниками у хворих на вірусні гастроентерити до та після лікування.

Як видно з таблиці 4.12, у групі хворих з підтвердженою ротавірусною інфекцією при лікуванні аміксином простежувалося підвищення рівня сироваткового інтерферону в 2 рази проти початкового рівня (52,5±5,1 МО/мл і 27,6±3,5 МО/мл відповідно; p<0,01), тоді як у групі порівняння рівень сироваткового інтерферону знизився від 24,9±4,4 МО/мл до 17,6±3,4МО/мл на 3-тю добу від початку лікування; p>0,05.

Виразне підвищення рівня сироваткового інтерферону після застосування аміксину спостерігалось у хворих з норовірусною інфекцією (24,7±6,6 МО/мл на 1-шу добу і 44,0±7,7 МО/мл на 3-тю добу від початку лікування; p<0,01). У хворих з норовірусною інфекцією, які не приймали

аміксин, до 3-ї доби лікування відмічалось зниження сироваткового інтерферону ($24,1 \pm 5,3$ МО/мл на 1-шу добу і $17,7 \pm 3,3$ МО/мл на 3-тю добу від початку терапії; $p > 0,05$).

Максимально (у 2,5 разу) підвищився рівень сироваткового інтерферону у хворих з астровірусною інфекцією після застосування аміксину ($26,7 \pm 5,4$ МО/мл і $61,3 \pm 9,0$ МО/мл відповідно; $p < 0,01$). В групі порівняння початковий рівень інтерферону був $22,8 \pm 9,4$ МО/мл, а на 3-тю добу – $18,4 \pm 1,0$ МО/мл; $p > 0,05$.

При вивченні інтерфероногенезу в групі хворих з підтвердженою аденовірусною інфекцією мала місце більш низька активація процесу після прийому аміксину. Під час надходження до стаціонару у хворих основної групи рівень сироваткового інтерферону був $10,25 \pm 4,2$ МО/мл, а на 3-тю добу лікування – $15,1 \pm 2,9$ МО/мл, $p > 0,05$. У хворих групи порівняння, також як і при інших вірусних ГКІ, на 3-тю добу лікування рівень сироваткового інтерферону залишався майже незмінним – $7,3 \pm 1,0$ МО/мл проти такого під час їх надходження до стаціонару ($8,1 \pm 1,0$ МО/мл); $p > 0,05$.

Вміст сироваткового інтерферону у хворих на ГКІ вірусно-бактеріальної етіології, яким проводили лікування за різними схемами

У 30 пацієнтів з ГКІ вірусно-бактеріальної етіології, яким проводили базисну терапію з включенням аміксину ІС, і у 30 пацієнтів з ГКІ вірусно-бактеріальної етіології, яким здійснювали тільки базисну терапію, на 1-шу і 3-тю добу госпіталізації досліджували концентрацію сироваткового інтерферону.

В крові хворих під час їх надходження до стаціонару рівень сироваткового інтерферону коливався в межах від 0 до 80 МО/мл. У середньому рівень сироваткового інтерферону в крові у хворих основної групи становив $18,5 \pm 2,2$ МО/мл, а у хворих групи порівняння – $16,8 \pm 3,0$ МО/мл.

Таблиця 4.13

**Рівень сироваткового інтерферону в крові хворих на вірусно-
бактеріальні кишкові інфекції на першу і третю добу від початку
лікування, (M±m) (МО/мл)**

Група хворих	Рівень сироваткового інтерферону, 1-ша доба	Рівень сироваткового інтерферону, 3-тя доба
Хворі, яким проводили базисну терапію з аміксином ІС	18,5±2,2	29,3±3,2, p<0,01
Хворі, яким проводили базисну терапію	16,8±3,0	18,5±2,1, p>0,05
Здорові особи	4,0±0,59	p<0,01

П р и м і т к а: p - статистична достовірність між показниками рівня сироваткового ІФН до та після лікування

На 3-тю добу після проведеної терапії у хворих, які приймали аміксин ІС, середній показник сироваткового інтерферону дорівнював 29,3±3,2 МО/мл, тоді як у групі порівняння він становив 18,5±2,1 МО/мл.

Підвищення рівня сироваткового інтерферону в крові хворих з вірусно-бактеріальними кишковими інфекціями під час надходження до стаціонару було виражене меншою мірою, ніж при вірусних діареях, оскільки бактеріальні агенти, очевидно, є більш слабкими індукторами інтерферону. Підвищення в крові пацієнтів рівня сироваткового інтерферону на 3-тю добу лікування зумовлене додатковою стимуляцією його вироблення завдяки застосуванню аміксину ІС; p<0,01 .

Таким чином, статистично доведено, що включення аміксину ІС приводить до скорочення терміну тривалості клінічних проявів захворювання. На фоні терапії аміксином ІС спостерігалась значна активація синтезу сироваткового інтерферону. Отже, аміксин ІС потрібно включати до комплексної терапії хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Широка розповсюдженість, висока захворюваність на гострі кишкові інфекції у всіх вікових категоріях, різноманітний спектр збудників захворювань цієї групи, а також недостатній рівень діагностики ГКІ на сучасному етапі – все це визначає необхідність упровадження до лікувальних установ нових методів дослідження з метою більш повного розшифрування збудників, спроможних спричиняти ГКІ. Вивчення особливостей клінічної картини цих захворювань дає можливість лікарям цілеспрямовано обстежувати хворих і удосконалювати методи терапії хворих на ГКІ бактеріальної і вірусної етіології [28, 43].

Протягом останніх десятиліть доведено роль вірусів у виникненні значної частини гострих діарейних захворювань. Такі дослідження проведено переважно у дітей [34, 205, 238].

Вірусні діареї обумовлені такими інфекційними агентами, як ротавіруси, аденовіруси, каліцивіруси, томовіруси, астровіруси, коронавіруси, які в нашій країні вивчаються досить рідко, тимчасом як ротавірус, за даними ВООЗ, є причиною більш ніж 130 млн. захворювань на ГКІ щороку в усьому світі [53, 213, 222, 237]. Аденовіруси (типи 40, 41) є причиною виникнення діарей у дітей (від 7 до 17% випадків) [38, 115].

І лише останніми роками з'явилися поодинокі дослідження, в яких розглядаються деякі сторони проблеми вірусних кишкових інфекцій у дорослих осіб [56, 115, 164]. Недостатньо вивченою є клініка ГКІ вірусної етіології, мало уваги приділяється нині існуючим новим методам їхньої діагностики, не розроблено методи специфічної терапії.

Останнім часом важливого значення набуває проблема ГКІ змішаної етіології. Частота виявлення змішаних форм гострих кишкових інфекцій, на думку деяких авторів, коливається від 7,3 до 40% [76, 109, 205, 225].

Більшістю авторів описуються клінічні особливості змішаних вірусно-бактеріальних інфекцій у дітей. Тим же часом відомості про нечисленні випадки захворювання на змішані інфекції у дорослих осіб мають місце в одиничних працях [21, 80, 78].

Також, у доступній нам літературі ми зустріли обмежену кількість праць, у яких розглядалися б особливості клінічної картини перебігу ГКІ, спричинених різними вірусами, клінічні особливості діарейних захворювань вірусно-бактеріальної етіології у дорослих, а також праць, пов'язаних із дослідженням рівня сироваткового інтерферону у хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології.

Окрім того, залишається актуальною проблема вдосконалення і розробки нових методів лікування хворих на вірусні й вірусно-бактеріальні діареї. Разом із тим, зростає полірезистентність збудників ГКІ бактеріальної природи до застосовуваних антибактеріальних препаратів.

З огляду на вищевикладене, становлять інтерес питання щодо використання методу ПЛР-діагностики в розшифруванні ГКІ, вивчення особливостей клінічної картини ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології, ефективності інтерферогенезу аміксином ІС у лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції. Кишкові інфекції – нова галузь застосування індуктора інтерферону аміксину, тому залишається невирішеною низка питань, зокрема терапевтична ефективність, можливий вплив на інтерферогенез у хворих на ГКІ.

У зв'язку з зазначеним вище метою нашого дослідження було вивчити особливості клінічного перебігу ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології, удосконалити методи їх діагностики і лікування. Для досягнення цієї мети ми визначили такі завдання:

1. Визначити частку і сезонність виникнення різних вірусних і вірусно-бактеріальних кишкових інфекцій серед госпіталізованих дорослих пацієнтів.

2. Вивчити клінічні особливості перебігу ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології.
3. Дослідити стан інтерферогенезу за рівнем сироваткового інтерферону у хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології у динаміці захворювання і залежно від методів терапії.
4. Оцінити ефективність аміксину ІС у лікуванні хворих на вірусні й вірусно-бактеріальні ГКІ.
5. Розробити алгоритм обстеження хворих на ГКІ з урахуванням сезонності та клінічної картини захворювання.

Дослідження проводили на базі Одеської міської клінічної інфекційної лікарні. Виявлення збудників, що спричиняли ГКІ, здійснювали у ФДУН ЦНДІ епідеміології Роспоживнагляду РФ (м. Москва). Інтерферогенез досліджували на базі лабораторії контролю якості імунобіологічних препаратів ДУ «Інститут епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського НАМНУ» (м. Київ).

Усього обстежено 300 пацієнтів. У 103 із них у зразках випорожнень методом ПЛР було виявлено тільки віруси, а у 60 – водночас із вірусами патогенні й умовно-патогенні ентеробактерії.

Аналіз сезонної частоти захворюваності показав, що найбільшу кількість хворих з ротавірусною інфекцією (83%) госпіталізовано під час зимово-весняного періоду. Норовірусна інфекція реєструвалася переважно восени (41,4%). Астро- і аденовірусні інфекції виявлялися переважно в зимово-весняний період (75 і 73,3% відповідно).

Серед хворих переважали особи молодого віку (до 39 років – 65%).

Пік захворюваності на вірусно-бактеріальні інфекції припадав на літній період, тобто збігався з епідемічним підвищенням захворюваності на ГКІ в жарку пору року.

Більшість пацієнтів переносили захворювання в середньотяжкій формі (74,2%). Тяжкі форми хвороби мали місце при ротавірусній (14,6%) і норовірусній (13,7%) етіології ГКІ. Найбільший відсоток легких форм

захворювання спостерігався при астровірусних (25%) і аденовірусних (26,7%) ГКІ.

Нами виявлено, що змішана вірусна інфекція перебігає більш тяжко порівняно з моноінфекціями, що дозволяє зробити припущення про можливість синергізму вірусних і бактеріальних агентів.

Під час первинного огляду хворого враховували клінічні прояви хвороби, які дозволяють формулювати синдромальний діагноз (гострий гастрит, гострий гастроентерит, гострий гастроентероколіт, гострий ентерит, гострий ентероколіт), оцінити тип діареї і визначити ступінь тяжкості.

У тому випадку, коли в клінічній картині переважав один із синдромів, при визначенні ступеня тяжкості орієнтувалися на ступінь виразності провідного синдрому.

Аналіз клінічного перебігу вірусних ГКІ дозволив виявити характерні синдроми для кожної нозоформи.

Особливостями ГКІ ротавірусної етіології у наших спостереженнях були такі: синдром інтоксикації (100% випадків), підвищення температури тіла (92,6% випадків), діарея (100% випадків), блювота (73,2% випадків), болі в животі (85,3% випадків). Підвищення температури у 68,2% хворих супроводжувалося остудою, а у 36,5% – головним болем. Висота температурної реакції, як правило, відповідала тяжкості захворювання. Випорожнення були водянистими у 36,6% хворих. У більшості випадків були забарвлені в жовтий або жовто-коричневий колір, іноді мали пінявий характер, містили неперетравлені залишки їжі. Частота випорожнень у більшості хворих (73,2%) була 6-9 разів на добу, і лише у 17% – 10 і більше разів на добу.

Нудота і блювота відмічалися в 56,1 і 73,2% випадків відповідно. У 43,9% хворих була багаторазова блювота (до 5 разів на добу).

