

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

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М. І. ПИРОГОВА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧЕМИЧ ОКСАНА МИКОЛАЇВНА

УДК 616.9:579.842.14:616.34-002-085.246.2-085.33 (043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ПЕРЕБІГУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ФОРМИ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ,
УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О. М. Чемич

Науковий керівник: Мороз Лариса Василівна, доктор медичних наук, професор

Суми 2018

АНОТАЦІЯ

Чемич О. М. Клініко-епідеміологічні та мікробіологічні особливості перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу, удосконалення діагностики та лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби (22 Охорона здоров'я). – Сумський державний університет.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, 2018.

Дисертаційна робота містить новий підхід до розв'язання наукового завдання, лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу (С) і передбачає додавання до базисної терапії комбінованого пробіотика (КП), або вилучення з терапії антибактеріального препарату з залученням КП. Обґрунтовано доцільність розрахунку рівня ендогенної інтоксикації з метою швидшого і точнішого визначення ступеня тяжкості С. Розроблено спосіб лікування гастроінтестинальної форми С і обґрунтовано доцільність призначення КП (живі ліофілізовані *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$; спори *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*) $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$) по 1 капсулі три рази на добу через 30 хвилин після прийому їжі протягом 5 днів, з метою корекції дисбіотичних порушень і вкорочення періоду реконвалесценції.

Мета – розробити діагностичні критерії оцінювання ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу та патогенетично обґрунтувати вибір схеми лікування на підставі визначення найбільш інформативних клінічних параметрів, показників ендогенної інтоксикації та мікробіоценозу.

Обстежено 297 пацієнтів на гострі кишкові інфекції, середньої тяжкості з виразним гастроінтестинальним синдромом. Серед них – 97 хворих з гострими кишковими інфекціями викликаними умовнопатогенними мікроорганізмами

(УПМ) та 11 вірусної етіології, 189 з С. У дослідження увійшли 189 хворих на С та 44 здорових особи.

Результати власних досліджень. Для оцінки клінічних особливостей перебігу гастроінтестинальної форми С, пацієнтів було поділено на чотири групи залежно від: гендерної приналежності – чоловіки (123) та жінки (66); етіологічного чинника – *S. enteritidis* (140 осіб; 74,10 %), *S. typhimurium* (49; 25,90 %).

Встановлено, що на сучасному етапі гастроінтестинальна форма С викликається *S. enteritidis* і *S. typhimurium* з переважанням *S. enteritidis* (74,10 %), яка частіше спричинює захворювання у жінок (у 1,3 раза), тоді як у чоловіків хворобу у 2,4 раза частіше спричинює *S. typhimurium* ($p < 0,01$). Пік госпіталізації хворих при С, спричиненому *S. enteritidis*, припадає на квітень – вересень (79,29 %), при *S. typhimurium* – червень – вересень (61,21 %). *S. enteritidis* спричинює захворювання в осіб більш старшого віку ніж *S. typhimurium* ($p < 0,05$).

Основними ймовірними факторами передачі С у чоловіків частіше, ніж у жінок є яйця птиці (у 1,7 раза), молокопродукти (у 1,1), а у жінок частіше, ніж у чоловіків - рибопродукти (у 1,4), кондитерські вироби (у 2,3 раза), $p < 0,05$. При С збудником якого є *S. typhimurium* факторами передачі частіше є яйця (у 1,2 раза) та рибопродукти (у 1,4), а при виявленні *S. enteritidis* – овочі (у 1,9 раза), $p < 0,05$).

У хворих на С не залежно від етіології і статі переважають гастроентеритний (51,85 %) та гастроентероколітний (32,28 %) варіанти.

Виявлено залежність виразності симптоматики за гендерною ознакою: превалювання у жінок скарг - на нудоту, біль у епігастральній і лівій здухвинній ділянках, головний біль, домішки слизу у калі ($p < 0,05$); у чоловіків – на біль у гіпогастрії ($p < 0,05$). При етіологічному чиннику *S. typhimurium* пацієнти частіше скаржилися на біль у мезогастрії (*S. typhimurium* – 79,59 %; *S. enteritidis* – 64,29 %; $p < 0,05$).

Також встановлено залежність об'єктивної симптоматики від статі та етіології. Так у чоловіків частіше виявляли збільшення розмірів печінки (у 1,5 раза), біль у гіпогастральній ділянці і спазм сигмоподібної кишки (відповідно: у

2,1 і 4,5 раз), $p < 0,05$. При С спричиненому *S. typhimurium* частіше визначався больовий синдром у мезогастральній і гіпогастральній ділянках (відповідно у 1,2 і 1,3 раз) тоді, як у правій здухвинній ділянці він зустрічався рідше (у 1,2), $p < 0,05$.

У загальному аналізі крові хворих, порівняно з групою здорових осіб, встановлено однотипні відхилення. У пацієнтів чоловічої статі більшими були показники гематокриту, вміст гемоглобіну, тромбоцитів та кількість паличкоядерних нейтрофілів порівняно з жінками, $p < 0,05$. Виявлено залежність вмісту гемоглобіну – більший на 4,10 %, та тромбоцитів – на 6,14 % при С спричиненому *S. typhimurium*, а у пацієнтів з *S. enteritidis* збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів – на 21,20 %, $p < 0,05$.

Встановлено у гострому періоді С, не залежно від статі та етіології, виразний синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) і зміни неспецифічної реактивності, що супроводжувались: підвищенням – ЛШ (у 6,9 раз), ІЗЛК (у 2,6), ГПШ (у 9,4), ПШ (у 32,6), РВН (у 5,5), ІСНМ (у 2,5), ІЛ ШОЕ (у 1,7), ЯІ (у 8,0 раз); зниженням – ІЛГ (у 2,3 раз), Ілімф (у 2,5), ІСЕЛ (у 4,0), ІА (у 2,8), $p < 0,05$. Для швидкого і точного обчислення показників СЕІ та неспецифічної реактивності використовувався створений нами [Android](#)-додаток до мобільного телефона.

Для швидкої діагностики, об'єктивної оцінки ступеня тяжкості С і диференційованого вибору схеми лікування нами було використано креслення ґріддлера, яке покладено в основу створеного нами [Android](#)-додатку «Ступінь тяжкості сальмонельозу».

Виявлено, порівняно з групою здорових осіб, значне зменшення кількості у кишечнику біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички, при збільшеному рівні гемолізуючих, УПМ та грибів роду *Candida* з превалюванням при С спричиненому *S. enteritidis* ($p < 0,05-0,001$).

Доведено залежність показників ендогенної інтоксикації ЛШ, ІЗЛК, ГПШ, ПШ, РВН від тривалості діарейного синдрому, тривалості і виразності гарячки, і змін у крові спричинених сальмонелами ($r =$ від +0,35 до +0,89; $p < 0,01$). Кореляційні зв'язки між спазмом сигмоподібної кишки, наявністю домішок слизу і крові у калі

та ІК ($r = +0,53$; $r = +0,48$; $r = +0,28$; $p < 0,05-0,001$), тривалістю больового синдрому та ІЛГ ($r = +0,38$; $p < 0,05$), тривалістю больового синдрому та ІЛ ШОЕ ($r = +0,51$; $p < 0,01$) відображають наявність запального процесу у кишечнику.

Доведено зв'язок між рівнем біфідобактерій і лактобактерій та розрахунковими показниками неспецифічної реактивності. Рівень біфідобактерій мав прямий кореляційний зв'язок $r = +0,41$ з ІЛГ та $r = +0,43$ з Ілімф, та рівнем лактобактерій ($r = +0,56$; $p < 0,05$), зворотній $r = -0,42$ з ІЛ ШОЕ ($p < 0,05$). Рівень лактобактерій мав прямий кореляційний зв'язок з Ілімф ($r = +0,42$; $p < 0,05$) та ІА ($r = +0,69$; $p < 0,001$). Рівні гемолізуючих мікроорганізмів, **УПМ** та грибів роду *Candida* впливали на розвиток і виразність ендогенної інтоксикації, запальних реакцій і алергізацію (кореляційний зв'язок – гемолізуючих мікроорганізмів з ПІ, ІСНМ, ГПІ, ЛПІ, РВН, ІЗЛК; відповідно $r = +0,84$; $r = +0,52$; $r = +0,63$; $r = +0,59$; $r = +0,55$; $r = +0,45$; $p < 0,05$); **УПМ** з ЛПІ, ІЗЛК, ГПІ, ПІ (відповідно $r = +0,44$; $r = +0,41$; $r = +0,46$; $r = +0,56$; $p < 0,05$); грибів роду *Candida* з ЛПІ, РВН, ІЗЛК, ІК, ГПІ, ПІ (відповідно $r = +0,47$; $r = +0,44$; $r = +0,43$; $r = +0,41$; $r = +0,44$; $r = +0,43$; $p < 0,05$). Доведено мікробіоценотичні зворотні зв'язки між біфідобактеріями і гемолізуючими мікроорганізмами ($r = -0,27$; $p < 0,05$), **УПМ** ($r = -0,26$; $p < 0,05$) та грибами роду *Candida* ($r = -0,24$; $p < 0,05$). Це вказує на стимулюючий і захисний вплив біфідо- і лактобактерій.

У залежності від призначення лікувальних засобів усі обстежені були розподілені простим випадковим методом на чотири групи. Перша група СІ (52 пацієнта) – отримували базисну терапію і антибактеріальні препарати. Друга група СІІ (29 осіб) – базисну терапію без антибактеріального препарату з додаванням досліджуваного **КП**. Третя група СІІІ (83 хворих) – базисну терапію, антибактеріальний препарат та досліджуваний **КП**. Четверта група СІV (25 обстежених) – базисну терапію, антибактеріальний препарат та інші пробіотики.

Госпіталізація хворих усіх груп відбувалася в однаковий термін від початку захворювання, у всіх групах переважали чоловіки ($p < 0,05$). Усі пацієнти були молодого віку, достовірної різниці між групами не було ($p > 0,05$).

У період ранньої реконвалесценції С у найкоротший термін у всіх обстежених зникало блювання та ознаки зневоднення, тривалість яких не залежала від застосованої терапії. Зникнення крові у калі найшвидше спостерігалась у групі СІІ – на $(1,76 \pm 0,14)$ добу порівняно з іншими ($p < 0,05$). Обстежені груп СІІ і СІІІ відмічали наявність слизу у калі до $(2,75 \pm 0,19)$ і $(2,46 \pm 0,08)$ доби, що у 1,3-1,6 раза менше, ніж у групах СІ і СІV ($p < 0,001$).

Також у СІІІ групі нормалізація температури відбувалась у більш коротший термін порівняно з іншими ($p < 0,05$). Спазм сигмоподібної кишки зникав швидше у групах СІІ і СІІІ (відповідно $(2,25 \pm 0,25)$ і $(2,73 \pm 0,24)$ доби), у пацієнтів груп СІ і СІV цей симптом спостерігався у 1,4-1,6 раза довше ($p < 0,05$). Відчуття слабкості хворі груп СІІ і СІІІ спостерігали коротший період, протягом $(4,15 \pm 0,28)$ і $(4,14 \pm 0,12)$ діб ($p < 0,05-0,001$). Нормалізація випорожнень у групах СІІ і СІІІ відбувалась найшвидше (відповідно $(3,83 \pm 0,23)$ і $(3,71 \pm 0,11)$ доби) ($p < 0,05$). Біль у животі при пальпації найшвидше зникав у хворих групи СІІІ – до $(3,51 \pm 0,12)$ доби ($p < 0,05$).

Серед усіх симптомів пізніше всього нормалізувався розмір печінки. У групі СІІІ печінка набувала нормальних розмірів у найкоротший термін – $(5,67 \pm 0,30)$ доби ($p < 0,05$). Пізніше всього відбувалась нормалізація у групі СІ ($p < 0,05$) порівняно швидше у групі СІІ ($p < 0,05$) і тенденція до швидшого відновлення розмірів печінки спостерігалась у групі СІV ($t = 1,41$; $p > 0,05$).

Під впливом **КП** відбувалась: нормалізація гематологічних показників (знижувалась загальна кількість лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів, $p < 0,001$; нормалізувалася кількість еозинофілів, моноцитів, лімфоцитів, $p < 0,001$); приходили до норми (ЛШ, ІЗЛК, ГШ, ІК, ІЛГ, ІСНМ, Ілімф, ІСЕЛ, ІА; $p < 0,001$) або були найнижчими порівняно з даними у інших групах (РВН, ЯІ, Ш, $p < 0,001$) показники ендогенної інтоксикації. У групах де лікування проводилося з використанням **КП** (СІІ та СІІІ) нормалізувався мікробіоценоз кишечника: біфідобактерії, лактобацили та загальна кількість кишкової палички нормалізувались ($p < 0,05$). Відбувалось зникнення гемолізуючих мікроорганізмів

(СІІ) та значне зменшення кількості УІІІ та грибів роду *Candida* (СІІ та СІІІ) ($p < 0,05$).

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі проведеного комплексу епідеміологічного, клініко-лабораторного, мікробіологічного досліджень поглиблено уявлення про узгодженість взаємодії мікробіоти товстої кишки, імунної і гематологічної систем при гастроінтестинальній формі С.

Вперше на підставі визначення найбільш інформативних клінічних параметрів, показників ендogenous інтоксикації та неспецифічної реактивності (кількість випорожнень хворого за добу, температура тіла, показники ЛІІ і ІЗЛК) створено математичну модель ступеня тяжкості хвороби для подальшої індивідуалізації лікування хворих на гастроінтестинальну форму С, зокрема обґрунтовано призначення КІІ на тлі базисної терапії замість антибактеріального препарату хворим з легким та середньотяжким перебігом захворювання (Патент «Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих» МПК А61К35/78).

Поглиблено уявлення про патогенетичні особливості гастроінтестинальної форми С з урахуванням мікробіоценозу товстої кишки, параметрів ендogenous інтоксикації та неспецифічної реактивності, що підтверджено кореляційними зв'язками. Доведено кореляційними зв'язками, вплив мікробіоценозу товстої кишки на: активність неспецифічної реактивності; розвиток і виразність ендogenous інтоксикації, запальних реакцій і алергізацію; стимулюючий і захисний вплив кишкової мікрофлори.

Доведено, що залучення до базисного лікування хворих на гастроінтестинальну форму С КІІ, як при проведенні антибактеріальної терапії, так і без неї сприяє пришвидшенню нормалізації клінічних параметрів та мікробіотичних показників товстого кишечника.

Практичне значення отриманих результатів. Удосконалено оцінку ступеню тяжкості гастроінтестинальної форми С з подальшою індивідуалізацією комплексного лікування за рахунок створеної математичної моделі з урахуванням найбільш інформативних клініко-лабораторних параметрів.

Доведена клінічна ефективність і рекомендовані способи лікування дорослих хворих на гастроінтестинальну форму С з використанням КП. Застосування цих лікувальних схем сприяє скороченню тривалості больового та діарейного синдромів, термінів перебування хворих у стаціонарі, нормалізації мікрофлори кишечника, що не супроводжується посиленням СЕІ. Показано, що дана комбінація має клініко-лабораторну ефективність порівняно з іншими застосовуваними схемами лікування.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджено у практику охорони здоров'я у формі науково-технічної документації: патент № 119069 України, опубл. 11.09.2017, Бюл. № 17. 11 с.

Ключові слова: сальмонельоз, особливості, епідеміологія, клініка, діагностика, інтегративні показники інтоксикації, мікробіоценоз, тяжкість, лікування, пробіотик, прогнозування, Android-додаток.

Список публікацій здобувача

Список публікацій, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Chemych O. M., Moroz L. V. Effect of probiotics on the parameters of endogenous intoxication, immunoreactivity and intestinal microbiocenosis patients with salmonellosis. Інфекційні хвороби. 2017. № 1. С. 28–34.

2. Chemych O. M., Chemych M. D., Moroz L. V. Gender and etiological features of modern salmonellosis. Journal of Education, Health and Sport. 2016. № 6 (10). P. 455–470.

3. Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного android-додатку/ Чемич О. М., Мороз Л. В., Берест О. Б., Яровий О. Д., Давиденко В. В., Чемич М. Д. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2016. № 4 (4). С. 572–582.

4. Чемич О. М., Мороз Л. В. Зміни інтегральних, інтегративних показників інтоксикації та імунореактивності під час лікування хворих на

сальмонельоз. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2016. № 4 (3). С. 426–441.

5. Нозологическая структура острых кишечных инфекций, эндогенные факторы риска / Малыш Н. Г., Доан С. И., Холодило Е. В., Чемич О. Н., Поддубная А. И. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 3. С. 4–46.

6. Мороз Л. В., Чемич О. М., Холодило О. В. Зміни мікробіоценозу товстої кишки при сальмонельозі та гострих кишкових інфекціях, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами, вірусами. Biomedical and biosocial anthropology. – 2015. №25. С.159–163.

7. Особливості перебігу гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами та вірусами, в сучасних умовах / Чемич О. М., Полов'ян К. С., Ільїна Н. І., Малиш Н. Г. Інфекційні хвороби. 2015. № 4. С. 40–45.

8. Чемич О. М. Клініко-епідеміологічні, лабораторні та мікробіотичні аспекти сучасних сальмонельозів. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2015. № 3 (2). С. 299–308.

9. Патент № 119069 України, МПК (2017.01) А61К39/112 (2006.01). Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих / Чемич О. М., Мороз Л. В., Чемич М. Д.; заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № u201702814 ; заявл. 27.03.2017 ; опубл. 11.09.2017, Бюл. № 17. 11 с.

Список публікацій, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Чемич О. М. Вплив пробіотиків на показники ендогенної інтоксикації, імунореактивності при сальмонельозі. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ (м. Суми, 25–26 травня 2017 р.). Суми, 2017. С. 288–291.

2. Чемич О. М., Чемич М. Д., Мороз Л. В. Вплив ендогенної інтоксикації у гострому періоді сальмонельозу на стан імунологічної реактивності хворих.

Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема : матеріали науково-практичної конференції за міжнародної участі (м. Харків, 19 травня 2017 р.). Харків, 2017. С. 146–148.

3. Чемич О. М., Мороз Л. В. Клінічна ефективність терапії сальмонельозу. Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м. Вінниця, 29–30 вересня 2016 р.). Вінниця, 2016. С. 184–186.

4. Чемич О. М. Епідеміологічні особливості сучасного сальмонельозу. Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, 12–13 травня 2016 р.) Львів, 2016. С. 233–234.

5. Чемич О. М. Клініко-мікробіотична ефективність терапії сальмонельозу. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Суми, 15–16 червня 2016 р.). Суми, 2016. С. 217–222.

6. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні особливості гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, вірусами та сальмонельозів. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Суми, 27–28 травня 2015 р.). Суми, 2015. С. 131–134.

7. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клінічні особливості сучасного сальмонельозу. Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці: матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України (м. Тернопіль, 7–9 жовтня 2015 р.). Тернопіль, 2015. С. 127–129.

Список публікацій, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Мікробіотичні аспекти гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами та вірусами / Чемич О. М., Гльїна Н. І., Малиш Н. Г., Холодило О. В., Бєлай Л. В. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.). Суми, 2015. С. 193.

2. Чемич О. М., Чемич М. Д., Полов'ян К. С. Ефективність використання комбінованого пробіотика Лакто при сальмонельозі. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 16–18 квітня 2014 р.). Суми, 2014. С. 140–141.

3. Мікробіотичні аспекти сальмонельозу, спричиненого *S. enteritidis* і *S. typhimurium* / Чемич О. М., Чемич М. Д., Полов'ян К. С., Бєлай Л. В., Холодило О. В. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини (м. Суми, 4–5 червня 2014 р.). Суми, 2014. С. 126–128.

4. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні та етіологічні особливості сучасного сальмонельозу. Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (м. Тернопіль, жовтень 2014 р.). Тернопіль, 2014. С. 199–201.

SUMMARY

Chemych O. M. Clinical, epidemiological and microbiological peculiarities of the course of gastrointestinal salmonellosis, diagnosis and treatment improvement. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for the degree of a Candidate of Medical Sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.13 – Infectious diseases (22 Medicine). - Sumy State University.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2018.

The dissertation contains a new approach of solving a scientific problem, treatment of gastrointestinal form of salmonellosis (**S**) and involves adding to the basic therapy a combined probiotic (**CP**) or removing from the therapy of an antibacterial drug with the involvement of **CP**. The expediency of calculating the level of endogenous intoxication for faster and more precise determination of severity of **S** was justified. The method of treatment of gastrointestinal form of **S** was substantiated and the feasibility of **CP** assignment was justified (live lyophilized *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$, spores of *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*) $0,325 \times 10^9$, live lyophilized *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$; live lyophilized *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$) 1 capsule three times a day in 30 minutes after meals for 5 days in order to correct dysbiotic disturbances and to decrease the convalescence period.

The aim of study – to develop diagnostic criteria for assessing the severity of gastrointestinal form of **S** and pathogenetically justify the choice of treatment regimen based on the identification of the most informative clinical parameters, indicators of endogenous intoxication and microbiocenosis.

297 patients with acute intestinal infections of moderate severity with a distinct gastrointestinal syndrome were examined. Among them – 97 patients with acute intestinal infections caused by opportunistic microorganisms (**OM**), 11 cases of viral etiology, 189 with **S**. The study included 189 patients with **S** and 44 healthy individuals.

Results of own research. To assess the clinical features of the gastrointestinal form of **S** patients were divided into four groups depending on: gender – men (123) and women (66); the etiological factor – *S. enteritidis* (140 people, 74,10 %), *S. typhimurium* (49, 25,90 %).

It was found that at the present time the gastrointestinal form of **S** is caused by *S. enteritidis* and *S. typhimurium* with predominance of *S. enteritidis* (74,10 %), which more

often causes the disease in women (in 1,3 times). Whereas in men the disease is 2,4 times more often caused by *S. typhimurium* ($p < 0,01$). The peak of hospitalization of patients with **S**, caused by *S. enteritidis*, accounted for April-September (79,29 %), with *S. typhimurium* – June-September (61,21 %). *S. enteritidis* causes the disease in persons older than *S. typhimurium* ($p < 0,05$).

Main probable factors of **S** transmission for men are eggs (in 1,7 times), milk products (in 1,1 times), and for women more often than among men – fishery products (in 1,4 times), confectionery products (in 2,3 times), $p < 0,05$. In cases with the causative agent of *S. typhimurium*, the factors of transmission more often are eggs (in 1,2 times) and fishery products (in 1,4 times). In cases when *S. enteritidis* is detected – vegetables (in 1,9 times), $p < 0,05$

Among patients with **S**, regardless of etiology and sex, predominate gastroenteritic variant (51,85 %) and gastroenterological (32,28 %).

Dependence of the expressiveness of symptoms on the gender basis was revealed: among women complaints prevalence was: nausea, pain in the epigastric and left iliac stomach, headache, mucus admixture in the stool ($p < 0,05$); among men – pain in the hypogastric region ($p < 0,05$). Among patients with *S. typhimurium* next complaints were more frequent: pain in mesogastrium (*S. typhimurium* - 79,59 %, *S. enteritidis* – 64,29 %, $p < 0,05$).