Помірні болі в животі під час пальпації спостерігалися в 85,3% випадків і локалізувалися в епі- і мезогастральній ділянках. Характерний

симптом для ротавірусної інфекції – бурчання під час пальпації петель кишечника – спостерігався в 70,7% випадків.

На фоні багаторазових водянистих випорожнень і повторюваної блювоти у 70,7% хворих мали місце спрага, сухість у роті, м'язова слабкість, що відповідає симптомам збезводнення I ступеня.

У 7,3% пацієнтів відмічалися короткочасні судоми литкових м'язів, хриплість голосу, зниження тургору шкіри, що відповідає симптомам збезводнення II ступеня.

Респіраторний синдром при ротавірусній інфекції спостерігався в 34,1% випадків. Хворі скаржилися на першіння в горлі, сухий кашель, нежить. Під час огляду мала місце гіперемія слизової оболонки піднебінних дужок, м'якого піднебіння, задньої стінки глотки.

В наших спостереженнях при ротавірусній інфекції реєструвалися також зміни з боку серцево-судинної системи. Так, тахікардія спостерігалася в 85,3% випадків; зниження АТ нижче за 90 мм рт.ст мало місце тільки при тяжкому перебігу хвороби (12,2% випадків).

Таким чином, сукупність таких симптомів, як водяниста діарея, катаральні прояви з боку верхніх дихальних шляхів, гарячка, інтоксикація, нерясна повторювана блювота, є характерними симптомами ротавірусної інфекції.

Клінічна картина, яку ми спостерігали в обстежених хворих співпадає з характерними симптомами ротавірусної інфекції, що описані в літературі. Так, захворювання, як правило, починається гостро – з підвищення температури, блювоти і проносу. У 10-15% випадків відмічається продромальний період у вигляді головного болю, ознобу, закладеності носа, першіння в горлі, загальної слабості, легкого кашлю, бурчання і неприємних відчуттів у животі [28, 37, 67, 124, 125]. Синдром гастроентериту характеризується розвитком водянистої рясної діареї, виникненням бурчання і болів в епігастрії і припулковій ділянці, а також наявністю нудоти і блювоти [115, 163, 249, 177].

Кратність дефекації у дорослих при ротавірусній інфекції залежно від тяжкості перебігу захворювання описується в літературі неоднозначно. При легкому перебігу – від 2 до 10 разів на добу, при середньотяжкому і тяжкому – від 7 до 20 разів на добу [28, 37, 115, 163, 164]. Кратність блювоти у хворих із середньотяжким перебігом інфекції не перевищує 3 разів на добу, вона є нетривалою і реєструється протягом 1-3 діб [37, 115, 163].

Частота виникнення болів у животі при ротавірусній діареї, за літературними даними, коливається у межах від 30 до 95% випадків.

Гарячка у дорослих хворих спостерігається рідше, ніж у дітей. У переважної більшості максимальне підвищення температури тіла не перевищувало 38°C [164].

Разом із диспептичним синдромом у пацієнтів часто спостерігаються симптоми ураження верхніх дихальних шляхів, як-то: першіння в горлі, нежить, кашель, гіперемія слизових оболонок м'якого піднебіння, піднебінних дужок, задньої стінки глотки, зернистість у основи язичка [28, 163].

Зневоднення того або іншого ступеня має місце у дорослих, хворих на ротавірусний гастроентерит, рідше, ніж у дітей (від 20 до 35% випадків).

Початок гастроентериту норовірусної етіології в наших спостереженнях був гострим, з раптово виникаючою блювотою. Остання була багаторазовою, рясною, провокувалася навіть питтям води. Інтوکсикація виявлялася підвищенням температури тіла (у 86,2% пацієнтів) і слабкістю (у 72,4% хворих). На головний біль скаржилися тільки 13,7% пацієнтів, а респіраторний синдром у вигляді гіперемії слизової оболонки ротоглотки і риніту спостерігався у 6,9% випадків.

Діарея приєднувалася до блювоти. Випорожнення в більшості випадків (51,7%) були рідкими, каловими, нерясними, а у 38% хворих – кашкоподібними, з частотою 2-3 рази на добу, і лише в 10,3% випадків мала місце водяниста діарея.

Дегідратація I ступеня розвивалася на фоні багаторазової блювоти у 37,9% хворих, виявлялася спрагою, сухістю в роті, слабкістю.

Таким чином, при норовірусній інфекції у клінічній картині переважала раптово виникаюча багаторазова рясна блювота на фоні вираженого і помірного діарейного синдромів інтоксикації.

Згідно з останніми літературними даними норовірус є найбільш частою причиною спалахів гастроентеритів у дорослих [201, 212, 216, 232, 238, 247].

Початок хвороби щонайгостріший, температура протягом 6-8 годин підвищується до високих значень, відмічаються остуда, ломота в тілі, міалгії, запаморочення, головний біль. Виникають нудота, блювота, часто багаторазова, що дало підставу для першої назви цієї хвороби «зимова блювотна хвороба» [74, 89].

На тлі виразного інтоксикаційного синдрому у пацієнтів виникають болі в животі й рідкі випорожнення, кратність яких протягом доби сягає 5-8, а іноді й більше разів [92]. Особливістю перебігу норовірусної інфекції є короткочасність клінічних проявів. У більшості випадків уже через 1-2 доби від початку захворювання відмічається купірування клінічних ознак хвороби.

Астровірусна інфекція реєструвалася в наших спостереженнях тільки у 8 пацієнтів, що дорівнювало 8,6%.

Клінічна картина характеризувалася наявністю 2 синдромів – інтоксикаційного і синдрому гастроентериту.

Катаральні прояви у вигляді гіперемії слизової оболонки ротоглотки спостерігалися у 12,5% хворих. На відміну від рота- і норовірусних гастроентеритів, при астровірусній інфекції легкі форми відмічалися майже в 2 рази частіше, а тяжких форм хвороби не було.

Початок хвороби гострий, з підвищенням температури (75% випадків) і синдромом гастроентериту. Водянисті випорожнення спостерігалися у 25% хворих, а рідкі калові – у 75%. Частота випорожнень у більшості хворих не перевищувала 6-9 разів на добу. Нудота при цій інфекції реєструвалася частіше, ніж блювота (87,5 і 62,5% випадків відповідно). Болі в животі

відмічалися у 75% хворих, були неінтенсивними і мали нападоподібний характер.

Отже, можна констатувати, що клінічна картина астровірусної інфекції характеризувалася відсутністю тяжких форм хвороби, помірно вираженим діарейним та інтоксикаційним синдромами, не різко вираженими катаральними проявами з боку ротоглотки.

За даними зарубіжних авторів, астровіруси можуть спричиняти як спорадичні випадки, так і спалахи ОГЕ [208, 226, 248].

Інкубаційний період астровірусних ГЕ становить 1-2 доби. Діарея різного ступеня виразності – найбільш частий симптом. Підвищення температури тіла частіше за все до субфебрильних цифр спостерігається, за даними літератури, у третини хворих [164].

При аденовірусній інфекції мали місце водночас гарячка, інтоксикація, респіраторний синдром, болі в животі та діарея. На відміну від інших вірусних гастроентеритів, катаральні прояви були більш як у половини хворих (у 53,3% хворих) і виявлялися симптомами фарингіту, риніту, кон'юнктивіту.

У більшості хворих (80%) підвищувалася температура тіла, яка в усіх випадках супроводжувалася остудою; 60% пацієнтів скаржилися на головний біль, а 73,3% – відмічали виразну слабкість.

Синдром гастроентериту був виражений помірно. Нудота і блювота спостерігалися приблизно у половини хворих (53,3 і 46,7% відповідно).

Частота випорожнень у більшості хворих (66,7%) була 3-5 разів на добу. На відміну від інших вірусних гастроентеритів, 20% хворих відмічали наявність кашкоподібного випорожнення не більш як 2 рази на добу.

Незважаючи на помірно виражені диспептичні прояви, більшість хворих скаржилися на болі в животі, що, ймовірно, зумовлене збільшенням мезентеріальних лімфатичних вузлів.

Таким чином, при аденовірусній інфекції гастроінтестинальний синдром поєднувався з більш вираженими больовим і катаральним синдромами.

За даними сучасної літератури аденовірусна кишкова інфекція характеризується помірно вираженою інтоксикацією, невисокою, але тривалою температурою. Диспептичні прояви у вигляді блювоти і діареї виражені помірно, а болі в животі спостерігаються частіше, ніж при інших вірусних ГЕ, що пов'язане зі збільшенням мезентеріальних лімфовузлів. У ряді випадків у хворих водночас з ознаками ГЕ можуть виявлятися зміни з боку респіраторного тракту [37, 115].

За наявності змішаної вірусно-вірусної етіології ГКІ перебігали більш тяжко, ніж при моноінфекціях.

Змішані інфекції вірусно-бактеріальної природи, за нашими даними, спостерігалися в 20% від усіх ГКІ. На відміну від вірусних гастроентеритів, пік захворюваності на мікст-інфекції (61,7%) збігається з сезонним зростанням захворювань на бактеріальні ГКІ (літо, осінь).

Найчастіше в асоціації з бактеріями виділялися ротавіруси. Клінічними особливостями ротавірусно-бактеріальних інфекцій була наявність симптомів, характерних для обох інфекцій. Блювота – частий симптом і для ротавірусної моноінфекції, і для мікст-інфекції, але у разі моноінфекції вона спостерігалася у 73,2% хворих, тоді як при змішаній інфекції – у 93,4%.

Частота випорожнень (10 разів і більш на добу) в 2 рази частіше мала місце при змішаній інфекції. В обох групах хворих максимальні розбіжності стосувалися характеру випорожнень. При ротавірусно-бактеріальній інфекції у 60% випадків випорожнення були рідкими із зеленню і слизом, а у 13,3% – рідкі зі слизом і кров'ю, тобто переважали ознаки інвазивної діареї, тоді як у хворих з моноротавірусною інфекцією випорожнення були водянистими або рідкими каловими, рясними і без домішок, що свідчить про наявність секреторної діареї.

У групі хворих з ротавірусно-бактеріальною інфекцією головний біль відмічався в 46,7% випадків, тоді як у хворих з моноротавірусною інфекцією – тільки в 22,9%.

Гіпертермія (39-40⁰С) у хворих з моноротавірусною інфекцією спостерігалася тільки в 9,9% випадків, тимчасом як у хворих з мікст-інфекцією – у 33,3%. У цілому, захворювання при мікст-інфекціях перебігало більш тяжко, ніж при моновірусній інфекції.

У вітчизняній і зарубіжній літературі є дані про одночасне виявлення у випорожненнях хворих 2-х і більш збудників ГКІ [17, 21, 42, 127, 152, 158, 205, 225]. Можливими є вірусно-вірусні й вірусно-бактеріальні асоціації [76], з 2007-го р. виявлено зростання частоти сальмонельозно-ротавірусної мікст-інфекції [42]. Дикий Б.М. зі співавт. (2008 р.), Кірюшенкова В.В. зі співавт. (2008 р.) відмічають зростання відсотка умовно-патогенних збудників в етіологічній структурі гострих кишкових інфекцій у дорослих [56, 71]. При зіставленні клінічних проявів моновірусних ГКІ з вірусно-вірусними гастроентеритами у дітей виявлено, що за наявності вірусно-вірусних ГКІ захворювання перебігає тяжче, з більшою виразністю інтоксикаційного й діарейного синдромів [17, 25, 39, 80, 110, 158, 205, 225]. Зумовлене це впливом вірусу на імунорезистентність організму, на процеси перетравлювання і всмоктування. Крім того, вірусна інфекція сприяє виникненню на ентероцитах нових рецепторів для взаємодії епітеліальних клітин із бактеріями, активізується умовно-патогенна флора і розвивається супровідний бактеріальний процес [178, 233, 234].

При кишкових інфекціях вірусно-бактеріальної етіології частіше спостерігається діарея інвазивного типу на фоні вираженої інтоксикації, яку посилюють бактеріальні токсини, а також продукти вторинного ендотоксикозу, що утворюються в організмі внаслідок токсинової агресії ззовні й здатні подовжувати й обтяжувати інтоксикацію [4, 8, 16, 34, 109, 110, 197].