Also, the dependence of objective symptoms on gender and etiology was established. Thus, males often showed an increase in the size of the liver (in 1,5 times), pain in the hypogastrium and spasm of the sigmoid colon (respectively in: 2,1 and 4,5 times), $p < 0,05$. In cases of **S**, caused by *S. typhimurium* pain syndrome was determined more often in mesogastrium and hypogastrium (in 1,2 and 1,3 times, respectively), whereas in the right iliac region it was less common (in 1,2 times), $p < 0,05$.

In general blood analysis of patients, the same type of deviation was established in comparison with a group of healthy persons. Male patients showed higher rates of hematocrit, hemoglobin, platelet counts and neutrophil counts compared with females, $p < 0,05$. Dependence of the hemoglobin content was found – more than 4,10 %, and

platelets – by 6,14 % on **S** caused by *S. typhimurium*, and in patients with *S. enteritidis*, the increase in the number of rodenuclear neutrophils was 21,20 %, $p < 0,05$.

Without reference to gender and etiology in acute period of **S** expressive endogenous intoxication syndrome (EIS) and changes in non-specific reactivity were found. They were accompanied by: increase of – LII (in 6,9 times), ISL (in 2,6 times), HII (in 9,4 times), IIS (in 32,6 times), NRR (in 5,5 times), NLR (in 2,5 times), ILESR (in 1,7 times), NI (in 8,0 times); decrease of - ILG (in 2,3 times), and I_{lymph} (in 2,5 times), ELR (in 4,0 times), IA (in 2,8 times), $p < 0,05$. For the fast and accurate calculation of EIS and non-specific reactivity we have created the Android-based application for smartphones.

For rapid diagnosis, an objective assessment of the severity of **S** and a differentiated choice of treatment regimen, we used the drawing of the griddler, which is the basis of the Android-based application "Severity rate of Salmonellosis".

Compared to the group of healthy individuals, it was found a significant decrease in numbers of bifidobacteria in intestinal, lactobacillus and *E. coli*, with an increased level of hemolytic microorganisms, **OM** and *Candida* with prevalence of **S** caused by *S. enteritidis* ($p < 0,05-0,001$).

The dependence of indices of endogenous intoxication: LII, ISL, HII, IIS, NRR on the duration of diarrhea syndrome, duration and severity of fever, and blood changes induced by salmonella was proved ($r=$ from +0,35 to +0,89; $p < 0,01$). Correlation between spasm of the sigmoid colon, the presence of mucus and blood in the stool and KI ($r= +0,53$; $r = +0,48$; $r = +0,28$; $p < 0,05-0,001$) duration of pain syndrome and ILG ($r= +0,38$; $p < 0,05$), duration of pain syndrome and ILESR ($r= +0,51$; $p < 0,01$) reflect the presence of inflammatory process in the intestine.

The relationship between the level of *bifidobacteria* and *lactobacilli* and the calculated parameters of non-specific reactivity was proved. The level of *bifidobacteria* had a direct correlation $r= +0,41$ with ILG and $r= +0,43$ with Ilimf, and level of *lactobacilli* ($r= +0,56$; $p < 0,05$), inverse $r= -0,42$ with ILESR ($p < 0,05$). The level of *lactobacillus* had a direct correlation with Ilimf ($r= +0,42$; $p < 0,05$) and IA ($r= +0,69$; $p < 0,001$). Levels of hemolytic microorganisms, **OM** and *Candida*

influenced the development and severity of endogenous intoxication, inflammatory reactions and allergic reactions (correlation ligaments – hemolytic microorganisms with IIS, NLR, HII, LII, NRR, ISL, respectively $r = +0,84$; $r = +0,52$; $r = +0,63$; $r = +0,59$; $r = +0,55$; $r = +0,45$; $p < 0,05$); **OM** with LII, ISLK, GPI, PI (respectively $r = +0,44$; $r = +0,41$; $r = +0,46$; $r = +0,56$; $p < 0,05$); *Candida* with LII, NRR, ISL, KI, HII, ISS (respectively $r = +0,47$; $r = +0,44$; $r = +0,43$; $r = +0,41$; $r = +0,44$; $r = +0,43$; $p < 0,05$). The microbiocenosis reverse connections between bifidobacteria and hemolytic microorganisms ($r = -0,27$; $p < 0,05$), **OM** ($r = -0,26$; $p < 0,05$) and *Candida* ($r = -0,24$; $p < 0,05$) were proved. This indicates the stimulatory and protective effects of *bifido-* and *lactobacilli*.

Depending on the prescription of medications, all subjects were distributed by a simple random method into four groups. The first group SI (52 patients) – received basic therapy and antibacterial drugs. The second group SII (29 people) – received basic therapy without antibacterial drugs with the addition of the studied **CP**. The third group SIII (83 patients) received baseline therapy, antibacterial drug and the studied **CP**. The fourth group SIV (25 examined) – basic therapy, antibacterial drugs and other probiotics.

Hospitalization of patients in all groups occurred in the same period from the onset of the disease, in all groups amount of men was higher ($p < 0,05$). All patients were young, there was no significant difference between the groups ($p > 0,05$).

In period of early convalescence all the subjects lost their vomiting and signs of dehydration in shortest term. The duration of them did not depend on the therapy applied. The disappearance of blood in feces was most rapidly observed in the SIII group – at $(1,76 \pm 0,14)$ days compared to others ($p < 0,05$). The examined SII and SIII groups indicated the presence of mucus in feces up to $(2,75 \pm 0,19)$ and $(2,46 \pm 0,08)$ days, which is 1,3-1,6 times less than in the groups of SI and SVI ($p < 0,001$).

Also, in the SII group, the normalization of temperature occurred in a shorter period than others ($p < 0,05$). Spasm of the sigmoid colon disappeared more rapidly in the SII and SIII groups (respectively, $(2,25 \pm 0,25)$ and $(2,73 \pm 0,24)$ days), in patients from SI and SVI groups this symptom was observed in 1,4-1,6 times longer ($p < 0,05$). The

feeling of weakness in patients with SII and SIII was observed for a shorter period, for (4,15±0,28) and (4,14±0,12) days ($p < 0,05-0,001$). Normalization of excretions in SII and SIII groups occurred most rapidly (respectively (3,83±0,23) and (3,71±0,11) days) ($p < 0,05$). Abdominal pain with palpation most rapidly disappeared in patients with SIII – up to (3,51±0,12) days ($p < 0,05$).

Among all the symptoms normalization of size of the liver took the most time. In the SII group, the liver became normal in the shortest term – (5,67±0,30) days ($p < 0,05$). It took more time for normalization in the SI group ($p < 0,05$), relatively faster in the SII group ($p < 0,05$) and the tendency for faster recovery of the liver size was observed in the SIV group ($t = 1,41$; $p > 0,05$).

Under the influence of **CP** there were: a normalization of hematological parameters (total number of leukocytes and stem-cell neutrophils decreased, $p < 0,001$, normalized number of eosinophils, monocytes, lymphocytes, $p < 0,001$); became normal again (LII, ISL, HII, KI, ILG, NLR, I_{lymph} , ELR, IA; $p < 0,001$) or they were the lowest compared to data from other groups (NRR, NI, IIS, $p < 0,001$). the rates of endogenous intoxication were lower in comparison with the data in other groups (NRR, NI, IIS, $p < 0,001$) the incator of endogenous intoxication. In the groups where the treatment was performed using **CP** (SII and SIII), intestinal microbiocenosis normalized: *bifidobacteria*, *lactobacilli* and total number of *E. coli* were normalized ($p < 0,05$). There was a disappearance of hemolytic *E. coli* (SIII) and a significant decrease in the number of OP and Candida (SII and SIII) ($p < 0,05$).

Scientific novelty of the obtained results. Based on the conducted complex of epidemiological, clinical-laboratory, microbiological researches the idea of the coherence of the interaction between colon microbiome, immune and hematological systems with gastrointestinal form of **S** was deepened.

For the first time, based on the determination of the most informative clinical parameters, indicators of endogenous intoxication and non-specific reactivity (number of patient defecations per day, body temperature, LII and ISL indices), a mathematical model of the severity of the disease for the further individualization of the treatment of patients with gastrointestinal form of **S** was originated. In particular, usage of **CP** at the

background of basic therapy instead of antibacterial drugs in patients with mild and moderate form of S was proved (Patent «Method of treatment of gastrointestinal form of salmonellosis in adults» IPC A61K35/78).

The concept of pathogenetic features of gastrointestinal form of S with considering the microbiocenosis of the colon, endogenous intoxication parameters and nonspecific reactivity was deepened, what is confirmed by correlation bonds. It is proved by correlation bonds, that microbiocenosis of the colon effects on: the activity of non-specific reactivity; development and expressiveness of endogenous intoxication, inflammatory reactions and allergy; stimulating and protective effect of intestinal microflora.

It has been proved that the involvement of CP in the basic treatment of patients with gastrointestinal form S, both during and without antibiotic therapy, promotes acceleration of normalization of clinical parameters and microbiotic indices of the large intestine.

The practical value of the results. The evaluation of severity of gastrointestinal form of S has been improved with further individualization of complex treatment at the expense of the created mathematical model with considering the most informative clinical and laboratory parameters.

Clinical efficacy and recommended methods of treatment for adult patients with gastrointestinal form of S with the use of CP were proved. The application of these therapy schemes contributes to the reduction of the duration of pain and diarrhea syndromes, the timing of patients in hospitals, the normalization of the intestinal microflora. It is not accompanied by an increase of SEI. It has been shown that this combination has clinical and laboratory efficacy in comparison with other applied treatment regimens.

The main results of the dissertation work were introduced into the practice of health care in the form of scientific and technical documentation: patent № 119069 of Ukraine, published on September 11, 2017, Bull. No. 17. 11 p.

Key words: salmonellosis, peculiarities, clinic, epidemiology, diagnosis, integrative indices of intoxication severity, microbiocenosis, degree of severity, treatment, combined probiotic, Android.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 ЕТІОЛОГІЧНІ, ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНОГО САЛЬМОНЕЛЬОЗУ. НОВІТНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ І ЛІКУВАННЯ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
1.1 Сучасні етіологічні і епідеміологічні особливості сальмонельозу ...	29
1.2 Клініко-патогенетичні механізми розвитку сальмонельозу	32
1.3 Провідний синдром сальмонельозу – ендогенна інтоксикація. Методи визначення показників інтоксикації та неспецифічної реактивності	35
1.4 Особливості лікування сальмонельозу на сучасному етапі	40
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	51
2.1 Матеріали дослідження. Загальна характеристика клінічних груп хворих	51
2.2 Методи дослідження	57
2.2.1 Розрахунок інтегративних показників ендогенної інтоксикації	58
2.2.2 Спосіб розрахунку індексів ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності за допомогою створеного Android-додатку ...	60
2.2.3 Мікробіологічне дослідження	63
2.2.4 Здорові особи	64
2.2.5 Статистична обробка отриманих результатів	67
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЕТІОЛОГІЇ І СТАТІ	69
3.1 Етіологічні та епідеміологічні особливості сальмонельозу	69
3.2 Клінічна симптоматика сальмонельозу при госпіталізації	75
3.3 Лабораторні та мікробіоценологічні показники при сальмонельозі в	

гострому періоді	80
РОЗДІЛ 4 МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ДІАГНОСТИКИ І ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ.....	91
4.1 Кореляційні зв'язки між інтегративними індексами ендогенної інтоксикації і клінічною симптоматикою в гострому періоді	91
4.2 Кореляційні зв'язки між інтегративними індексами інтоксикації, неспецифічної реактивності та мікробіоценозом кишечника в гострому періоді	93
4.3 Кореляційні зв'язки мікробіоценозу кишечника в гострому періоді	94
4.4 Математичне моделювання ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу	94
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ФОРМИ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ	105
5.1 Загальна характеристика досліджуваних груп хворих на сальмонельоз у гострий період	105
5.2 Лабораторна характеристика досліджуваних груп хворих на сальмонельоз у гострий період	111
5.2.1 Клінічна симптоматика у період ранньої реконвалесценції залежно від схеми проведеного лікування	118
5.2.2 Лабораторні показники у період ранньої реконвалесценції залежно від схеми проведеного лікування	121
5.2.3 Показники мікробіоценозу у період ранньої реконвалесценції залежно від схеми проведеного лікування	129
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	142
ВИСНОВКИ	155
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	160
ДОДАТОК А Таблиця-опитувальник	187

ДОДАТОК Б Список публікацій	188
ДОДАТОК В Апробація результатів дослідження	192
ДОДАТОК Г Акти впровадження	193

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГКІ	-	гострі кишкові інфекції
ГПІ	-	гематологічний показник інтоксикації
ІА	-	індекс алергізації
ІЗЛК	-	індекс зсуву лейкоцитів
ІК	-	індекс Кребса
ІЛГ	-	лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс
ІЛ ШОЕ	-	індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ
Ілімф	-	лімфоцитарний індекс
ІСЕЛ	-	індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів
ІСЛМ	-	індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів
ІСНМ	-	індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів
ІФА	-	імуноферментний аналіз
ЕІ	-	ендогенна інтоксикація
КОС	-	кисотно-основний стан
ЛПІ	-	лейкоцитарний індекс інтоксикації
ПІ	-	показник інтоксикації
ІІР	-	індекс імунореактивності
РА	-	реакція аглютинації
РВН	-	реактивна відповідь нейтрофілів
С	-	сальмонельоз
СЕІ	-	синдром ендогенної інтоксикації
СОІКЛ	-	Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й. Красовицького
УПМ	-	умовно-патогенні мікроорганізми
ШКТ	-	шлунково-кишковий тракт
ЯІ	-	ядерний індекс

Вступ

Актуальність теми. Сальмонельоз посідає провідне місце серед гострих кишкових інфекцій, яких щорічно реєструється біля 94 млн випадків по всьому світі [1]. Повсюдне поширення і значний вплив на здоров'я населення є проблемою у багатьох розвинених країнах Європи, де захворюваність складає 23,4 випадки на 100 тис. населення [2]. *S. enterica* залишається грізною проблемою охорони здоров'я, призводячи до 1 млн 200 тис. випадків захворювання, та 400 смертей на рік у США [3]. Високий рівень захворюваності на сальмонельоз в Україні та стабільність цього показника протягом останнього десятиріччя говорять про відсутність динамічних змін у соціально-економічних та профілактично-лікувальних сферах [4]. В Україні рівень захворюваності складає 20,91 на 100 тис. населення на рік, загалом у 2016 р. було зареєстровано 8941 випадок сальмонельозу [4-6]. Статистично лише 1 % випадків реєструється, з них 60 – 80 % це спорадична захворюваність [4, 7]. Світова література вказує, що 1 зареєстрований випадок припадає на 38 незареєстрованих [8].

Спахали сальмонельозу найчастіше пов'язані з харчовим шляхом передачі такими продуктами, як м'ясо птахів, яйця, сир, морозиво, свіжі овочі [9, 10]. У клініці провідним є синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ), який визначає тяжкість перебігу сальмонельозу. СЕІ характеризується інтегральними та інтегративними індексами, саме розрахунок цих індексів дозволяє об'єктивно оцінити стан пацієнта і визначити тактику лікування [11-13].

Широке і повсюдне застосування антибактеріальних препаратів у сільськогосподарській практиці, з метою запобігання зараження тварин і птахів, а також нераціональне застосування антибактеріальних препаратів у лікуванні людини, призвело до виникнення антибіотикостійких та більш вірулентних штамів сальмонел. У даний час для лікування в основному використовуються фторхінолони та цефалоспорини третього покоління, але резистентність до цих антибіотиків призводить до неефективності лікування, збільшення частоти ускладнень [14-16]. Як альтернатива антибактеріальним препаратам нами використовуються полікомпонентні пробіотики, які мають менший

колонізаційний потенціал відносно власної мукозної мікрофлори та більш виражені антагоністичні властивості до умовно-патогенних (УПМ) і патогенних мікроорганізмів, ніж монокомпонентні [17, 18]. Це стало підґрунтям для вибору нами оптимальної лікувальної схеми з застосуванням комбінованого пробіотика для даної роботи.

Також, сьогодні недостатньо вивчені клініко-лабораторні та мікробіотичні зміни при сальмонельозі на тлі застосування пробіотиків і при різних схемах лікування, відсутні уніфіковані критерії об'єктивізації ступеня тяжкості хвороби та диференційованого призначення терапії. Проведення цих досліджень дозволить виявити патогенетичні особливості перебігу хвороби залежно від обраної терапії, об'єктивізувати визначення ступеня тяжкості та довести ефективність призначеної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Основні результати роботи отримані при виконанні планових тем НДР кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету (СумДУ) «Застосування нових методів діагностики, немедикаментозних та хіміотерапевтичних методів у лікуванні поширених інфекцій в умовах північно-східного регіону України» (номер державної реєстрації 0107U001293) та «Поширені інфекційні хвороби північного регіону України: сучасні підходи до діагностики і лікування» (номер державної реєстрації 0117U003216).

Мета дослідження – розробити діагностичні критерії оцінювання ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу та патогенетично обґрунтувати вибір схеми лікування на підставі визначення найбільш інформативних клінічних параметрів, показників ендогенної інтоксикації та мікробіоценозу.

Для досягнення поставленої мети визначені наступні завдання:

1 Встановити епідеміологічні особливості гастроінтестинальної форми сальмонельозу залежно від статі, віку та етіологічного чинника.

2 Дослідити клінічні особливості та мікробіотичні зміни у хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу залежно від статі та етіологічного чинника.

3 Визначити найбільш інформативні інтегративні показники ендогенної інтоксикації й неспецифічної реактивності у взаємозв'язку з клінічними параметрами при створенні математичної моделі для оцінювання тяжкості перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу.

4 З'ясувати особливості змін мікробіоценозу товстої кишки у хворих на сальмонельоз залежно від етіологічного чинника та їх взаємозв'язок із показниками ендогенної інтоксикації й неспецифічної реактивності.

5 Оцінити ефективність різних схем лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу з урахуванням динаміки клінічних симптомів і показників мікробіоценозу товстої кишки.

Об'єкт дослідження – сальмонельоз, гастроінтестинальна форма.

Предмет дослідження – закономірності зв'язку між тривалістю основних клінічних симптомів захворювання, гематологічними показниками, показниками мікробіоценозу кишечника і різновидом застосованої терапії у хворих на сальмонельоз. Стан мікробіоценозу кишечника. Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності – лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛК), індекс Кребса (ІК), індекс імунореактивності (ІІР), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛІГ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), реактивна відповідь нейтрофілів (РВН), індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ІЛ ШОЕ), лімфоцитарний індекс (Ілімф), індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів (ІСЕЛ), індекс алергізації (ІА), ядерний індекс (ЯІ), показник інтоксикації (ПІ); рівні лейкоцитів у периферичній крові, лейкоцитарна формула, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), показники червоної крові – еритроцити, гемоглобін, гематокрит.

Методи дослідження: об'єктивне обстеження пацієнтів, збирання анамнестичних даних; загальноприйняті клініко-лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові (аналізатор Cobas Micros), біохімічний аналіз крові (аналізатор біохімічний автоматичний Cobas Emira), твердофазовий імуноферментний аналіз (ІФА) (аналізатор Immuno Chem-2100, тест-системи «R-biopharm», Darmstadt, Germany), реакція аглютинації (РА) з автокультурою пацієнтів, визначення антигенів у випорожненнях при проведенні швидких тестів («R-biopharm», Darmstadt, Germany), бактеріологічне дослідження калу з метою з'ясування етіології та стану мікробіоценозу кишечника; математичне моделювання, статистичні (оброблення результатів дослідження).

Наукова новизна отриманих результатів дослідження. На підставі проведеного комплексу епідеміологічного, клініко-лабораторного, мікробіологічного досліджень поглиблено уявлення про узгодженість взаємодії мікробіоти товстої кишки, імунної та гематологічної систем при гастроінтестинальній формі сальмонельозу.

Вперше на підставі визначення найбільш інформативних клінічних параметрів, показників ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності (кількість випорожнень хворого за 1 добу, температура тіла, показники ЛШ і ІЗЛК) створено математичну модель ступеня тяжкості хвороби для подальшої індивідуалізації лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу, зокрема обґрунтовано призначення комбінованого пробіотика на тлі базисної терапії замість антибактеріального препарату хворим із легким та середньотяжким перебігом захворювання (Патент «Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих» МПК А61К35/78).

Поглиблено уявлення про патогенетичні особливості гастроінтестинальної форми сальмонельозу з урахуванням мікробіоценозу товстої кишки, параметрів ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності, що підтверджено кореляційними зв'язками. Встановлено залежність індексів ендогенної інтоксикації від тривалості діарейного синдрому, тривалості та виразності гарячки ($r =$ від +0,35 до +0,89; $p < 0,01$). Клінічна характеристика запального процесу

підтверджується прямими зв'язками між тривалістю больового синдрому та індексами запалення ($r = +0,38$; $r = +0,51$; $p < 0,05-0,001$). Прямий зв'язок між спазмом сигми, наявністю домішок слизу і крові у калі та індексом запалення ($r = +0,53$; $+0,48$; $+0,28$; $p < 0,05-0,001$) підтверджує наявність запального процесу у кишечнику.

Доведено вплив мікробіоценозу товстої кишки на: активність неспецифічної реактивності (рівень біфідобактерій та лактобактерій корелював з індексами неспецифічної реактивності, індексами активності запалення ($r =$ від $+0,41$ до $+0,69$; $p < 0,05-0,001$); розвиток і виразність ендогенної інтоксикації, запальних реакцій і алергізацію – прямий кореляційний зв'язок індексів інтоксикації, неспецифічної реактивності та алергізації з гемолізуючими мікроорганізмами ($r =$ від $+0,45$ до $+0,84$; $p < 0,05$); УПМ ($r =$ від $+0,41$ до $+0,56$; $p < 0,05$); грибами роду *Candida* ($r =$ від $+0,41$ до $+0,47$; $p < 0,05$). Стимулюючий і захисний вплив кишкової мікрофлори доводять негативні кореляційні зв'язки між біфідобактеріями і гемолізуючими мікроорганізмами ($r = -0,27$; $p < 0,05$), УПМ ($r = -0,26$; $p < 0,05$) та грибами роду *Candida* ($r = -0,24$; $p < 0,05$).

Доведено, що залучення до базисного лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу комбінованого пробіотика (КП) (живі ліофілізовані *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$; спори *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*) $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$) як при проведенні антибактеріальної терапії, так і без неї сприяє пришвидшенню нормалізації клінічних параметрів і мікробіотичних показників товстого кишечника.

Практичне значення отриманих результатів. Удосконалено оцінку тяжкості перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу з подальшою індивідуалізацією комплексного лікування за рахунок створеної математичної моделі з урахуванням найбільш інформативних клініко-лабораторних параметрів (кількість випорожнень хворого за 1 добу, температура тіла, показники ЛШ і ІЗЛК).

Доведена клінічна ефективність і рекомендовані способи лікування дорослих хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу з використанням КП. Застосування цих лікувальних схем сприяє скороченню тривалості больового та діарейного синдромів, термінів перебування хворих у стаціонарі, нормалізації мікрофлори кишечника, що не супроводжується посиленням СЕІ. Показано, що ця комбінація має клініко-лабораторну ефективність порівняно з іншими застосовуваними схемами лікування.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджено у практику охорони здоров'я у формі науково-технічної документації: патент № 119069 України, МПК (2017.01) А61К39/112 (2006.01). Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих / Чемич О. М., Мороз Л. В., Чемич М. Д. ; заявник і патентовласник СумДУ. – № u201702814 ; заявл. 27.03.2017 ; опубл. 11.09.2017, Бюл. № 17. – 11 с.