Одним із важливих факторів противірусного захисту є інтерфероногенез, оскільки інтерферон – універсальний швидко реагуючий фактор неспецифічної резистентності організму. Неспецифічний захист від вірусу, здійснюваний системою інтерферону, значно випереджає специфічні механізми імунного захисту [61, 150, 175, 187].

Механізм захисної дії інтерферону при бактеріальних інфекціях може реалізуватися шляхом порушення життєдіяльності мікробів (антибактеріальний фактор), оберігання клітин організму від дії токсинів (антитоксичний фактор), імуномодуючої активності й протизапальної дії ІФН через регуляцію цитокінів запалення [61, 150, 175].

З огляду на це, нами було вивчено стан інтерфероногенезу у 93 хворих на ГКІ вірусної етіології і у 60 – на мікст-інфекцію.

У гострий період захворювання визначали рівень сироваткового інтерферону в сироватці крові хворих у перший день їх надходження до стаціонару.

Результати проведених досліджень доводили, що потрапляння вірусів у шлунково-кишковий тракт призводить до активації синтезу інтерферону. В групі здорових осіб рівень сироваткового інтерферону в середньому був у 5 разів нижче за такий у хворих на ГКІ вірусної етіології. Проте не всі віруси, що спричиняють ГКІ, однаково стимулюють інтерфероногенез.

Максимальне підвищення сироваткового інтерферону відмічене у хворих з рота- й астровірусною інфекціями, а мінімальне – в групі хворих з аденовірусною інфекцією, що пов'язане, на думку ряду авторів [61, 175, 195], з тим, що аденовіруси є слабкими індукторами інтерферону.

В групі хворих на ГКІ змішаної етіології рівень сироваткового інтерферону був в 1,5 разу нижче за середній показник сироваткового інтерферону у хворих на ГКІ вірусної етіології.

Порівняльний аналіз рівня сироваткового інтерферону у хворих з різним за тяжкістю перебігом захворювання продемонстрував, що при тяжкому перебігу ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології рівень

сироваткового інтерферону є достовірно нижчим, ніж у групах з легким і середньотяжким перебігом хвороби.

Таким чином, було виявлено залежність між ступенем тяжкості ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології і рівнем сироваткового інтерферону в крові хворих. Низькі титри ІФН у крові хворих з тяжкими формами захворювання свідчать про пригнічення інтерферогенезу, що, безумовно, впливає на перебіг захворювання. Підвищення титрів інтерферону при легких і середньотяжких формах хвороби свідчить про захисну функцію інтерферону. Це підтверджує думку багатьох авторів про те, що інтерферон, який продукується інфікованими клітинами ворсинчастого епітелію, може перешкоджати трансляції вірусних білків. Саме в результаті виділення ендogenous інтерферону епітеліоцити кишечника стають резистентними до зараження і спроможними до швидшого оновлення, особливо при вірусних діареях [61, 150, 175, 204].

Терапія вірусних ГКІ є патогенетичною і симптоматичною. Етіотропна терапія дотепер залишається не розробленою, відсутні й об'єктивні критерії оцінки її ефективності.

У зв'язку з тим, що виразність клінічних проявів залежить від інтерферогенезу, уявляється за доцільне застосовувати препарати – індуктори ІФН, при введенні яких вдається уникнути побічних ефектів, властивих препаратам екзогенних ІФН [64, 99, 173, 189]. Рекомбінантні ІФН є препаратами ІФН-альфа, тоді як індуктори ендogenous ІФН індують утворення альфа-, бета- і гамма-інтерферонів, що розширює спектр противірусного й імуномодулюючого ефектів [99, 166, 191].

Ендogenous ІФН не має антигенності, його синтез в організмі збалансований і піддається контрольно-регуляторним механізмам, що забезпечують захист організму від перенасичення ІФН. Одноразове введення індуктора ІФН забезпечує відносно тривалу циркуляцію ендogenous ІФН в організмі людини [99, 126, 161]. Індуктори ІФН справляють такий же імуномодулюючий ефект, як і ІФН [64, 99, 162].

Препарати-інтерфероногени поєднуються з різними медикаментозними засобами, традиційно вживаними в клініці, забезпечуючи при комбінованому використанні синергічний ефект [150, 161, 190, 191]. Таким чином, сукупність усіх цих властивостей дозволяє розглядати індуктори ІФН як нову групу вельми перспективних препаратів, що вирізняються універсально широким спектром етіотропної дії, яка сполучається з імунокоригувальним ефектом [64, 99, 126, 150].

З метою з'ясування ефективності дії аміксину ІС при ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології спостережуваних нами хворих було поділено на 2 групи. Хворим 1-ї групи з ГКІ вірусної етіології (48 осіб) і з ГКІ вірусно-бактеріальної етіології (30 осіб) до базисної терапії додавали індуктор інтерферону аміксин ІС по 0,125 1 раз на день протягом першої і другої доби госпіталізації.

Хворим 2-ї групи з ГКІ вірусної етіології (45 осіб) і ГКІ вірусно-бактеріальної етіології (30 осіб) проводилася тільки базисна терапія.

Ефективність здійснюваної терапії оцінювали за регресом синдромів диспептичної і респіраторної інтоксикації. При цьому враховували зміну вмісту сироваткового інтерферону в крові хворих на ГКІ на 3-тю добу лікування.

Включення аміксину ІС до комплексну терапії вірусних гастроентеритів приводило до скорочення тривалості основних клінічних проявів.

Середня тривалість діарейного синдрому в групі хворих, яким у комплексній терапії застосовували індуктор інтерферону аміксин ІС (основна група), становила $2,06 \pm 0,2$ доби, тоді як в групі порівняння – $4,1 \pm 0,3$ доби ($p < 0,001$). Призначення аміксину ІС сприяло не тільки зниженню частоти випорожнень, а й зменшенню їх об'єму, обумовлюючи тим самим скорочення втрат рідини й електролітів.

Блювота у хворих основної групи через 1 добу припинялася у більшості пацієнтів, середня тривалість цього симптому становила $1,2 \pm 0,2$ доби, в групі порівняння – $1,9 \pm 0,2$ доби, $p < 0,001$.

Ефект лікування аміксином ІС позначився так само на термінах зникнення інтоксикації. В основній групі у всіх хворих на 3-тю добу лікування самопочуття було задовільне. В контрольній групі симптоми інтоксикації купірувалися тільки на 4-ту добу від початку лікування. Найбільша клінічна ефективність аміксину ІС спостерігалася в регресі катаральних проявів. У середньому в основній групі катаральний синдром відмічався протягом $2,1 \pm 0,2$ доби, тоді як у групі порівняння – $4,3 \pm 0,4$ доби ($p < 0,001$). Також на фоні застосування аміксину ІС у більш ранні терміни нормалізувалася температура, зниження якої від фебрильних до субфебрильних значень спостерігалось у 78% хворих уже після 1-ї доби лікування, тимчасом як у групі порівняння гарячка визначалася до 4-ї доби перебування в стаціонарі.

При оцінюванні ефективності аміксину ІС у лікуванні хворих на ГКІ вірусної етіології з різним ступенем тяжкості перебігу захворювання виявилось, що при середньотяжкій і тяжкій формах захворювання мали місце істотні відмінності щодо ефективності лікування хворих основної і контрольної груп.

Так, тривалість діареї при середньотяжкому перебігу хвороби дорівнювала в основній групі $2,1 \pm 0,1$ доби проти $4,3 \pm 0,14$ доби в групі контролю, а при тяжкому перебігу – $3,2 \pm 0,18$ і $5,4 \pm 0,22$ доби відповідно ($p < 0,001$). Блювота купірувалася в середньому на 0,5 доби раніше при середньотяжкому перебігу ($p < 0,001$).

Тривалість симптомів інтоксикації і підвищення температури при середньотяжкому перебігу хвороби становила в основній групі $1,9 \pm 0,1$ і $2,1 \pm 0,12$ доби проти такої у контрольній групі ($3,0 \pm 0,12$ і $3,5 \pm 0,11$ доби відповідно). При тяжкому перебігу в основній групі тривалість інтоксикації і

гарячки була $2,4 \pm 0,2$ і $3,0 \pm 0,28$ доби відповідно, в контрольній групі – $3,4 \pm 0,2$ і $4,4 \pm 0,36$ доби відповідно ($p < 0,01$).

Перш ніж обговорювати результати застосування індуктора інтерферону аміксину ІС у групі хворих на ГКІ вірусно-бактеріальної етіології, слід зазначити, що ця група характеризувалася наявністю більш високої частки тяжких форм захворювання (18,3% проти 10,7% при вірусних діареях), переважанням токсичних проявів над збезводненням, наявністю колітичного синдрому з вмістом у випорожненнях слизу, зелені, крові. Для лікування цих пацієнтів, як правило, застосовувалися антибактеріальні препарати.

Спостереження за хворими на ГКІ вірусно-бактеріальної етіології дозволило прослідкувати динаміку щодобового зникнення основних клінічних проявів в основній і контрольній групах протягом лікування.

Симптоми інтоксикації зникали в основній групі у 66,7% хворих уже на 3-тю добу лікування, тоді як у групі порівняння за цей термін лікування поліпшення самопочуття відмічали тільки 23,3% пацієнтів; $p < 0,01$.

Температура тіла нормалізувалася у хворих, які приймали аміксин ІС, до 4-ї доби лікування в 73,3% випадків, а в групі порівняння за цей же період – тільки у 26,7% випадків; $p < 0,001$.

Блювота, в основній групі у більшості пацієнтів (93,3%) не спостерігалась до 3 доби лікування, тимчасом як у групі порівняння блювота купірувалася за цей термін лише у третини хворих ($p < 0,001$).

Істотні відмінності й переваги введення аміксину ІС у схему лікування хворих на ГКІ вірусно-бактеріальної етіології виявилися в термінах ліквідації кишкового синдрому. Так, у хворих, які приймали аміксин ІС, частота випорожнень через 2 доби лікування скоротилася вдвічі й була достовірно меншою за таку в групі порівняння ($p < 0,05$). У них же на 1,5-2 доби швидше нормалізувалася консистенція випорожнень і зникали патологічні домішки. Середня тривалість термінів нормалізації випорожнень становила $3,6 \pm 0,19$

доби, що була достовірно меншою ($p < 0,001$) за таку в групі контролю ($5,3 \pm 0,21$ доби).

У більшості хворих основної групи (63,3%) болі в животі припинилися до 3-ї доби лікування, тоді як у групі порівняння за цей же період не скаржилися на болі в животі лише 6,7% пацієнтів; $p < 0,001$. Бурчання в животі в усіх хворих, які приймали аміксин ІС, не визначалося на 4-ту добу лікування, тимчасом як у групі порівняння у 16,7% хворих воно відмічалось до 6-ї доби лікування.

Таким чином, зіставлення результатів лікування хворих на ГКІ вірусно-бактеріальної етіології основної групи і групи порівняння підтвердило доцільність використання індуктора інтерферону аміксину ІС у цієї категорії хворих, про що свідчать дані, одержані при оцінюванні ефективності індуктора інтерферону аміксину ІС, і порівняльні значення вмісту сироваткового інтерферону в крові зазначених хворих до і після лікування як в основній, так і контрольній групах.

Враховуючи, що кишкові інфекції – це, як правило, гостро перебігаючі захворювання, стимуляція інтерфероногенезу є важливою з першого дня захворювання. Саме тому ми застосовували схему лікування хворих на ГКІ аміксином ІС дозою 1 табл./добу протягом першої і другої доби госпіталізації.

Сироватковий інтерферон визначали в крові хворих двічі: під час надходження і на 3-й день госпіталізації.

Так, в основній групі ($n=48$) та групі порівняння ($n=45$) пацієнтів з вірусними ГКІ середній показник сироваткового інтерферону до лікування дорівнював $22,5 \pm 0,57$ і $21,4 \pm 0,59$ МО/мл відповідно, тоді як у групі здорових осіб він був $4,0 \pm 0,59$ МО/мл ($p < 0,01$).