Результати дослідження впроваджено в практику роботи Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні імені З. Й. Красовицького (СОІКЛ), Хмельницької міської інфекційної лікарні, Харківської обласної клінічної інфекційної лікарні, Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні.

Викладені в дисертації матеріали використовуються у навчальному процесі підготовки студентів і перепідготовки лікарів на кафедрах інфекційних хвороб Сумського державного університету, Харківського національного медичного університету, Запорізького державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням та виконана на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ, що розміщена на базі СОІКЛ. Дисертантом особисто проведені патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення даних наукової літератури, сформульовані мета та завдання дослідження. Під час роботи над дисертацією автор проводив самостійне клінічне обстеження хворих. Дисертантом особисто систематизовані отримані дані, здійснені статистичне оброблення, аналіз, узагальнені результати дослідження, написані всі розділи роботи, сформульовані

висновки та практичні рекомендації, підготовлені матеріали до публікацій і оформлена дисертаційна робота.

За участі дисертанта здійснено лабораторне обстеження хворих (клінічна лабораторія СОІКЛ, зав. лабораторією Гусєва Л. М.; бактеріологічні лабораторії СумДУ та МКЛ № 4, зав. лабораторією Івахнюк Т. В. та Бєлай Л. В., лікар бактеріолог Холодило О. В.). Створені та впроваджені у лікувальний та навчальний процес мобільні додатки для операційної системи [Android](#) «Індекси ендогенної інтоксикації» (кафедра комп'ютерних наук СумДУ, ст. викладач Берест О. Б.) та «Ступінь тяжкості сальмонельозу» (кафедра математичного аналізу і методів оптимізації СумДУ, доц. Жиленко Т. І.).

Апробація результатів досліджень. Основні матеріали та положення дисертації були викладені та обговорені на:

IX з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Тернопіль, 2015 р.).

Всеукраїнських науково-практичних конференціях – «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (м. Харків, 2014 р.); «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми 2015, 2016, 2017 рр.); «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (м. Вінниця, 2016 р.).

Міжнародних конференціях – IV, V Міжнародних науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 2016, 2017 рр.).

Науково – практичних конференціях з міжнародною участю – «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань» (м. Львів, 2016 р.); «Коморбідні стани - міждисциплінарна проблема» (м. Харків, 2017 р.).

Публікації результатів дослідження. За темою дисертації опубліковано 20 наукових праць, з яких 6 статей, що входять до переліку, затвердженого ДАК України; 2 статті в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз:

РИНЦ, Index Copernicus, ASI, BASE, BVS, ERIH PLUS, Google Scholar, OAJI, SIS, OCLC; 11 тез доповідей. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 203 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, результатів дослідження та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 4 клінічними прикладами, 31 рисунком, 27 таблицями. Список використаних джерел містить 249 посилань, зокрема 99 – кирилицею, 150 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ЕТИОЛОГІЧНІ, ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНОГО САЛЬМОНЕЛЬОЗУ. НОВІТНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ І ЛІКУВАННЯ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасні етіологічні і епідеміологічні особливості сальмонельозу

Сальмонельоз спричиняють бактерії роду сальмонела. Згідно із сучасною класифікацією, основою на аналізі ДНК, рід *Salmonella* належить до родини *Enterobacteriaceae*, представлений двома видами (*S. enterica* і *S. bongori*), шістьма підвидами (*enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae* і *indica*) і нараховує більш ніж 2500 серотипів [28]. Інфікуюча доза сальмонел, за різними даними, може становити від 10 до 10^9 колонієтвірних одиниць та залежить передусім від імунітету, стану шлунково-кишкового тракту, віку організму господаря, способу проникнення патогену, його серотипу та фізіологічного статусу бактерій [29-31].

Сьогодні в Україні, як і по всьому Світі, в етіологічній структурі захворюваності на сальмонельоз домінують два серовари *S. enteritidis* і *S. typhimurium* [2, 5, 32, 33]. Аналіз захворюваності на сальмонельоз та його етіологічної структури показує, що домінуючими збудниками, як і в минулі роки, були *S. enteritidis* та *S. typhimurium*, їх загальна питома частка залишалася високою і складала 91,2 % (2014 – 88,5 %), з переважанням *S. enteritidis* – 75,8 % (2014 – 74,2 %) [4, 5].

Аналізуючи захворюваність у регіонах України, питома частка захворювань, спричинених сумарно *S. enteritidis* та *S. typhimurium*, коливалася від 46,2 % у Запорізькій області до 100 % у Чернівецькій. У регіонах понад 89,3 % захворювань були спричинені сальмонелами лише двох вищеназваних сероварів.

Співвідношення питомої частки двох основних сероварів у різних областях було неоднаковим. Так в основному сальмонельоз був спричинений *S. enteritidis* –

від 33,2 % у Запорізькій до 90,2 % у Рівненській області. Нетипова ситуація спостерігалась у Запорізькій області, де 33,8 % захворювань було спричинено *S. blegdam*, *S. typhimurium* – 13 %, а *S. enteritidis* – 33,2 %. У Вінницькій області 29,2 % захворювань на сальмонельоз було також спричинено *S. blegdam*. Загалом в країні, питома частка *S. blegdam* останні роки коливається у межах 4 %: у 2013 р. – 3,7 %, у 2014 – 4,4 %, у 2015 р. – 3,5 % [4, 5, 34].

Найбільш широко розповсюджені серовари, пов'язані з інвазивними захворюваннями по всій Африці це *S. typhimurium* і *S. enteritidis*. Деякі серовари займають провідне місце в окремих регіонах, такі як: *S. concord* у Ефіопії, *S. bovismorbificans* у Малаві, *S. stanleyville* і *S. dublin* у Малі, *S. isangi* у Південній Африці, останній з яких пов'язаний з внутрішньолікарняними спалахом [35-37]. Дослідження показали що в Китаї також переважають два серовари і більша кількість випадків спричинена *S. typhimurium* (45,2 %) порівняно з *S. enteritidis* (12,5 %) [38-40].

Також найчастіше викликають сальмонельоз людини в Європейському союзі – *S. enteritidis* та *S. typhimurium*, але з переважанням першого серовара, що становить 44,4 % і 17,4 %, відповідно. Набаго рідше зустрічаються *S. infantis*, *S. stanley*, *S. chester* [2, 41, 42].

У США домінують *S. enteritidis* 27 %, дещо рідше *S. typhimurium* 14 %, *S. newport* 10 %, *S. heidelberg* 7 %. Поодинокі випадки *S. Montevideo*, *S. Braenderup*, *S. muenchen*, *S. infantis* по 3 % і *S. javiana* 2 % [43-46].

Механізм передавання при даній хворобі – фекально-оральний. Передавання здійснюється переважно через їжу контаміновану збудником [47]. Довготривале безсимптомне носійство, яке може розвиватися після проникнення сальмонели в організм, створює значну небезпеку для оточуючих. В Україні від носіїв найбільш часто ізолювали серовари *S. enteritidis* та *S. typhimurium* (82,4 %). З них, *S. enteritidis* – у 67,2 % випадків [4, 48, 49]. Актуальність сальмонельозу зумовлена легким передаванням при недотриманні правил особистої гігієни, транспортуванні та зберіганні продуктів, можливим вживанням контамінованої

їжі при недостатній термічній обробці [50-52]. Найчастіше факторами передавання є сирі або недоварені яйця, м'ясні і молочні продукти [53-55].

У 57,6 % випадків сальмонели ізолювали з харчових продуктів. У 2,2 раза менше сальмонел було виділено із змивів, у 7,5 раза – із води відкритих водоймищ, у 15,2 раза – із стічної води. Серед виділених штамів превалювали *S. enteritidis* та *S. typhimurium* – 86 %, домінували – *S. enteritidis* (70,7 %) [48].

Із зразків продуктів харчування виділяли наступні серовари: із м'яса – *S. enteritidis* – 12,1 %, *S. typhimurium* – 2,7 %, *S. infantis* – 1,2 %; з яєць – *S. enteritidis* – 18,8 %, *S. typhimurium* – 2,7 %; молочних продуктів – *S. enteritidis* – 2,0 %; з риби - *S. enteritidis* – 2,3 %, *S. typhimurium* – 1,2 %; з овочів – *S. enteritidis* – 1,2 %; з кондитерських виробів - *S. enteritidis* – 6,3 %, *S. typhimurium* – 1,6 %; з кулінарних виробів - *S. enteritidis* – 13,7 %, *S. give* – 1,2 %, *S. typhimurium* – 0,8 %, *S. virchow* – 0,4 %; з інших харчових продуктів – *S. enteritidis* – 19,9 %, *S. typhimurium* – 2,3 % [48, 56, 57].

Більша частина домашньої птиці, зокрема – кури, качки, гуси, а також сільсько-господарських тварин - свині, велика рогата худоба, вівці і кози є зараженими [2, 58-60]. Сальмонели мають виразні інвазивні властивості, а тому можуть проникати через непошкоджену шкаралупу яєць всередину [61-63]. Також встановлена трансваріальне передавання інфекції, коли *S. enteritidis* проникає всередину яйця у процесі його формування. При цьому кури, отримані від них яйця та курчата, не проявляють ніяких ознак інфекції, що дозволяє їй перебігати непоміченою. Виявити бактерії в яйці досить складно [64-66].

Сальмонельозу притаманна літня сезонність з максимумом захворюваності у червні – серпні, що пов'язано з активізацією у цей період механізму передавання збудника і кращими умовами його розмноження. Дослідниками встановлено прямий корелятивний зв'язок між захворюваністю на сальмонельоз і кількістю днів з температурою довкілля понад 20 °С. У деяких регіонах спостерігається осіннє підвищення захворюваності, що пов'язано з масовим забоєм худоби [5, 49].

1.2 Клініко-патогенетичні механізми розвитку сальмонельозу

Сальмонельоз має різні клінічні форми: гастроінтестинальна форма (гастритний, гастроентеритний, гастроентероколітний варіанти); генералізована форма (тифоподібний і септикопіємічний варіанти); бактеріоносійство (гостре, хронічне, транзиторне) [67]. Але найчастіше зустрічається гастроінтестинальна – у 75-90 % випадків. І лише у 1-4 % хворих розвивається бактеріємія і у 5-10 % цих осіб можуть розвинути позакішкові ускладнення (ураження центральної нервової системи, ендокардит, реактивний артрит, ураження сечових шляхів тощо) [68, 69].

Найчастіше сальмонельоз маніфестує з переважним ураженням шлунку у вигляді катарального гастриту та залученням у процес тонкого, рідше товстого кишечника. Клінічними ознаками порушення функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є блювання, діарея з домішками слизу, рідше крові [70, 71].

Ознаки інфікування сальмонелою зазвичай з'являються через 12-72 години після зараження і хвороба триває приблизно 4-7 днів [6]. Провідними синдромами захворювання, окрім гастроентероколітного, є зневоднення, системна запальна відповідь та дизелектролітемія [72]. Зневоднення є наслідком діареї “інвазивного” типу і в основі розвитку патологічних симптомів лежить запалення ентероцитів у будь-якому відділі травного тракту і як наслідок запального процесу – ендотоксикоз (токсемія) [73, 74].

При гастроінтестинальній формі в патологічний процес залучаються всі відділи ШКТ. Для захворювання характерний значний поліморфізм клінічного перебігу. Початок гострий із слабкості, головного болю, розладів сну, ознобу, болю у м'язах і попереку, підвищення температури, запаморочення, що обумовлено дією біологічно активних речовин, зокрема гістаміну та ендотоксину сальмонелл. Спостерігається порушення роботи вегетативної нервової системи – гіпермоторна дискінезія шлунку і кишечника [73-75]. При гастроентеритному варіанті, як правило, приєднуються нудота, блювання, біль у животі (гострий, постійний або переймистий), який локалізується переважно в епігастральній та

ілеоцекальній ділянках, біля пупка (так званий сальмонельозний трикутник), посилюється перед блюванням і дефекацією. Пронос починається пізніше, кал смердючий, досить швидко стає водявим, з домішками слизу і зеленуватим відтінком. Якщо у процес залучається товстий кишечник, при гастроентероколітичному варіанті, біль стає переймоподібним і пов'язаний з актом дефекації, в калових масах можуть з'являтися домішки крові. Виникає збільшення розмірів печінки у період максимальної токсинемії, яке спостерігається у 47,5 % хворих без супутньої патології [9, 76, 77].

Генералізована (позакишкова) форма сальмонельозу зустрічається у 0,5-6 % випадків і характеризується накопиченням і розмноженням сальмонелл у внутрішніх органах і лімфатичних вузлах. Її розвиток пояснюється виникненням імунологічної толерантності до антигенів сальмонелл у зв'язку з мімікрією антигенів, тимчасовим зниженням функціональної активності фагоцитів і лімфоцитів. Вона може проявлятися у двох варіантах: тифоподібному та септикопемічному, які можуть перебігати з явищами гастроентериту або без нього [76, 78, 79].

Як правило критеріями ступеню тяжкості сальмонельозу є висота гарячки і її тривалість, частота і об'єм випорожнень та тривалість діареї. Легкий ступінь характеризується субфебрильною температурою, водяними випорожненнями до 5 разів на добу, тривалість проносу 1-3 дні. Середній ступінь тяжкості: температура 38-39 °С з тривалістю 4 дні, випорожнення до 10 разів і тривають до тижня. Тяжкий ступінь характеризує яскраво вираженою інтоксикацією, температура підвищується до 39 °С і вище з тривалістю 5 днів і більше, рясні випорожнення більше 10 разів і тривалістю більше тижня [76].

До ускладнень при гастроінтестинальній формі можна віднести: судинний колапс, гіповолемічний шок, гостру серцеву та ниркову недостатність. Хворі схильні до септичних ускладнень: гнійний артрит, остеомієліт, ендокардит, абсцеси мозку, селезінки, печінки і нирок, менінгіт, перитоніт. Також можуть виникнути апендицит, пневмонія, висхідна інфекція сечових шляхів. До

найчастіших ускладнень можна віднести бактеріоносійство та дисбактеріоз різного ступеню [67, 80].

Для верифікації діагнозу можна використовувати серологічні методи: реакцію аглютинації (РА) та непрямой гемаглютинації (РНГА), а також реакції визначення специфічних антигенів у біологічних рідинах. Діагностичним є наростання титру у 4 і більше рази. РНГА більш чутлива і дає результати з 5-го дня хвороби. Високочутливі методи діагностики є більш ефективними в останні роки і полягають у визначенні специфічних антигенів у крові та інших біосульфатах хворих – латексна аглютинація, коаглютинація, імуноферментний аналіз (ІФА). Для швидкої діагностики можна використовувати імунохроматографічні експрес-тести СІТО TEST (Фармаско) для виявлення антигенів сальмонелл у зразках фекалій. В Україні сьогодні, в умовах обмежених економічних можливостей, найбільш широко використовується бактеріологічне дослідження, результати якого лікар отримує не раніше 72 годин [76].

Сальмонели здатні до адгезії, колонізації та інвазії [70, 71]. Основним фактором патогенності є термолабільний та термостабільний ендотоксини, шигоподібні токсини, які потрапляють в організм після руйнації самого патогена [81]. Механізм діареї спричиненої цими токсинами пов'язаний з порушенням аденилат- і гуанілатциклазних систем ентероцитів. Порушення синтезу білка спричинює цитотоксичну дію [82-84].

Сальмонельозний ентеротоксин, активуючи аденилатциклазу ентероцитів, призводить до наростання внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозинмонофосфату, фосфоліпідів, простагландинів та інших біологічно-активних речовин. Це призводить до порушення транспорту іонів Na і Cl через мембрану клітин кишкового епітелію з накопиченням їх в просвіті кишки [85].

При виникненні осмотичного градієнту вода виходить з ентероцитів, розвивається водяниста діарея. Крім того дія антибактеріальної терапії спричинює розвиток дисбактеріозу кишечника, який може перебігати латентно або маніфестувати у різних клінічних варіантах з розвитком секреторної діареї ізотонічного або гіперосмолярного типу. Випорожнення містять незначну

кількість білка і велику кількість іонів натрію, калію, хлору, гідрокарбонату. Секреція води і солей у кишці значно переважає над їх всмоктуванням [86-88].

Ізотонічний тип зневоднення – це поза- і внутрішньоклітинне зневоднення з рівномірною втратою води та електролітів, зустрічається найчастіше в початковому періоді, не має чітко окреслених специфічних клінічних ознак і відповідає 1-ому, рідше – 2-ому ступеню зневоднення. При цьому зі випорожненнями і блювотою втрачаються в фізіологічних співвідношеннях вода і солі. Реальною небезпекою є згущення крові і розвиток гіповолемічного шоку [89, 90].

Гіпертонічний тип зневоднення – вододефіцитний тип дегідратації супроводжується переважною втратою води. Наявність гіпернатріємії призводить до переходу рідини з клітин в позаклітинний простір для вирівнювання осмотичного тиску і розвитку внутрішньоклітинної дегідратації. Найбільша небезпека – різке підвищення осмотичного тиску плазми і втрата інтрацелюлярної рідини тканинами мозку. Клінічно гіпертонічний тип зневоднення проявляється гострим початком, перебігає бурхливо [89, 90].

1.3 Провідний синдром сальмонельозу – ендогенна інтоксикація. Методи визначення показників інтоксикації та неспецифічної реактивності

Одним із постійних клінічних синдромів, які впливають на маніфестацію є синдром інтоксикації – патологічний стан, що виникає у результаті дії на організм ендогенних або екзогенних токсичних речовин [12, 13].

SEI є одним із критеріїв тяжкості та виявом запального процесу у відповідь на інфікування [91, 92]. Можна виділити специфічну інтоксикацію, викликану мікробами та їх токсинами (екзо- та ендотоксини), та неспецифічну ендогенну інтоксикацію (EI) обумовлену накопиченням проміжних і кінцевих продуктів метаболізму. Концентрація лейкоцитів у крові використовується, як маркер запалення. Основний агент, який активує нейтрофіли і деякі фактори гуморального імунітету, є ліпополісахаридом (ендотоксин) грамнегативних

мікроорганізмів. Перший елемент, що відповідає на патоген – сегментоядерні нейтрофіли, які генерують реактивні форми кисню, ферменти, протимікробні білки, цитокіни, і активують інші елементи імунної системи необхідні для знищення збудника [93, 94].

Продукти обміну, активовані ферменти, медіатори запалення, середньомолекулярні речовини різної природи, агресивні компоненти комплементу, продукти перекисного окислення виступають в ролі токсинів, і від швидкості їх виведення залежить рівень інтоксикації [95]. У патогенезі інфекційного процесу при сальмонельозі важливе значення має активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що відбуваються переважно в біологічних мембранах і є прикладом вільнорадикальних процесів в організмі. Роль вільнорадикальних процесів в патогенезі бактеріальних кишкових інфекцій очевидна так, як ендотоксин грам-негативних бактерій активує каскад арахідонової кислоти, паралельно інтенсифікує вільнорадикальне окислення. У результаті надмірне утворення проміжних продуктів ПОЛ стимулює цитотоксичну, мембранодеструктивну та імуносупресивну дію, сприяючи деструкції і дестабілізації фосфоліпідів мембран клітин і субклітинних органел, що веде до розвитку ендогенної інтоксикації, порушень в імунному статусі, незворотньої інактивації ферментів і в кінцевому підсумку до загибелі клітин. Деструкція мембран знову активізує вивільнення субстрату для біосинтезу простагландинів, що продовжують каскад запальних реакцій [96, 97].

Для оцінки показників СЕІ у клініці захворювання використовують три види маркерів [98-100]:

інтегральні - вміщують оцінку загального стану, зокрема підвищення температури тіла, виразність адинамії, апатії, сонливості, дратівливості, зниження апетиту, зниження маси тіла, біль будь-якої локалізації; визначення показників центральної гемодинаміки [101];

імунологічні (інтегративні) - застосовується розрахунок інтегративних показників ендогенної інтоксикації за результатами клінічного аналізу крові [11, 102].

біохімічні – здійснюються шляхом визначення концентрації сечовини, креатиніну, вмісту лимонної, оцтової, пропіонової, масляної кислот, загального білку, альбуміну, глюкози у крові у ранній термін захворювання, коли йде масивне розмноження мікроорганізмів [11, 101, 103-105].

Визначити рівень ЕІ швидко і легко можна за допомогою клінічного аналізу крові, використовуючи для цього спеціальні формули для розрахунку інтегративних індексів [21].

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) запропонований Я. Я. Калф-Каліфом був одним з перших маркерів ендогенної інтоксикації. Він показує кількісне співвідношення між загальним відсотком клітин гранулоцитарного ряду (мієлоцити, юні, плазмоцити і сегменти) і лімфоцитами, моноцитами, еозинофілами, який розраховується з використанням лейкоцитарної формули. Підвищення індексу відбувається при інфекційному процесі та інших захворюваннях, що супроводжуються ЕІ. Відображає зрушення формули вліво і збільшення кількості нейтрофілів, здатність гранулоцитів протидіяти екзо- та ендопатогенам. Зростання індексу характерне для запалення різної локалізації. Підвищення індексу говорить також про активацію процесів тканинного розпаду [93, 106, 107].

Крім того показниками рівня інтоксикації є: гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) - враховує лейкоцитарну формулу і ШОЕ, його підвищення відбувається аналогічно ЛІІ; індекс зсуву лейкоцитарної кількості (ІЗЛК), який враховує співвідношення еозинофілів, базофілів і нейтрофілів щодо моноцитів і лімфоцитів; реактивна відповідь нейтрофілів (РВН); загальний показник інтоксикації (ПІ) запропонований Сипливим В. О. Збільшення вищеперахованих індексів вказує на рівень комплексної ендогенної інтоксикації, активність запального процесу та порушення імунологічної реактивності [22, 107, 108].

Окремо можна виділити індекси неспецифічної реактивності, зокрема: індекс імунореактивності (ІІР), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), лімфоцитарний

індекс (Ілімф), індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів (ІСЕЛ), індекс алергізації (ІА), ядерний індекс (ЯІ) [22, 106].

ІР відображає участь клітин, які продукують цитокіни в імунній відповіді при запаленні. Чим вище індекс, тим більше в кровоносному руслі клітин-продуцентів цитокінів, що свідчить про підвищення імунологічної реактивності організму. У період розпалу захворювання ІР у хворих значно підвищується [22, 106].

ІСНМ показує співвідношення мікрофагально-макрофагальної системи і корелює з рівнем С-реактивного білка та загальною кількістю клітин білої крові [109, 110].

ІСЛМ відображає співвідношення афекторної і ефекторної ланок імунологічної відповіді. Ілімф відображає процентний вміст відповідно лімфоцитів і нейтрофілів у лейкоцитарній формулі, при ендотоксикозі має тенденцію до зниження [110, 111]. Згідно зі значенням Ілімф встановлюють тип адаптаційних реакцій організму: фізіологічні реакції - реакція активації (0,32-0,51 ум. од.), реакція тренування ($> 0,51$ ум. од.); патологічні реакції - реакція стресу (0,07 - 0,31 ум. од.) [112-114].