На третій день лікування в крові хворих, які приймали аміксин ІС, спостерігалось підвищення рівня сироваткового інтерферону ($42,6 \pm 0,72$ МО/мл), тимчасом як у контрольній групі він становив тільки $17,9 \pm 0,44$ МО/мл.

Враховуючи, що не всі віруси, що спричинюють ГКІ, однаково стимулюють інтерфероногенез, ми проаналізували, як змінюється рівень сироваткового інтерферону у хворих на ГКІ різної вірусної етіології після проведення їм курсу лікування.

Виявилося, що максимальне (у 2,5 разу) підвищення рівня сироваткового інтерферону мало місце в групі хворих з астровірусною інфекцією, які приймали аміксин ІС. Виразне підвищення рівня сироваткового інтерферону в групі хворих, яким застосовували аміксин ІС, спостерігалось також при ротавірусній і норовірусній інфекціях.

При аденовірусній інфекції виявлено більш низьку активацію інтерфероногенезу, а саме: $10,25 \pm 4,2$ МО/мл – під час надходження до стаціонару і $15,1 \pm 2,9$ МО/мл – на 3-тю добу лікування ($p > 0,05$); в групі порівняння рівень сироваткового інтерферону мав такі значення: $7,3 \pm 1,0$ МО/мл – під час надходження до стаціонару і $8,1 \pm 1,0$ МО/мл – на 3-тю добу лікування ($p > 0,05$).

В основній групі пацієнтів з вірусно-бактеріальними кишковими інфекціями ($n=30$) середній показник сироваткового інтерферону до лікування дорівнював $18,5 \pm 2,2$ МО/мл, а в групі порівняння - $16,8 \pm 3,0$ МО/мл, тоді як у групі здорових осіб він був $4,0 \pm 0,59$ МО/мл ($p < 0,01$).

На третій день лікування в крові хворих, які приймали аміксин ІС, спостерігалось підвищення рівня сироваткового інтерферону ($29,3 \pm 3,2$ МО/мл), тимчасом як у групі порівняння він становив тільки $18,5 \pm 2,1$ МО/мл.

Таким чином, на підставі проведених досліджень доведено виразну клінічну ефективність аміксину ІС у лікуванні хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології. Застосування препарату приводило до істотного посилення інтерфероногенезу і статистично достовірного зниження термінів тривалості хвороби.

Отже, аміксин ІС потрібно включати до комплексної терапії хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології.

Отримані клініко-лабораторні дані комплексного обстеження хворих на ГКІ вірусної та вірусно-бактеріальної етіології та висновки, що базуються на цих даних, можуть бути корисними для подальших фундаментальних досліджень, що відкриває перспективу для вдосконалення діагностики та лікування хворих на вірусні діареї.

ВИСНОВКИ

1. В Одеському регіоні серед усіх гострих кишкових інфекцій істотне місце посідають гострі гастроентерити вірусної (54,3 %) і вірусно-бактеріальної етіології (20 %), при цьому, домінуючою групою збудників гострих вірусних гастроентеритів у дорослих осіб були ротавіруси (44,1 %) і норовіруси (31,2 %).
2. Гострі кишкові інфекції вірусної етіології частіше реєструються в холодну пору року. Зростання захворюваності на кишкові інфекції змішаної вірусно-бактеріальної етіології спостерігається на весняно-літній період (68,3 %). Найбільшу кількість хворих на ротавірусну інфекцію (83 % пацієнтів) госпіталізовано під час зимово-весняного періоду, тоді ж наголошується пік захворюваності на астровірусну й аденовірусну інфекції (75 і 73,3 % відповідно), норовіруси реєструються переважно восени (41,4 %).
3. Типовий перебіг ротавірусної інфекції характеризується поєднанням інтоксикації (у всіх пацієнтів), гастроінтестинального (діарея – у всіх хворих, блювота – у 73,2 %) і катарального (34,1 %) синдромів. Норовірусна інфекція проявляється поєднанням багаторазової раптової блювоти (93,1 %), вираженого інтоксикаційного синдрому (86,2 %) та помірного діарейного синдрому. Клінічна картина астровірусної інфекції протікає з помірно вираженим діарейним і інтоксикаційним синдромами, не різко вираженими катаральними проявами (25 %). При

- аденовірусній інфекції гастроінтестинальний синдром поєднується з більш вираженими больовим (80 %) і катаральним синдромами (53,3 %).
4. У гострому періоді захворювання в крові хворих на вірусні й вірусно-бактеріальні діареї легкого і середнього ступенів тяжкості спостерігається значне підвищення рівня сироваткового інтерферону ($p < 0,05$); при аденовірусній інфекції реєструється найнижчий вміст сироваткового інтерферону ($p > 0,05$); при тяжкому ступені захворювання мали місце більш низькі рівні інтерферону у хворих усіх груп ($p < 0,01$).
 5. Включення аміксину ІС до комплексної терапії хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології сприяє скороченню терміну тривалості гастроінтестинального синдрому (в основній групі пацієнтів з вірусними діареями в 2 рази, у пацієнтів з вірусно-бактеріальними діареями – на 2 доби, $p < 0,001$), інтоксикаційного синдрому, симптоми якого зникали у пацієнтів основної групи як з вірусними, так і вірусно-бактеріальними кишковими інфекціями більш ніж на добу раніше ($p < 0,001$), а також катаральних проявів ($p < 0,05$). Застосування аміксину ІС супроводжується наростанням рівня сироваткового ІФН у крові хворих на ГКІ вірусної і вірусно-бактеріальної етіології ($p < 0,01$), виявляється зворотний виражений кореляційний зв'язок між рівнем сироваткового ІФН та тривалістю інтоксикаційного, діарейного синдромів.
 6. У дорослих хворих на ГКІ в осінньо-зимовий і весняний періоди року за наявності секреторної діареї, інтоксикації, а також респіраторного синдрому виправдано разом із бактеріологічним обстеженням проводити тестування випорожнень на наявність вірусів, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано ширше використовувати ПЛР-діагностику ГКІ з метою швидкого розшифрування вірусної етіології захворювання, особливо у хворих із секреторним типом діареї.
2. Доцільно включати індуктор інтерферону аміксин ІС до комплексної терапії дорослих осіб, хворих на ГКІ вірусної та вірусно-бактеріальної етіології.
3. Аміксин ІС слід призначати по 1 таблетці (0,125 г) на добу перші 2 дні від початку лікування хворим на ГКІ в осінньо-зимовий та весняний періоди року за наявності у хворих секреторної діареї з інтоксикаційним, а також респіраторним синдромами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аббасов Э.Р. Интерфероновый статус у больных рецидивирующим половым герпесом и влияние на него амиксина / Э.Р. Аббасов // Тез. докл. науч. конф., посвященной 200-летию Военно-медицинской академии. – СПб: Изд. ВМедА. – 1999. – С. 3-4.
2. Алешкин В.А. Диагностическая и прогностическая значимость показателей противовирусной активности сывороточного интерферона при хронических и острых диффузных заболеваниях печени / Алешкин В.А., Астахин А.В., Афанасьев С.С. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. - №8. – С. 48-50.
3. Амиксин – возможности и перспективы применения в клинической практике // информационно-аналитический сборник. – Москва. – 2001. – 41 с.
4. Андрейчин М.А. Шигельоз / М.А. Андрейчин // Дігностика та лікування. – 2001. - №3. – С. 33-37.
5. Андрейчин М.А. Досягнення в терапії бактерійних діарей і шляхи її оптимізації / М.А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2000. - №1. – С. 5-10.
6. Андрейчин М.А. Застосування індукторів інтерфероутворення у хворих на гострі гепатити В і С / М.А. Андрейчин, І.Я. Господарський, О.П. Загрійчук // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001. – С. 232-235.
7. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи / М.А. Андрейчин, О.Л. Ивахив. – Киев: Здоров'я, 1998. – 412 с.
8. Андрейчин М.А. Шигельоз / М.А. Андрейчин, В.М. Козько, В.С. Копча. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
9. Андронати С.А. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги / С.А. Андронати, Л.А. Литвинова,

- Н.Я. Головенко // Журнал АМН Украины. – 1999. – Т.5. - №1. – С. 53-66.
10. Антоненко А.Н. Особенности и коррекция лактазной недостаточности при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста / А.Н. Антоненко, Л.В. Феклисова, Е.Р. Мескина // Детские инфекции. – 2006. - №3. – С. 15-18.
11. Афанасьев С.С. Интерфероновые иммунобиологические препараты. Перспективы их применения в лечении инфекционных больных / С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Л.В. Феклисова и соавт. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2003. - №1. – С. 44-48.
12. Бахтіарова Т.А. Сучасний нестероїдний протизапальний засіб та індуктор інтерферону амізон: перспективи застосування / Т.А. Бахтіарова, В.П. Даниленко, В.С. Хоменко // Український медичний часопис. – 2003. – Т. 1 (№№). – С. 72-74.
13. Бажора Ю.І. Клінічна иммунологія. / Ю.І. Бажора, В.М. Запорожан, В.Й. Кресюн. и соавт. – О.: Одес. держ. мед. ун-т, 2000. – 384 с.
14. Барановский А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина // СПб.: Питер, 2000. - 224 с.
15. Белан Ю.Б. Особенности клинического течения моно- и микст-вариантов ротавирусной инфекции у детей раннего возраста // Русский медицинский журнал. / Ю.Б. Белан, Н.А. Полянская – 2008. – Т. 16. - №18. – С. 1190-1192.
16. Бельмер С.В. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования / С.В. Бельмер, А.В. Малкоч // Лечащий врач. – 2006. - №4. – С. 60-65.
17. Бениова С.Н. Внутрибольничная ротавирусная инфекция у детей / С.Н. Бениова, Е.М. Жидков // Материалы Международного Евро-азиатского конгресса по инфекционным болезням. – Витебск, 2008. – Т. 1, С. 127.

18. Бехтерева М.К. Иммуномодулирующая терапия у детей с иерсиниозной инфекцией / М.К. Бехтерева, О.В. Тихомирова, Г.Ф. Железникова // Детские инфекции. – 2003. – №2. – С. 40-44.
19. Бобильова О.О. Епідемічна та санітарно-гігієнічна ситуація в Україні / О.О. Бобильова, С.П. Бережнов, Л.М. Мухарська та співавт. // Сучасні інфекції. – 2002. – №2. – С. 4-7.
20. Бондаренко А.В. Оцінка стану мікро біоценозу товстої кишки та клінічної ефективності терапії у хворих на сальмонельоз / А.В. Бондаренко // Сучасні інфекції. – 2008. – №4. – С. 42-47.
21. Бондаренко В.І. Змішана ентеровірусна та бактерійна інфекція / В.І. Бондаренко, В.І. Задорожна, С.І. Доан та ін. // Сучасні інфекції. – 2003. – №3. – С. 35-38.
22. Боковой А.Г. Нозокомиальная рота вирусная инфекция у детей / А.Г. Боковой, М.А. Иваненко, И.В. Ковалев и др. // Детские инфекции. – 2002. – №1. – С. 28-31.
23. Боковой А.Г. Респираторный синдром у детей, больных ротавирусным гастроэнтеритом / А.Г. Боковой, Л.Г. Карпович, Е.Э. Евреинова и соавт. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – №4. – С. 23-26.
24. Буркин А.В. Пробиотики в лечении и профилактике ротавирусной инфекции / А.В. Буркин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – №4. – С. 48-51.
25. Буркин А.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых кишечных инфекций у детей нижнего Поволжья / А.В. Буркин, Г.А. Харченко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2006. – №1. – С. 69-72.
26. Булова Л.М. Кількісна і профільна характеристика антибіотикорезистентності умовно-патогенних ентеробактерій / Л.М. Булова, В.С. Брицька // Інфекційні хвороби. – 2009. – №1. – С. 41-44.

27. Бухарин О.В. Влияние циклоферона на биологические свойства бактериальных внутриклеточных патогенов / О.В. Бухарин , Д.А. Кириллов, Н.В. Шеенков и др. // Журнал микробиологии. – 2005. - №3. – С. 8-10.
28. Васильев Б.Я. Острые кишечные заболевания: ротавирусы и ротавирусная инфекция. / Б.Я. Васильев, Р.И. Васильева, Ю.В. Лобзин. СПб.: Лань, 2000; 272 с.
29. Васильев Б.Я. О клинических проявлениях ротавирусного гастроэнтерита и возможной связи их с форотипом вируса / Б.Я. Васильев, Л.Г. Марченко, Б.А. Герасун и др. // Клиническая медицина. – 2000. - №5. – С. 35-36.
30. Васильева Н.А. Диференційна діагностика хвороб з гострим діарейним синдромом / Н.А. Васильева, Б.А. Локай // Інфекційні хвороби. – 2006. - №1. – С. 58-66.
31. Вовк Е.И. Острая диарея во внегоспитальной медицинской практике / Е.И. Вовк // Лечащий врач. – 2006. - №5. – С. 77-84.
32. Вовк Е.И. Острые кишечные инфекции в практике врача скорой помощи / Е.И. Вовк, А.А. Машарова, А.Л. Верткин // Лечащий врач. – 2002. - №1-2. – С. 58-62.
33. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. / Ж.І. Возіанова. – Киев: Здоров'я. – 2001. – Т. 1. – 842 с.
34. Воротынцева Н.В. Острые кишечные инфекции у детей. / Н.В.Воротынцева, Н.В.Мазанкова– М.: Медицина, 2001. – 480 с.
35. Гаджиева М.Г. Применение индукторов интерферона циклоферона и амиксина в комплексном лечении больных неспецифическим язвенным колитом. автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – М. – 2001. – С. 4-8.
36. Гаспарян М.О. Обзор научных исследований по материалам, представленным на II Конгрессе педиатров-инфекционистов России /

- М.О. Гаспарян, Т.В. Чередниченко // *Детские инфекции*. – 2003. - №4. – С. 8-9
37. Гирін В.М. Віруси, що спричиняють гастроентерит / В.М. Гирін, І.В. Дзюблик, І.П. Тунда // *Лікарська справа*. – 1999. - №5. – С. 3-7.
38. Горбунова М.Г. Эпидемиологическая характеристика и особенности этиологии ротавирусной инфекции в омской области / М.Г. Горбунова, Н.В. Тикунова, Е.В. Жираковская и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. - 2008. - №6. – С. 36-39.
39. Гордеец А.В. Клинико-патогенетическая картина сочетанных форм ОКИ у детей / А.В. Гордеец, О.Ф. Седулина, Е.Н. Юрсова и др. // *Мат. Ш конгресса педиатров-инфекционистов России*. – М., 2004. – С. 56.
40. Гордеец А.В. Циклоферон в лечении ротавирусной диареи у детей / А.В. Гордеец, О.Ф. Седулина, Е.Н. Юрсова и др. // *Детские инфекции*. – 2007. - №2. – С. 62-64
41. Горелов А.В. Терапия острых кишечных инфекций у детей в современных условиях / А.В. Горелов // *Вопросы современной педиатрии*. – 2004. - №3. – С. 72-78.
42. Горелов А.В. Итоги и перспективы изучения проблемы острых кишечных, респираторных инфекций, гепатитов у детей / А.В. Горелов, А.Н. Милютина, А.Р. Рейзис // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2009. - №2. – С. 51-57.
43. Горелов А.В. Пробиотики: механизмы действия и эффективность при инфекциях желудочно-кишечного тракта / А.В. Горелов, Д.В. Усенко // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2006. - №4. – С. 53-56.
44. Горелов А.В. Роль микрофлоры желудочно-кишечного тракта и принципы коррекции нарушений ее состава / А.В. Горелов, Д.В. Усенко // *Русский медицинский журнал*. – 2008. – Т. 16, № 18. – С. 1173-77.

45. Грекова А.И. Эффективность циклоферона при острых кишечных инфекциях у детей / А.И. Грекова, Н.Н. Смолянкин, А.Ф. Яснецова и др. // Десткие инфекции. – 2006. – Приложение, 4-6 декабря. – С. 53.
46. Григорович М.С. Клинико-иммунологические аспекты ротавирусной инфекции у детей / М.С. Григорович, А.Л. Бондаренко, Г.А. Зайцева и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. - №6. – С. 34-38.
47. Деєв В.П. Індуктори інтерферонів / В.П. Деєв, М.П. Завелевич, С.Л. Рибалко // Лабораторна діагностика. – 2005. - №1. – С. 59-63.
48. Дземан М.І. Досвід застосування аміксину в профілактиці та лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій / М.І. Дземан, Г.В. Шило, З.П. Павленко та співав // Сучасні інфекції. – 2006. - №1-2. – С. 15-17.
49. Дзюблик І.В. Поширення рота вірусів у водних об'єктах довкілля України / І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська, І.Г. Костенко та ін // Інфекційні хвороби. – 2008. - №4. – С. 38-43.
50. Дзюблик І.В. Епідеміологія і профілактика ротавірусної інфекції: Методичні рекомендації / І.В. Дзюблик, В.І. Задорожна, В.В. Гавура та ін. / Київ. – 2003. – 22 с.
51. Дзюблик І.В. Сучасні проблеми діагностики ротавірусної інфекції / І.В. Дзюблик, О.В. Ковалюк // Педіатрія, акушерство та гінекологія. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні проблеми дитячої гастроентерології» . – 2004. - №1. – С. 86-87.
52. Дзюблик І.В. Лабораторна діагностика ротавірусної інфекції в умовах вірусологічної лабораторії: Методичні рекомендації / І.В. Дзюблик, О.П. Трохименко, О.В. Ковалюк та ін.. – К., 2003. – 20 с.
53. Дзюблик І.В. Ротавірусна інфекція: навчально-методичний посібник / І.В. Дзюблик, Є.Є. Шунько, С.П. Катоніна та ін. – К., 2004. – 116 с.
54. Дзюблик І.В. Ротавірусна інфекція: особливості лабораторної діагностики, клінічного перебігу та профілактики у новонароджених /

- І.В. Дзюблик, Є.Є. Шунько, О.О. Костенко // Український медичний часопис, 2007. - №3(59). – С. 102-106.
55. Дидковский Н.А. Коррекция циклофероном иммунодефицитного состояния / Н.А. Дидковский, А.Л. Коваленко, М.Г. Романцов // Лечащий врач. – 2000. - №5-6. – С. 72-73.
56. Дикий Б.М. Клинико-этиологическая характеристика острых кишечных инфекций у взрослых больных в г. Ивано-Франковске / Дикий Б.М., В.Ф. Парик, О.П. Бойчук и др. // Материалы Международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. – Витебск, 2008. – Т. 1, С. 137.
57. Дондурей Е.А. и др. Эффективность Анаферона детского при смешанных инфекциях у детей/ Е.А.Дондурей и др. // Детские инфекции. – 2006. – Т.5, №1. – С. 55-60.
58. Дондурей Е.А. Арбидол в комплексной терапии сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей / Е.А. Дондурей, Л.В. Осидак, Е.Г. Головачева и др. // Детские инфекции. – 2007. – №2. – С. 39-44.
59. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. / Г.Н. Дранник. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.
60. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. / Ф.И.Ершов. – М.: Медицина, 1998. – 205 с.
61. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. / Ф.И.Ершов. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
62. Ершов Ф.И. Этиотропная терапия наиболее распространенных вирусных инфекций / Ф.И.Ершов // Вестник Российской АМН. – 2001. - №11. – С. 34-39.
63. Ершов Ф.И. Амиксин. Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний. / Ф.И. Ершов, Э.А.Баткаев, В.И. Головкин и др. – М., 1998. – 20с.

64. Ершов Ф.И. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов / Ф.И. Ершов, Э.Б. Тазулахова // Terra medica nova. 1998. - №2. – С. 75-78.
65. Ершов Ф.И. Индукторы интерферонов / Ф.И. Ершов, Э.Б. Тазулахова // Система интерферона в норме и патологии. – М., 1996. – С. 222-239.
66. Ершов Ф.И. Противовирусные средства. / Ф.И. Ершов, Н.П. Чижов, Э.П. Тазулахова – СПб., 1999. – 103 с.
67. Зайцева И.А. и др. Клинические особенности ротавирусной инфекции у детей на современном этапе / И.А. Зайцева и др. // Материалы У1 Российского съезда врачей-инфекционистов. – СПб., 2003. – С. 143.
68. Закиров И.Г. Опыт применения амиксина при лечении и профилактике некоторых вирусных инфекционных заболеваний / И.Г. Закиров // Клиническая медицина. – 2002. – Т.80, №12. – С. 54-56.
69. Захлебаева В.В. Энтеросорбенты та пробіотики у лікуванні гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами / В.В. Захлебаева, М.Д. Чемич, Н.І. Ільїна // Сучасні інфекції. – 2008. - №4. – С. 48-50.
70. Захаренко С.М. Роль кишкового мікробіоценозу в підтримці здоров'я людини / С.М. Захаренко // Інфекційні хвороби. – 2009. - №1. – С. 69-76.
71. Захаренко С.М. Опыт применения Полибактерина в терапии острых кишечных инфекций / С.М. Захаренко, А.А. Калмыков // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. - №18. – С. 1200-1203.
72. Зинченко А.И. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии./ А.И. Зинченко, Д.А. Паруль – Мн.: Выш.шк., 2005. – 214 с.
73. Ивашкин В.Т. Инфекционная диарея в практике гастроэнтеролога/ В.Т.Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. - №5. – С. 51-57.

74. Ильина Н.О. Клиническая оценка метода ПЦР в диагностике острых кишечных инфекций / Н.О.Ильина, Л.Н. Мазанкова, А.Т. Подколзин // Детские инфекции. – 2006. - №1. – С. 61-64.
75. Каира А.Н. Вспышка норовирусной инфекции среди пациентов многопрофильного стационара / А.Н. Каира, Т.В.Соломай // Стерилизация и госпитальные инфекции. – 2007. - №1. – С. 40-42.
76. Каримов И.З. Клинико-иммунологические особенности течения острых кишечных инфекций у детей первого года жизни / И.З.Каримов // Сучасні інфекції. – 1999. - №3. – С. 34-38.
77. Карпович Л.Г. Ротавирусная инфекция. / Л.Г.Карпович, Е.Э. Евреинова. – М., 2002. – Т. 1. – С. 7.
78. Кирюшенкова В.В. Микробиологический мониторинг возбудителей острых кишечных инфекций у взрослых г. Смоленска / В.В. Кирюшенкова, С.В. Кирюшенкова, М.М. Храмов и др. // Материалы Международного Евро-азиатского конгресса по инфекционным болезням. – Витебск, 2008. – Т. 1, С. 53.
79. Киселев О.И. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии / О.И. Киселев, В.И. Мазуров, В.В. Малиновская и др.// Пособие для врачей. – М., СПб., 2002. – 25с.
80. Ключников Ю.И. Особенности вспышки ОКИ смешанной этимологии / Ю.И. Ключников, М.Т. Бельмесова // Мат. Конференции «Здоровье и болезнь как состояния человека». - Ставрополь, 2000. – С. 564-568.
81. Козько В.М. Мікробіоценологічні аспекти гострих кишкових інфекцій / В.М. Козько, А.В. Бондаренко // Інфекційні хвороби. – 2007. - №2. – С. 5-11.
82. Козько В.М. Терапія гострих кишкових інфекцій норбактином / В.М. Козько, К.В. Юрко, А.В. Бондаренко // Інфекційні хвороби. – 2007. - №1. – С. 25-29.