ІСЕЛ відображає співвідношення еозинофілів до лімфоцитів. Зниження показника вказує на переважання реакцій уповільненого типу над гіперчутливістю негайного типу, що призводить до запуску алергічних механізмів на тлі інтоксикації. ІА показує співвідношення лімфоцитів та еозинофілів до решти клітин білої крові. ЯІ відображає співвідношення всіх несеgmentованих форм нейтрофілів до segmentованих і характеризує запальну реакцію [115-117].

Активність запального процесу можна охарактеризувати індексами: Кребса (ІК), лімфоцитарно-гранулоцитарним (ІЛГ), співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ІЛ ШОЕ). ІК - це співвідношення всієї суми відсоткового вмісту нейтрофілів до такого ж числа лімфоцитів. Він відображає співвідношення гуморальної до клітинної ланки імунітету та об'єктивізує ступінь інтоксикації. При легкій ендогенній інтоксикації ІК дорівнює 2,8; при середній тяжкості – 4,86; при тяжкому ступеню – більше 5,76. ІЛГ дозволяє диференціювати автоінтоксикацію,

викликану порушенням роботи імунної або ферментативної системи, та інфекційну інтоксикацію [108, 118]. Підвищення ІЛГ вказує на ендогенну інтоксикацію інфекційної етіології. Показник ІЛ ШОЕ також свідчить про наявність інтоксикації, пов'язаної з активним інфекційним процесом, і при цьому відбувається зниження показника, або аутоімунним процесом – збільшення [21, 112, 113].

Було проведено дослідження в якому розраховували індекси ендогенної інтоксикації у хворих на гострі кишкові інфекції спричинені ротавірусами та умовно-патогенними бактеріями (*Proteus mirabilis*, *Citrobakter*, *S. aureus*). У всіх хворих у розпал хвороби було виявлено збільшення індексів ендогенної інтоксикації: ЛП – $(2,09 \pm 0,26)$, ІЗЛК – $(3,46 \pm 0,32)$, ГПІ – $(4,02 \pm 0,37)$ [119]. Також були розраховані індекси ЛПІ і ЯІ при хірургічній абдомінальній патології. Різке підвищення ЛПІ з першої доби і зниження ЯІ можна інтерпретувати, як реакцію клітинної ланки імунного захисту у відповідь на прогресивне наростання явищ ендотоксемії, а також поступове виснаження фагоцитарної активності [120]. У хворих з різними ступенями порушень функції кишок при перитоніті досліджували рівень ЛПІ. Показник вірогідно зростає по мірі порушення функції кишок при перитоніті і у хворих з кишковою неспроможністю $(11,97 \pm 1,31)$ він майже у 4 рази вищий, ніж при дисфункції кишок $(3,87 \pm 0,91)$. ЛПІ відображає активність запального процесу в організмі та клітинну реакцію на ендогенну інтоксикацію [121]. Було проведено дослідження з розрахунком ЛПІ, ІЗЛК, ІЛ ШОЕ, ІЛГ, ЯІ, ІСНМ у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із цукровим діабетом 1-го типу, де ЛПІ зростав у 1,7 раза, ІСНМ 1,5 раза, а ЯІ знижувався [122]. Також був проведений розрахунок ІСЛЕ, ІСНМ, ЛПІ і ІЛ ШОЕ у пацієнтів з латентною стадією хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції. І вірогідна різниця показників ІСЛЕ, ІСНМ, ЛПІ у групі пацієнтів вказувала на потенційну можливість формування імунозалежної патології [113].

Всі вищеперераховані показники допомагають лікарю у діагностиці, оскільки сьогодні верифікація діагнозу провидиться на підставі здебільшого бактеріологічного дослідження випорожнень, результати якого є остаточними

лише через декілька днів [74]. Тому на первинному етапі лікарю призначати лікування доводиться опираючись на епідеміологічні та клінічні данні, і терапія має бути максимально безпечною. Оцінка ендогенної інтоксикації допомагає визначити деякі аспекти патогенезу захворювання, сприяти більш об'єктивній оцінці ступеня тяжкості, повноти одужання і уточнити необхідність призначення патогенетичних засобів [123].

1.4 Особливості лікування сальмонельозу на сучасному етапі

Сьогодні перевага надається патогенетичній терапії: дезінтоксикаційна, регідратаційна, ферментативна терапія та відновлення кишкового мікробіоценозу, як протипага антибактеріальній. Оскільки широке застосування антибіотиків призвело до виникнення антибіотикорезистентності [76, 124].

Етіотропна терапія, яка передбачає застосування антибіотиків, зокрема для пригнічення активності патогенної кишкової мікрофлори та її повсюдне застосування призводить до стійких змін мікробіоценозу та антибіотикорезистентності. Перш за все використання у сільськогосподарській практиці з додаванням у корм птиці, призвело до селекції антибіотикорезистентних штамів бактерій [125, 126]. Молоді тварини, такі як поросята і курчата-бройлери, часто отримують антибіотики гуртом, щоб запобігти здоровому носійству і відповідно розповсюдженню. Сьогодні антибіотики використовують як стимулятори росту. Наприклад, нераціональне використання препарату енрофлоксацину – фторхінолонового ряду в результаті призвело до розвитку в бактерій роду *Salmonella* стійкості до ципрофлоксацину, який використовується для лікування людей [127, 128].

Описано резистентність сальмонели до ампіциліну, хлорамфеніколу і сульфаметоксазолу [129, 130]. Тому лікування сальмонельозу все більше і більше покладається на фторхінолони або цефалоспорины третього покоління. Проте, ці варіанти лікування під загрозою зниження бактеріальної сприйнятливості до

фторхінолонів і широкого спектру бета-лактамних антибіотики, відповідно [32, 131].

При дослідженні чутливості сальмонел (*S. typhimurium*, *S. enteritidis*) до ампіциліну, рифампіцину, цефотаксиму, азитроміцину, кларитроміцину, лінкоміцину, офлоксацину, ципрофлоксацину було виявлено полірезистентність, що проявлялася щонайменше до 3 видів антибіотиків (у 5,5 % виділених культур). До азитроміцину, кларитроміцину, лінкоміцину, офлоксацину, ципрофлоксацину були резистентними відповідно 27,3 %, 29,1 %, 23,6 % та 9,1 % штамів. У 3,6 % культур спостерігали повну антибіотикорезистентність.

Аналіз тривалості бактеріовиділення показав, що у четвертій частини хворих сальмонела продовжувала виділятися після зникнення всіх клінічних симптомів хвороби, що створювало певну епідеміологічну небезпеку щодо поширення інфекції [132, 133].

Лікування офлоксацином та ципрофлоксацином у дорослих дає позитивний ефект при збільшенні дози препарату, або продовженні терміну лікування [134]. У даний час у багатьох країнах світу виділені штами сальмонел, які характеризуються зниженою чутливістю до фторхінолонів. Резистентність сальмонел до препаратів, складає значну проблему для охорони здоров'я [135]. Стійкість до фторхінолонів і цефалоспоринів широкого спектру дії, розвивається на фоні втрати чутливості до ампіциліну, хлорамфеніколу, ко-тримоксазолу, тетрацикліну, гентаміцину і значно обмежують можливості терапії, що складає значну небезпеку при ускладнених сальмонельозах [136-138].

Була доведена неефективність ципрофлоксацину щодо внутрішньолікарняного сальмонельозу, з заміною його на меропенем [139]. Однією з проблем є також можливість сальмонел, як внутрішньоклітинних збудників, довготривало персистувати у макрофагах і, таким чином, уникати прямої антибактеріальної дії [140-143].

Ускладнення терапії антибіотиками можна класифікувати з точки зору системних розладів, до яких належить ідіосинкразія, алергічні реакції, токсичні ефекти, реакції, пов'язані з біологічною дією (дисбактеріоз, кандидози,

суперінфекція, реакція бактеріолізу та ін.). Варто зазначити, що кожній групі антибіотиків чи деяким окремим препаратам притаманні свої особливості розвитку побічних реакцій. Небажані впливи антибіотиків на організм можуть варіювати від легких алергічних реакцій до тяжких і виснажливих побічних ефектів. Після антибіотикотерапії дуже часто можливий розвиток антибіотикоасоційованої діареї (ААД). За даними різних авторів, ААД трапляється у 2-30 % хворих. Часто розвиток ААД пов'язують із пригніченням нормальної флори кишківника та активною колонізацією його резистентними до антибіотиків токсичними штамми клостридій (*Clostridium difficile*). У 90 % випадків розвиток псевдомембранозного коліту пов'язаний саме з цим збудником [144, 145].

Сальмонела після потраплення в організм конкурує з нормальною мікрофлорою і для того щоб продовжити зростання використовує водень, який продукують інші мікроорганізми. Потім секретує ефекторний білок третього типу, що запускає потужні запальні реакції. У шлунково-кишковому тракті є можливості для хімічних сигналів між клітинами-господарями та сальмонелами. Вироблені мікробіотою катехоламіни і бактеріальні автоіндуктори утворюють компоненти цього хімічного діалогу, що веде до динамічної взаємодії, результатом якої є очищення організму від сальмонел [146]. Тому сьогодні у всьому світі як противагу антибактеріальній терапії використовують пробіотики для збереження мікробіоценозу [147, 148].

Обмежуючи застосування антибіотиків, і використовуючи пробіотичні препарати у лікуванні можна досягнути зменшення розвитку антибіотикостійких штамів та знизити ризик розвитку метаболічних та автоімунних захворювань [148-151]. Ефективним є додаткове призначення пробіотичних засобів до антибіотикотерапії, що дає позитивний результат через антагоністичну дію мікроорганізмів препарату на патогенних збудників захворювання, так і завдяки підтримці біоценозу кишечника самої людини [152-154].

Мікроорганізми, які живуть у людському організмі у 10 разів перевищують кількість людських клітин, тому мікробіота є також органом, але із своєю

екосистемою саморегуляції [155, 156]. Мікробні клітини можуть більше, ніж наші власні клітини організму, представляючи собою приклад складної еволюційної схеми симбіозу мікроорганізмів природа-господар. Функції нормальної мікрофлори кишечника полягають у забезпеченні колонізаційної резистентності, формуванні імунної відповіді, перетравлюванні їжі, регуляції моторної функції кишечника і процесів детоксикації [157, 158]. Мікрофлора кишкового тракту людини в основному складається з бактерій, але також включає в себе археї (*Methanobrevibacter* і *Methanosphaera*), мікроеукаріоти (*Blastocystis* spp., *Candida* spp., *Gloetenia/Paecilomyces*, *Galactomyces*) і багато вірусів, в основному бактеріофаги (*Caudovirales*, *Microviridae*) [159-161].

Традиційно у складі мікробіоценозу товстої кишки виділяють облігатну, факультативну та транзиторну мікрофлору. Облігантна мікрофлора є домінантною у системі взаємовідносин з організмом і є основною у процесах ферментації, синтезу, детоксикації, імуностимуляції, вона представлена грампозитивними бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, анаеробними грамнегативними бактеріями родин *Bacteroides*, *Fusobacterium*, грампозитивними *Eubacterium* [162-164]. Факультативні представники біоценозу є умовно-патогенними мікроорганізмами і не перевищують 5-10 % від усього складу, але чинять імуномодулюючий вплив за рахунок постійної антигенної стимуляції (мікроорганізми роду *Clostridium*, *Veillonella* і актиноміцети, а з аеробних – *E. coli* і *E. faecium*). Щодо транзиторної групи, то її сумарний рівень не має перевищувати 0,01 %: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Serratia*, *Haffnia*, *Kluuvera*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, грибами роду *Candida* [158, 165, 166]. Будь які зрушення у співвідношенні між представниками мікробіоти, особливо при зменшенні облігантною, стають причиною дисбіотичних патологічних станів. При зниженні колонізаційної резистентності відбувається збільшення числа і спектру патогенних бактерій, виникає можливість розвитку інфекційного процесу [167-169].