83. Копча В.С. Антибіотикорезистентність пробіотиків: роздуми і факти/ В.С.Копча // Інфекційні хвороби. – 2009. - №1. – С. 76-81.
84. Копча В.С. Корекція мікробіоценозу при лікуванні гострих кишкових інфекцій / В.С. Копча, С.А. Деркач// Інфекційні хвороби. – 2008. - №2. – С. 31-37.
85. Крамарев С.А. Клініко-епідеміологічні особливості рота вірусної інфекції у дітей раннього віку / С.А. Крамарев, В.М. Благодатний, Л.О. Палатна // Проблеми медицини. – 1998. - №3. – С. 28-29.
86. Крамарев С.А. Клинико-патогенетическое значение системы гомеостаза и биологически активных веществ при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста. Автореф. дисс. на здобуття наук. ступеня к. мед.н. / С.А. Крамарев. – К., 1991. С. 24-27.
87. Крамарев С.О. Інтерферогенез при гострих кишкових інфекціях різної етіології у дітей раннього віку / С.О. Крамарев, Л.О. Палатна, О.П. Мотич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. - №3. – С. 40-42.
88. Кривуша О.Л. Порівняльна характеристика інтерферонового статусу в дітей з гострими кишковими інфекціями різної етіології та його прогностичне значення/ О.Л. Кривуша, Л.Р. Шостакович-Корецька // Матеріали У1 з'їзду інфекціоністів України “Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами” – Одеса, 2002. С. 31-33.
89. Кудин А.П., Лагир Г.М. Инфекционные диареи у детей. / А.П.Кудин, Г.М. Лагир. – Минск, 2008. – С. 10-12.
90. Лабораторна діагностика ротавірусної інфекції : Метод. рекомендації / Гирін В.Н., Дзюблик І.В., Шунько Є.Є. та ін.. – К., 2002. – 34 с.
91. Лабораторна діагностика ротавірусної інфекції в умовах вірусологічної лабораторії : Метод. рекомендації / Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Ковалюк О.В. та ін.. – К., 2003. – 20 с.
92. Лагир Г.М. Норовирусная инфекция у детей: клинико-лабораторные аспекты / Г.М. Лагир, А.Е. Раевнев, Л.Н. Кондратова и др. //

- Материалы Международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. – Витебск, 2008. – Т. 1, С. 154.
93. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич – К.: МОРИОН, 2002. – 160 с.
94. Ленева И.А. и др.. Особенности специфического действия препарата арбидол // Арбидол: Новые данные. / И.А. Ленева и др. – М.: Мастерлек, 2004. – С. 3-13.
95. Литвинова Л.А., Ляхов С.А., Андронати С.А. и др. Биологическая активность липосомальной формы амиксина / Л.А. Литвинова, С.А. Ляхов, С.А. Андронати и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. - №12. – Т. 34. – С.35-37.
96. Лобзин Ю.В. Очерки общей инфектологии. / Ю.В. Лобзин, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, Ю.И. Буланьков. – Элиста, ЗАОр «НПП «Джангар», 2007. С. 252-259.
97. Лобзин Ю.В. Острые кишечные диарейные инфекции (клинико-патогенетические подходы к диагностике) / Ю.В. Лобзин, Ю.А. Винакмен, Ю.П. Финогеев и др. // Медицина сегодня. – 2002. – С. 28-31
98. Лобзин Ю.В. Лечение острых кишечных диарейных инфекций / Ю.В. Лобзин, Т.М. Зубик, Ю.А. Винакмен и др.. // Военно-медицинский журнал. – 2000. - №5. – С. 47-52.
99. Лобзин Ю.В. Индукторы интерферона в терапии острых респираторных заболеваний: проблемы и перспективы (обзор литературы) / Ю.В. Лобзин, Н.И. Львов // Военно-медицинский журнал. – 2001. - №11. – С. 41-50.
100. Лобзин Ю.В. Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях. / Ю.В. Лобзин, Ю.П. Финогеев, В.Ф. Крумгольц и соавт. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. - 276 с.

101. Лобзин Ю.В. Практические рекомендации по ведению пациентов с инфекционной диареей / Ю.В. Лобзин, С.Б. Якушин, С.М. Захаренко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т.3. – №2. – С. 163-182.
102. Лукашик С.П. Амиксин – эффективное средство для лечения больных ХГВ / С.П. Лукашик, В.М.Цыркунов // Материалы 6-го Всероссийского съезда врачей-инфекционистов. – Москва. – 2003. – С. 213-214.
103. Ляхов С.А. Аминоалкокцифлуореноны – синтез и свойства. Автореф. дисс. на соискание научн. степени канд.х.н.: 03.00.10 / Физико-химический институт им.А.В.Богатского НАН Украины. / С.А. Ляхов. – Одесса, 1992. – 23с.
104. Ляхов С.А. Механизмы противовирусной активности амиксина (обзор литературы). 1. Общая характеристика и индукция интерферона / С.А. Ляхов, Л.А. Литвинова // Сучасні інфекції. – 2007. - №4. – С. 99-105.
105. Ляхов С.А. Механизмы противовирусной активности амиксина (обзор литературы). 2. Противовирусная активность и влияние на некоторые биохимические процессы / С.А. Ляхов, Л.А. Литвинова // Сучасні інфекції. – 2008. - №3. – 89-95.
106. Ляхов С.А. Механизмы противовирусной активности амиксина (обзор литературы). 2. Противовирусная активность и влияние на некоторые биохимические процессы / С.А. Ляхов, Литвинова Л.А. // Сучасні інфекції. – 2008. - №2. – 112-116.
107. Ляхов С.В., Литвинова Л.А., Андронати С.А. и др. // Український біохімічний журнал. – 2001. – Т. 73, №4. – С. 108-113.
108. Маев И.В. Интерфероновый статус больных неспецифическим язвенным колитом и его коррекция индукторами интерферона / И.В. Маев, С.С. Григорян, М.Г. Гаджиева и др. // Терапевтический архив. – 2002. - №2. – С.31-35.

109. Мазанкова Л.Н. Осмотическая диарея у детей и принципы патогенетического лечения / Л.Н.Мазанкова, Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцева // Вопросы педиатрии. – 2003. – Т. 2, №4. – С. 47-53.
110. Мазанкова Л.Н. Современная этиологическая структура и варианты течения смешанных кишечных инфекций у детей / Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ильина // Детские инфекции. – 2007. - №2. – С. 65-68.
111. Майстренко О.М. Стан інтерфероногенезу у хворих на ентеровірусний менінгіт / О.М. Майстренко // Матеріали науково-практичної конференції „Керовані інфекції”. – Івано-Франківськ. – 2003. – С. 276-278.
112. Малашенкова И.К. Интерфероны и индукторы их синтеза (обзор) / И.К. Малашенкова, Э.Б. Тазулахова, Н.А. Дидковский // Терапевтический архив. – 1998. - №11. – С. 35-39.
113. Малов В.А. Антибактериальные препараты в лечении острых кишечных (диарейных) заболеваний / В.А. Малов, А.Н. Горобченко // Лечащий врач. – 2006. - №5. – С. 85-89.
114. Малов В.А. Острые инфекционные диарейные заболевания / В.А. Малов, А.Н. Горобченко // Лечащий врач. – 2005. – №2. – С. 6-8.
115. Малов В.А. Вирусные гастроэнтериты / В.А. Малов, А.Н. Горобченко, Е.А. Городнова // Лечащий врач. – 2002. - №11. – С. 54-58.
116. Малявко Д.В. Применение препарата ЛИГ РВ для лечения и профилактики ротавирусной инфекции у детей / Д.В. Малявко, А.А. Ключарева, В.Г. Гудков и др. // Материалы Международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. – Витебск, 2008. Т. 1. – С. 227.
117. Малявко Д.В. Вирусные острые кишечные инфекции. Методические рекомендации. / Д.В. Малявко, С.Е. Украинцев – Минск, 2005. – С. 27-33.

118. Маржохова М.Ю. Некоторые показатели синдрома интоксикации при острых кишечных инфекциях / М.Ю. Маржохова, М.А. Башиева, Ж.М. Желихаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. - №6. – С. 39-42.
119. Медик В.А. Статистика в медицине и биологии: Руководство в 2-х томах / Под ред.. Ю.М. Комарова. / В.А. Медик, М.С. Токмачев, Б.Б. Фишман – М.: Медицина, 2000. – Т.1: Теоретическая статистика. – 412 с.
120. Медников Б.Л., Шустер А.М. Фармакоэкономическое обоснование применения амиксина в комплексной терапии хронического гепатита С / Б.Л.Медников, А.М. Шустер // Тезисы научно-практической конференции. – Москва. – 2000. – С. 91-92.
121. Мескина Е.Р. Применение рекомбинантных альфа-2-интерферонов в лечении острых кишечных инфекций различной этиологии у детей раннего возраста: Автореф. дис. на соиск. ученой степ. канд. мед. наук. / Е.Р. Мескина – М., 1996. 22 с.
122. Мескина Е.Р. Показатели сывороточного интерферона у детей с кишечными инфекциями различной этиологии при использовании кипферона / Е.Р. Мескина, А.И. Покатилова, Л.В. Феклисова и др. // Материалы конгресса «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». – М., 2002. – С. 126-127.
123. Мескина Е.Р. Результаты применения суппозиторий Кипферон у детей при ротавирусной инфекции / Е.Р. Мескина, Л.В. Феклисова, С.С. Афанасьев и др // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т.2. - №4. – С. 101-102.
124. Минков И.П. Клиника, диагностика и лечение ротавирусной инфекции у детей / И.П. Минков, А.М. Михайлова, Л.А. Борисова и др. // Перинатологія та педіатрія. – 2001. - №4. – С.29-33.

125. Минков И.П. Ротавирусная инфекция у детей: анализ материалов клиники, диагностики и лечения / И.П. Минков, А.М. Михайлова, Л.А. Борисова и др. // Сучасна інфекція. – 2001. - №3. – С. 53-59.
126. Мирошниченко В.П. Интерфероны и их индукторы: теоретические и клинические аспекты применения / В.П. Мирошниченко, Г.Ф. Пономаренко, Н.Я. Доценко // Лабораторная диагностика. – 2002. - №4. – С. 70-76.
127. Мефодьев В.В. Эпидемиология и профилактика ассоциированных с водой кишечных антропонозов./ В.В.Мефодьев. – Тюмень, 2006. – С. 210.
128. Михайлова Е.В. Ротавирусная инфекция у детей: современное представление о вопросах этиологии, патогенеза и профилактики заболевания / Е.В. Михайлова, Д.Ю. Левин // Инфекционные болезни. – 2004. – Т.2. - №4. – С. 70-75.
129. Морфологические критерии электронно-микроскопической диагностики коронавирусных и торовирусных гастроэнтеритов у детей и взрослых / А.К.Сироткин и др. // Материалы всероссийской научной конференции: Современные аспекты вакцинопрофилактики, химиотерапии, эпидемиологии, диагностики гриппа и других вирусных инфекций. – СПб, 2001. – с. 37.
130. Мощич О.П. Ефективність препаратів „Ренорм”, „Світанок” і „Джерело” у комплексному лікуванні дітей, хворих на гострі кишкові інфекції / О.П.Мощич // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Тернопіль, „Укрмедкнига”, 2005. С. 210-211.
131. Мощич О.П. Клінічна ефективність лаферону при гострих кишкових інфекціях у дітей / О.П. Мощич // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Тернопіль, „Укрмедкнига”, 2005. С. 211-213.

132. Мощич О.П. Клінічна ефективність фітопрепаратів у комплексному лікуванні дітей з гострими кишковими інфекціями/ О.П. Мощич // Інфекційні хвороби. – 2008. - №4. – С. 47-49.
133. Мухина А.А. Калицивирусная инфекция / А.А. Мухина, Г.А. Шипулин, А.Т. Подколзин и др. // Инфекционные болезни. – 2004. - №2. – С. 64-73.
134. Мухина А.А. Первый опыт изучения калицивирусной инфекции у детей в Москве / А.А. Мухина, Г.А. Шипулин, А.Г. Боковой и др. // Вопросы вирусологии. – 2002. - №6. – С. 33-37.
135. Мухина А.А. Диагностика ротавирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции / А.А. Мухина, Г.А. Шипулин, А.Г. Боковой и др.// Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. - №2. – С. 43-47.
136. Незгода І.І. Ротавірусна інфекція у дітей, сучасні підходи до лікування/ І.І. Незгода, О.В. Бондарюк // Інфекційні хвороби. – 2007. - №1. – С. 30-34.
137. Никитин Е.В. и др. Диагностика, лечение, профилактика и диспансеризация взрослых и детей, больных вирусными гепатитами / Методические рекомендации. / Е.В. Никитин и др. – ОГМУ. – Одесса, 2002. – 10 с.
138. Никитин Е.В. Использование амиксина в лечении и профилактике гриппа / Е.В. Никитин, В.А. Карпинчик // Провизор. – 2000. - №21. – С. 37-38.
139. Никитин Е.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных энтеровирусным менингитом и его коррекция амиксином / Е.В. Никитин, О.Н. Майстренко // Сучасні інфекції. – 2002. - №3. – С. 69-73.
140. Никитин Е.В. Влияние амиксина на процессы интерферонообразования у больных хроническими вирусными гепатитами / Е.В. Никитин, Б.Н. Пясецкий, В.Ю. Миронов и др.. //

- Современные проблемы диагностики и терапии гепатитов. – Харьков. – 2000. – С. 96-97.
141. Никитин Е.В. Использование индуктора интерферона амиксина в комплексной терапии острых и хронических вирусных гепатитов: Методические рекомендации. / Е.В. Никитин, Т.В. Чабан, В.С. Лапай. – Одеса, 2000. – 16 с.
142. Новиков Д.К. Характеристика иммунофармакотерапевтических препаратов / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, В.И. Новикова // Иммунопатология, иммунология и аллергология. – 2002. - №4. – С.7-27.
143. Новокшенов А.А. Патогенетическое обоснование оптимальной терапии острых кишечных инфекций у детей / А.А. Новокшенов, Л.Н. Мазанкова, Н.В. Соколова//Детские инфекции. – 2002. - №1. – С. 32-37.
144. Новокшенов А.А. Новое в лечении острых кишечных инфекций у детей / Новокшенов А.А., Соколова Н.В.// Лечащий врач. – 2002. - №6. – С. 9.
145. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Мухина А.А. и соавт. Клиническая эффективность иммуномодулятора «Гепон» в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей / А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова, А.А. Мухина и соавт. // Детские инфекции. – 2003. - №4. – С. 32-35.
146. Новокшенов А.А. и др. Иммунотерапия при острых кишечных инфекциях у детей. Опыт использования нового иммуномодулятора «Гепон»/ А.А. Новокшенов и др. // Детские инфекции. – 2003. - №1. – С.32-36.
147. Новокшенова В.А. Рекомбинантный α_2 -интерферон. Сообщение 1-е. Использование при бактериальных кишечных инфекциях у детей / Новокшенова В.А., Феклисова Л.В., Мескина Е.Р. и соавт. // Врач. – 1997. - №3. – С. 27-28.

148. Одинец Т.Н. Современные представления о ротавирусной инфекции / Т.Н. Одинец, И.З. Каримов // Сучасні інфекції. – 2008. - №3. – С. 77-83.
149. Пак С.Г. Инфекционные болезни. / С.Г. Пак, Б.К. Данилкин, Е.В. Волчкова и др. МИА, Москва, 2008. С. 12-18, 245-247.
150. Перцева Г.А. Интерфероны и их индукторы / Г.А. Перцева, Л.И. Конопкина // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2001. - №2. – С. 62-67.
151. Пипа Л.В. Ротавірусна інфекція дітей: особливості клініки та діагностики / Л.В. Пипа, В.Р. Ленга, О.В. Поддубна та співавт. // Лабораторна діагностика. – 2008. - №2(44). – С. 40-46.
152. Подколзин А.Т. и соавт. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы/ А.Т. Подколзин и соавт. // Инфекционные болезни. – 2004. – Т.2. - №4. – С.85-91.
153. Подколзин А.Т. и соавт. Результаты применения ПЦР для установления этиологии вспышечной заболеваемости ОКИ у детей / А.Т. Подколзин и соавт. // Сборник трудов V Всеросс. НПК «Генная диагностика инфекционных болезней». – М., 2004, Т.2. – С. 111-114.
154. Подколзин А.Т. и соавт. Первый опыт выявления саповирусов у детей с ОКИ в г. Москве 2002-2003г.г. // Сборник трудов V Всеросс. НПК «Генная диагностика инфекционных болезней». – М., 2004, Т.2. – С. 109-111.
155. Подколзин А.Т. Разработка методик детекции возбудителей острых кишечных инфекций на основе мультиплексной ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации «по конечной точке» / А.Т. Подколзин, Н.Ю. Абрамычева, Е.Б. Фенске и др. // Сборник тезисов Российской научно-практической конференции по генодиагностике инфекционных болезней. – Новосибирск. – 2005. – С. 216-221

156. Подколзин А.Т. Сравнение результатов применения ИФА тест-систем российского производства для выявления антигенов ротавирусов в фекалиях / А.Т. Подколзин, Н.Ю. Абрамычева, Е.Б. Фенске и др. // Сборник тезисов Российской научно-практической конференции по генодиагностике инфекционных болезней. – Новосибирск. – 2005. – С. 222-225
157. Подколзин А.Т. Выявление саповирусов у детей с острыми гастроэнтеритами в Москве в 2002-2003гг. / А.Т. Подколзин, А.А. Мухина, Г.А. Шипулин и др // Вопросы вирусологии. – 2005. - №2. – С. 27-31.
158. Полянская Н.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции у детей раннего возраста / Н.А. Полянская, М.Г. Горбунова // Материалы Международного Евро-азиатского конгресса по инфекционным болезням. – Витебск, 2008. – Т. 1, С. 163.
159. Применение амиксина для профилактики вирусных инфекций: методические рекомендации. – М., 2000. – 32 с.
160. Применение индуктора интерферона „Амиксин” в профилактике и лечении гриппа и острых респираторных заболеваний: Метод. рекомендации / Под ред.. Турьянова М.Х., Сельцовского А.П. – М., 2000. – 40 с.
161. Романцов М. Индукторы интерферона: перспективы применения в клинике / М. Романцов, Ф. Ершов, А. Коваленко // Врач. – 1999. - №2. – С. 45-51
162. Романцов М. Индукторы интерферона: противовирусное и иммуномодулирующее действие / М. Романцов, А. Коваленко, О. Шульдякова. // Врач. – 2004. - №3. – С.56-57.
163. Сагалова О.И. Ротавирусная инфекция у взрослых / О.И. Сагалова, Л.И. Ратникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. - №6. – С. 20-24.

164. Сагалова О.И. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у взрослых / О.И. Сагалова, А.Т. Подколзин, Н.Ю. Абрамычева и др // Терапевтический архив. – 2006. - №11. – С. 17-23.
165. Селькова Е.П. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций амиксином / Е.П. Селькова // Московский медицинский журнал. – 1999. - №6. – С. 22-23.
166. Селькова Е.П. Влияние амиксина – отечественного аналога тилорона – на показатели интерферонового и иммунного статуса человека / Е.П. Селькова, Т.А. Семеновко, Н.Н.Носик // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. - №4. – С. 31-35.
167. Селькова Е.П. Оценка профилактического эффекта амиксина в отношении острых респираторных вирусных инфекций / Е.П. Селькова, Т.А. Семеновко, Н.Н.Носик // ЖМЭИ. – 2001. – С. 12-16.
168. Селькова Е.П. Оценка реактогенных свойств амиксина и его эффективность при профилактике острых инфекций респираторного тракта / Е.П. Селькова, М.Х. Турьянов, Т.Н. Пантюхина и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, №10. – С. 14-18.
169. Сергевнин В.И. Водный путь передачи возбудителя ротавирусной инфекции / В.И. Сергевнин, Н.Б. Вольдшмидт, Е.В. Сармометов и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. - №6. – С. 17-20.
170. Сергеева Н.В. Клинико-патогенетическая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей и тактика рациональной терапии: Автореф. дисс. на соик. учен. степ. к.м.н. / Н.В. Сергеева – СПб, 2004. – 20с.
171. Сироткин А.К. Морфологические критерии электронно-микроскопической диагностики коронавирусах и торовирусных гастроэнтеритов у детей и взрослых / А.К. Сироткин, В.П. Сухинин, В.И. Григорьева и др. // материалы Всероссийской научной конференции «Современные аспекты вакцинопрофилактики,

- химиотерапии, эпидемиологии, диагностики гриппа и других вирусных инфекций». – СПб., 2001. – С. 37.
172. Созинов А.С. Опыт применения отечественного интерферона «амиксин» в терапии больных вирусными гепатитами В и С / А.С. Созинов, Д.В. Бакеев, С.В. Ткачева и др. // Гепатит С (Российский консенсус). – М.: Медицина, 2000. – С. 134-135.
173. Співак М.Я. Індуктори інтерферону / М.Я. Співак, О.В. Карпов, Н.М. Жолобак та ін. // Мікробіологічний журнал. – 2003. – Т. 65, №1-2. – С. 191-204.
174. Спивак Н.Я. Антибактериальная активность препаратов интерферона и его индукторов в различных биологических системах: Автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра биол. наук. / Н.Я. Спивак. – К., 1988.
175. Спивак Н.Я. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. / Н.Я. Спивак, Л.Н. Лазаренко, О.Н. Михайленко – Киев.: Фитосоциоцентр, 2002. – С. 39-55.
176. Студеникин В.М. Современные подходы к применению растворов для оральной регидратации при лечении острых кишечных заболеваний у детей / В.М. Студеникин // Вопр. совр. педиатрии. – 2002. – Т.1. - №3. – С. 73-75.
177. Тихомирова О.В. Ротавирусная инфекция у детей: особенности клинического течения, диагностические подходы и тактика терапии: учебное пособие для врачей. / О.В. Тихомирова, Н.В.Сергеева, О.В. Аксенов – СПб., 2005. – 32 с.
178. Тихомирова О.В. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии / О.В. Тихомирова, Н.В. Сергеева, А.К. Сироткин и др. // Детские инфекции. – 2003. - №3. – С. 7-11.
179. Тихонова О.Н. Клиническая эффективность пробиотика «Полибактерин» в комплексной терапии кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии у детей / О.Н. Тихонова,

- А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова и соавт // Детские инфекции. – 2006. - №1. – С. 48-51.
180. Учайкин В.Ф. и др. Противовирусный препарат «Арбидол» как перспектива этиотропной терапии ротавирусной инфекции у детей / В.Ф. Учайкин и др. // Детские инфекции. – 2004. - №3 (8). – С. 34-39.
181. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей / В.Ф. Учайкин // Детские инфекции. – 2003. – № 4. – С. 3-7.
182. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. / В.Ф. Учайкин. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2001. – С. 454-462.
183. Учайкин В.Ф. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение): Пособие для врачей. / В.Ф. Учайкин, Л.Н. Мазанкова, А.А. Новокшенов – Москва, 2003. – 34с.
184. Феклисова Л.В. Ротавирусная инфекция // Инфекционные болезни у детей / Учебное пособие. / Л.В.Феклисова – М: МИА, 2002. – 928 с.
185. Феклисова Л.П. Отечественный иммуномодулятор «КИПферон, суппозитории» в лечении вирусных и вируснобактериальных инфекций у детей / Л.П. Феклисова, А.И. Покатилова, Е.Р. Мескина и др. // Terra medica nova. – 2002. - №1. – С. 9-11.
186. Феклисова Л.В. Состояние интерферогенеза у больных ОРВИ, получавших и не получавших кипферон / Л.В. Феклисова, В.М. Шебекова, Е.Е. Целипанова и др // Материалы конгресса «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». – М., 2002. – С. 201-202.
187. Филин В.А. Интерфероновый статус у детей с гастродуоденальной патологией / В.А. Филин, С.Н. Ефимова // Российский педиатрический журнал. – 2001. - №5. – С. 7-8.
188. Хышиктуев Б.С. Клинико-биохимическая эффективность применения цеолитсодержащего сорбента при острых кишечных

- инфекциях / Б.С. Хышиктуев, А.А. Урбазаева, Э.Н.Калинина Э.Н. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. - №6. – С.42-44.
189. Циклоферон в клинической практике // Методические рекомендации для врачей / Под ред.. проф. В.А.Исакова. – СПб., 2002. – 48с.
190. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: Методические рекомендации / Руденко А.А., Вовк А.Д., Боброва И.А. и др. – Киев, 2000. – С. 24.
191. Циклоферон в терапии вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции: Руководство для врачей / Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Аспель Ю.В., Романцов М.Г. / Под ред.. Исакова В.А., Аспеля Ю.В. – С.-Пб: Союз художников, 1999. – 40 с.
192. Чекнев С.Б. Циркулирующий сывороточный интерферон и его влияние на активность естественных киллеров человека / С.Б. Чекнев, Я.Г. Ашманова, А.Д. Прицкер // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1994. - №12. – 619-622.
193. Чемич М.Д. Особливості перебігу шигельозу при спорадичній та епідемічній захворюваності / М.Д. Чемич // Сучасні інфекції. – 2008. - №3. – С. 32-38.
194. Чижов Н.П. Клинические исследования переносимости и интерферониндуцирующей активности амиксина / Н.П. Чижов, Т.Т.Смольская, П.И. Байченко // Вопросы вирусологии. – 1990. – Т. 35, №5 С. 411-414.
195. Шевченко Л.Ю. Интерферон – система. Молекулярно-біологічні аспекти / Л.Ю. Шевченко// 2007. - №2. – С. 69-73.
196. Шептулин А.А. Алгоритм диагностики и лечения при синдроме острой диареи / А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, №1. С. 18-22.
197. Ющук Н.Д.. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. / Н.Д. Ющук, Л.Е. Бродов. – М.: Медицина, 2001. – 304 с.

198. Ющук Н.Д. Острые кишечные инфекции: актуальные проблемы клиники и диагностики / Н.Д. Ющук, Я.М. Еремускина // Инфекционные болезни. – 2006. - №1, Т 4. – С. 76-89.
199. Ющук Н.Д. Современные принципы лечения диареи / Н.Д. Ющук, И.В.Маев, К.Г. Гуревич и соавт. // Терапевтический архив. – 2002. - №2. – С.73-78.
200. Allos B.M. Surveillance for sporadic food-borne disease in the 21st century: the food-net perspective/ Allos B.M., Moore M.R., Griffin P.M. et al. // Clin. Infect. Dis. 2004; 38 (3). – P. 115-120.
201. Ando T. Genetic classification of Norwalk-like viruses/ Ando T., Noel J.S., Frankhauser R.L. // J. Infect.Dis. – 2000. – Vol. 181, №2. – P. 336-348.
202. Aranda-Mishel J. Acute diarrhea: a practical review / Aranda-Mishel J., Gianella R.A. // Am. J. Med. 1999. – P. 106 (6). - P. 670-676.
203. Atmar R.L. Diagnosis of noncultivable gastroenteritis viruses, the human calicivirus / Atmar R.L., Estes M.K. // Clin. Microbiol. Rev. – 2001. – Vol. 14. – P. 15-37.
204. Bass D.M. Interferon gamma and interleukin 1, but not interferon alfa, inhibit rotavirus entry into human intestinal cell lines // Gastroenterology. - 2007. - Vol. 113, № 1. - P. 81-89.
205. Bon F. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus and adenovirus type 40 and 41 infection among children with acute gastroenteritis in Dijon, France./ Bon F., Fascia P., Dauvergne M. et al. // J. Clin. Microbiol. 1999; 37 (9). – P. 3055-3058.
206. Chikhi-Brachet R. Virus diversity in a winter epidemic of acute diarrhea in France, 2002. / Chikhi-Brachet R., Bon F. et al. // J. Clin. Microbiol. 2002; 40 (11). – P. 4266-4272.
207. Cuadras M.A. Rotavirus infectious particles use lipid rafts during replication for transport to the cell surface in vitro and in vivo/ Cuadras M.A., Greenberg H.B. // Virol. – 2003. – 313. – P. 308-21.

208. Dennehy P.H. A prospective case control study of the role of astrovirus in acute diarrhea among hospitalized young children. / Dennehy P.H., Nelson S.M., Spangenberg S. et al. // *J. Infect. Dis.* 2001; 184. – P. 10-15.
209. De Wit M.A.S. Etiology of Gastroenteritis in Sentinel General Practices in The Netherlands / De Wit M.A.S., Koopmans M.P.G., Kortbeek L.M. et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2001. – 33 (3). – P. 280-288.
210. Edmonson L.M., Ebbert J.O., Evans J.M. Report of a rotavirus outbreak in an adult nursing home population. // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2000. – 1. – P. 175-9.
211. Farthing M.J. Diarrhoea: a significant worldwide problem. // *Int. J. Antimicrob Agents.* – 2000. – 14. – P. 65-9.
212. Glass R.I. The epidemiology of enteric caliciviruses from humans: a reassessment using new diagnostics / Glass R.I., Noel J., Ando T. et al. // *J. Infect. Dis.* 2000; 181 (suppl. 2). – P. 254-261.
213. Gleizes O. Nosocomial Rotavirus infection in European countries/ Gleizes O., Desselberg U., Tatochenko V. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2006. – V. 25, № 1. - P. 12-19.
214. Goodgame R.W. Viral causes of diarrhea // *Gastroenterol. Clin. Am.* – 2001. – Vol. 30. – P. 779-795.
215. Gomes Lopez A. Astrovirus infections in children with gastroenteritis / Gomes Lopez A., Diez R., Coperias J.L. et al. // *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1999-2001.
216. Green K.Y. Taxonomy of the caliciviruses/ Green K.Y., Ando T., Balayan M.S. et al. // *J. Infect. Dis.* – 2000. - Vol. 181. – Suppl. 2. – P. 322-330.
217. Guarino A. Smectite in the treatment of acute diarrhea: a nation-wide randomized controlled study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and hepatology in collaboration with pediatricians / Guarino A., Bisceglia M. // *J. Pediatr. Gastroenter. Nutr.* - 2001. - 32 (1). - P 71-75.

218. Hans-Iko Huppertz. Risk factors for sever rotavirus gastroenteritis / Hans-Iko Huppertz. // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2008. – V. 27, suppl. 1. P. 11-19.
219. Herikstad H. A population-based estimate of the burden of diarrheal illness in the United States: FoodNet, 1996-1997 / Herikstad H., Yang S., Van Gilder T.J. et al. // Epidemiol. Infect. 2002; 129 (1). - P. 9-17
220. Hoshino Y. Rotavirus serotypes: classification and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development / Hoshino Y., Kapikian A.Z. // J. Health Popul. Nutr. – 2000. – Vol. 18, №1. - P. 5-14.
221. Juckett G. Prevention and treatment of traveler's diarrhea //Am. Fam. Physician. - 1999. – 60. – P. 119-124.
222. Lepage Phillippe. Rotavirus infection in Europe: Time for effective prevention? / Lepage Phillippe. // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2006. – V. 25, №1 - P- 5-6.
223. Lynch M. The pathology of rotavirus-associated deaths, using new molecular diagnostics / Lynch M., Shieh W.J., Tatti K. et al // Clin. Infect. Dis. – 2003. – 37. – P. 1327-33.
224. Morris A.P. et al. Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions // J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2001 - 281. – P. 303-10.
225. Mounts A.W. Trends in hospitalizations associated with gastroenteritis among adults in the United States, 1979-1995 / Mounts A.W., Holman R.C., Clarke M.J. et al. // Epidemiol. And Infect. 1999; 123. – P. 1-8.
226. Mendez-Toss M. Molecular analysis of a serotype 8 human astrovirus genome / Mendez-Toss M., Romero-Guido P., Munguia M.E. et al. // J. Gen. Viral. 2000. – 81. – P. 2891-2897.
227. Nacata S. Members of the family caliciviridae (Norwalk virus and Saporo virus) are the most prevalent cause of gastroenteritis outbreaks among infants in Japan / Nacata S., Honma S., Numata K.K. et al. // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181. – P. 2029-2032.

228. Neurath M.F. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease ,
Neurath M.F., Schurmann G. // *Chirurg* 2000. - 71 (1). - P. 30-40.
229. Nilsson M. Antibody prevalence and specificity to group C rotavirus in
Swedish sera / Nilsson M., Sigstam G., Svensson L. // *J. Med. Virol.* 2000. –
Vol. 60, №2. - P. 210-215.
230. Modarres Sh.. Role of rotaviruses in children with acute diarrhea in
Tehran, Iran / Modarres Sh., Zarnani A.H., Jadali F., et al. // *J. Clin. Virol.* –
2004. - 29. - P. 189-93.
231. Qiao H. Viral diarrhea in children in Beijing, China / Qiao H., Nilsson
M., Abreu E.R. et al. // *J. Med. Virol.* – 1999. - Vol. 57. – P. 390-396.
232. Rockx B. Natural history of human Calicivirus infection: a prospective
cohort study / Rockx B., Wit M., Vennema H. et al. // *Clin. Infect.Dis.* –
2002. – 35 (11). - P.246-253.
233. Roife R.D. The role of Probiotic Cultures in the control of gastrointestinal
health // *Symp. Probiotic Bacteria Implications for Human Health.* –
Washington , 2000. – P. 17-21.
234. Roos N.M. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and
carcinogenesis a review of papers published between 1988 and 1998 // *J.*
Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71. - №11. – P. 405-411.
235. Rubilar-Abreu E. Serotype G9 rotavirus infections in adults in Sweden /
Rubilar-Abreu E., Hedlund K.O., Svemsson L. et al. // *J. Clin. Microbiol.*
2005; 43 (3): 1374-1376.
236. Pager C.T. Astrovirus-associated diarrhea in South African adults / Pager
C.T., Steele A.D. // *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35 (11). – P. 453-455.
237. Parashar U.D. et al. Rotavirus. *Emerg. Inf. Dis.* / Parashar U.D. et al. –
2003. – 4. – P. 561-70.
238. Pang X.L. Human caliciviruses in acute gastroenteritis in young children
in community/ Pang X.L., Honma S., Nacata S. et al. // *J. Infect.Dis.* 2000;
181 (suppl. 2). – P. 228-294.

239. Parashar U.D. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children / Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S. et al. // *Emerg. Infect. Dis.* - 2003. - 9. - P. 565-72.
240. Parashar U.D. The global burden of illness diarrheal disease in children. / Parashar U.D., Bresee J.S., Glass R.I. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 2003; 81. – P. 236.
241. Salminen M.K. Biotherapeutic lactobacillus are the cause of bacteraemia in immunodeficiency patients / Salminen M.K. // *Clin. Inf. Dis.* – 2006. – V. 42. – P. 35-44.
242. Samuel C.E. Antiviral actions of interferons // *Clin. Microb. Rev.* – 2001. – Vol. 14. – P. 778-809.
243. Sharma R. Rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: an insight into a potentially disease / Sharma R., Garrison R.d., Tepas J.J., et al. // *J. Pediatr. Surg.*- 2004. – 39.- P. 453-7.
244. Subbotina M.D. Effect of oral administration of tormentil root extract (*Potentilla tormentilla*) on rotavirus diarrhea in children: a randomized, double blind, controlled trial / Subbotina M.D., Timchenko V.N., Vorobyov M.M. et al. // *Pediatr. Inf. Dis.J.* – 2003. – 22. – P. 706-11.
245. Svenungsson B. Enteropatogens in adult patients with diarrhea and healthy control subjects: a 1-year prospective study in a Swedish clinic for infectious disease / Svenungsson B., Lagergreen A., Ekwall E. et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35 (11). – P. 452-453.
246. Vinje J. Molecular detection and epidemiology of Sapporo-like viruses/ Vinje J., Deijl H., Reina H. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 530-536.
247. Waters V. et al. Etiology of community-acquired pediatric viral diarrhea: a prospective longitudinal study in hospitals, emergency departments pediatric practices and child-care centers during the winter rotavirus outbreak, 1997 to 1998 / Waters V. et al. // *Pediatric Infect. Dis. J.* – 2000. - № 9. - V. 19. – P. 843-848.

248. Walter J. Astrovirus infection in children / Walter J., Mitchell D. // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2003. – V. 16. - № 3. - P. 247-253.
249. Wilhelmi I. Viruses causing gastroenteritis / Wilhelmi I., Roman E., Sancher-Fauquier A. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2003. – Vol.9. – P. 247-262.