Формування якісного і кількісного складу мікрофлори регулюється складними антагоністичними і синергічними відносинами між окремими представниками у складі її біоценозів, а також контролюється фізіологічними факторами макроорганізму [170-172]. До основних механізмів, що лімітують бактеріальний ріст, відносять коливання рівня кислотності у шлунку і нижчих відділах, стан кишкової моторики, регенераторну здатність епітелію, також харчування, вік, супутні захворювання, фактори навколишнього середовища. Тому організм здатен самостійно регулювати та елімінувати патогенні мікроорганізми. За даними літератури до 80 % патогенних збудників елімінуються з організму у першу добу з діареєю та блювотними масами, а також після механічного промивання шлунково-кишкового тракту [173-176].

Сьогодні для корекції мікрофлори використовуються: пробіотики – живі мікроорганізми; пребіотики – це компоненти їжі, які вибірково стимулюють ріст і активність захисної мікрофлори кишечника; симбіотики – комбінація пробіотиків і пребіотиків [177, 178].

Пребіотик представляє собою вибірково ферментований інгредієнт, що призводить до певних змін у складі і / або активності шлунково-кишкової мікрофлори, тим самим покращуючи функціонування ШКТ. На сьогоднішній день тільки вуглеводні складові є предметом досліджень пребіотичної активності (фруктозоолігосахариди, інулін, трансгалактозовані олігосахариди, олігосахариди сої тощо) [17]. Деякі пребіотики містяться в таких продуктах, як цикорій, крупи, агава і молоко. Концепція пребіотика заснована на селективній стимуляції власної корисної мікрофлори організму господаря. Пребіотик виступає субстратом, який піддається селективної ферментації, стимулюючи ріст і активність окремого мікроорганізму або групи мікроорганізмів [179, 180]. Пробиотик складається з екзогенних мікроорганізмів, що вживаються всередину з метою нормалізації складу мікрофлори людини, отримання імуномодулювального ефекту тощо [181-184].

З метою лікування переважно використовують полікомпонентні пробіотики, що містять декілька штамів бактерій або у поєднанні з пребіотиком. Мікроби, які

використовуються у якості пробіотиків є похідними від різних родів і видів і були вивчені на предмет патогенності. В даний час найефективнішими є пробіотики у складі яких є дріжджі (*Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*) і бактерії, в тому числі молочно-кислі *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*), *Lactobacillus* (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. gasseri*) [17], *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Escherichia coli*, які є природними і мають антимікробну та антитоксичну дію по відношенню до бактеріальних цито- і ентеротоксинів [18, 185, 186]. Доведена ефективна дія молочнокислих бактерій на пригнічення сальмонел. Пробіотичні мікроорганізми можуть конкурувати з патогенними за рецептори на епітеліальних клітинах або в слизовій оболонці, тим самим запобігаючи їх адгезії і транслокації. [187, 188].

Інші пробіотики можуть безпосередньо зв'язуватися з патогеном, зменшуючи його здатність колонізувати кишечник. Багато бактерій виробляють бактеріоцини – пептиди або білки, інгібуючі виживання організмів конкурентів. Пробіотики змінюють експресію генів патогенів, тим самим знижуючи їх вірулентність. Також пробіотики можуть покращувати бар'єрну функцію слизового шару або епітеліальних клітин кишечника. Дослідження клітинних культур показали, що підвищення синтезу муцинів може бути результатом посилення експресії генів келихоподібних клітин, що продукують слиз і вистилають шлунково-кишковий тракт. Пробіотики підвищують здатність спеціалізованих клітин Панета у тонкому кишечнику синтезувати антибактеріальні пептиди дефенсини, зокрема стимулювати експресію мРНК E-дефенсину людини і секрецію цього пептиду [189, 190].

Дослідження у США (університет Каліфорнії Девіс; медичний центр університету Колумбія у Нью-Йорку), Японії (університет Токіо) довели, що пробіотичні бактерії при взаємодії з епітеліальними клітинами кишечника стимулюють проліферацію імунних клітин і їх активність, про що свідчить продукція цитокінів та антитіл, тим самим підвищують ефективність імунної відповіді, спрямованої проти патогенів та протизапальну дію [191, 192]. Розвиток

різних реакцій, наприклад, щодо забезпечення збалансованого дозрівання Т-клітин (Th1 і Th2) і Т-регуляторних клітин, що дозволяє реалізувати відповідну відповідь на потенційні патогени і харчові антигени. Як вважають, неадекватна реакція Т-клітин представляє одну з особливостей алергічних станів. Активація імунних шляхів може також призводити до диференціації В-клітин і синтезу захисних антитіл, наприклад, IgA, секретується в просвіт кишечника [191, 193]. Мають здатність зменшити хронічне запалення і алергію, при захворюваннях спричинених надмірною реакцією імунної системи, пригнічуючи ефektorні клітини і індукуючи механізми толерантності, які пригнічують запальні процеси у кишечнику [187, 194, 195].

Дія дріжджів *S. boulardii*, які входять у склад пробіотики, полягає у їх здатності до самоелімінування. Дані мікроорганізми розглядають як тимчасову кишкову мікрофлору, що здатна до підтримки та регулювання еубіозу, яку через 3-5 днів після останнього введення не знаходять у випорожненнях. *S. boulardii* є прямими антагоністами стосовно УПМ і патогенних мікроорганізмів, знижують виділення у просвіт кишечника води та електролітів, збільшують активність дисахарідаз, перешкоджають дії екзотоксинів факультативної і транзиторної мікрофлори (особливо *C. difficile*) шляхом конкурентного блокування рецепторів на ентероцитах, стимулюють синтез sIg A, мають трофічну дію на слизову оболонку кишечника внаслідок стимуляції вивільнення поліамінів (сперміну та спермідину) [196, 197].

Загалом дослідники звертають увагу на основні властивості пробіотиків: стимулюють природний імунітет, а також пригнічують активність патогенної мікрофлори шляхом синтезу бактеріоцинів і конкуренції за зв'язування з епітелієм; підвищують фагоцитарну активність; підсилюють неспецифічні бар'єрні функції епітелію, стимулюючи синтез білків теплового шоку, муцина і збільшуючи число щільних клітинних контактів; конкуруючи з патогенами за вплив на дендритні клітини, перешкоджають активації Т-хелперів і продукції прозапальних цитокінів, а також підсилюють синтез протизапальних інтерлейкінів - 1, -4, -10; продукують коротколанцюгові жирні кислоти, які є

енергетичним ресурсом для епітеліоцитів, що регулюють ріст і дифференціювання клітин, а також здійснюють власне протизапальну дію. Пробиотики мають конкурентну взаємодію з патогенною мікрофлорою, яка активує імунну відповідь, саме ці механізми створюють вагому альтернативу етіотропній терапії [198-200].

Важливо дотримуватися принципів базисної терапії, які є однаковими для всіх гострих кишкових інфекцій і в тому числі для сальмонельзу. Правильно проведена базисна терапія також сприяє зменшенню СЕІ. Перш за все це своєчасна регідраційна терапія [201, 202], завданнями якої є не тільки корекція порушень водно-електролітного балансу і кислотно-основного стану (КОС), відновлення порушеної гемодинаміки і мікроциркуляції, усунення гіпоксії органів і тканин, усунення і попередження розвитку ДВЗ-синдрома, а і дезінтоксикація (виведення токсинів і продуктів розпаду речовин з організму) [203].

Регідрація здійснюється двома шляхами: оральним у 85-95 % випадків і парентеральним лише у 5-15 % [204-206]. Первинна регідрація проводиться з метою усунення зневоднення та інтоксикації, подальша терапія є підтримуючою з метою усунення втрат, які продовжуються [207, 208].

Оральна регідрація показана при I та II ступені зневоднення, використовуються розчини такі як глюкосолан, цитроглюкосолан, регідрон, ОРС, ОРС Мерсона, гастроліт, супер-ОРС. При зневодненні III та IV ступеня оральна регідрація поєднується з інфузійною терапією [209]. У дорослих зневоднення має ізотонічний характер, тому регідрація має проводитись полііонними кристалоїдними розчинами: квадрасіль, трисіль, ацесіль, хлосіль, лактосіль, дисіль [210].

Якщо інтоксикаційний синдром переважає над дегідраційним, то надається перевага колоїдним розчинам (реополіглюкін та ін.). Розчини з фізіологічним колоїдно-осмотичним тиском утримуються у внутрішньосудинному просторі [206].

Попередити надходження у кров токсинів і токсичних метаболітів з ШКТ можна за допомогою ентеросорбції. Ентеросорбенти – препарати, здатні

адсорбувати («вбирати в себе») інші речовини, в тому числі мікроорганізми. Приймання їх здійснюється окремо, за 1,5-2 години до чи після прийому їжі або препаратів [211-213].

Ентеросорбенти поглинають токсичні речовини екзогенного походження, зокрема екзотоксини, бактеріальні екзо- та ендотоксини, ксенобіотики; токсини, які дифундують з крові та лімфи, у результаті метаболізму, а також виділяються в просвіт кишечника разом з травним соком; фіксують і переносять фізіологічно активні речовини - надлишковий білірубін, сечовина, холестерин; сорбують бактеріальні ліпополісахариди, індол, феноли, поліаміни, які утворюються безпосередньо у кишечнику; сорбують біологічно активні речовини – нейропептиди, простагландини, серотонін, гістамін [214-218]. Також ентеросорбенти вибірково діють на амінокислоти, вільні жирні кислоти, поліаміни і таким чином модифікують амінокислотний та ліпідний спектр ШКТ. Можна виділити додаткові механізми дії ентеросорбентів: обволікаюча, захисна, формування кишкового вмісту, пряма бактерицидна дія, зв'язування газів [219, 220].

До опосередкованого ефекту ентеросорбції відносять: ослаблення токсико-алергічних реакцій; профілактика соматогенної стадії екзотоксикозу; зниження метаболічного навантаження на органи екскреції і детоксикації; корекція обмінних процесів та імунного статусу; усунення дисбалансу біологічно активних речовин; відновлення цілості й проникності слизових оболонок; поліпшення кровопостачання кишечника; стимуляція моторики кишечника [220].

Всім вищеперерахованим характеристикам відповідають сорбенти IV покоління (кремнію діоксид). Головною особливістю препарату (кремнієвого надвисокодисперсного пористого сорбенту) є його білковосорбційна здатність, завдяки якій і відбувається зв'язування, інактивація та виведення з організму екзо- і ендотоксинів, алергенів, антигенів та інших шкідливих речовин білкового походження. Найвища площа активної поверхні сорбції - близько 400 м²/г, забезпечує швидке зменшення ендогенної інтоксикації, а також високий профіль

безпеки. На відміну від вугільних сорбентів, він не травмує слизову оболонку шлунку, повністю виводиться з організму [221, 222].

Сорбенти відіграють роль активатора каталітичних процесів в організмі і трансформують токсичні речовини в малотоксичні [218]. Ентеросорбція зменшує токсичне навантаження на органи виділення, зокрема на печінку і нирки. Крім цього, ентеросорбенти, залишаючись у ШКТ і не маючи власної фармакодинаміки, надають потужний системний вплив на організм – усувають порушення ліпідного обміну, пригнічують елементи системної запальної реакції, сприяють компенсації всіх ланок імунної системи і поліпшують функцію внутрішніх органів [223, 224].

Резюме.

Серед інфекційної патології сальмонельоз займає провідне місце – поширення по всьому світі, щорічно спричинює 93,8 млн випадків, є соціальною і економічною проблемою багатьох розвинених країнах Європи. Високий рівень захворюваності на сальмонельоз, стабільність цього показника в Україні вказують на відсутність позитивних змін у економічно-соціальних і профілактично-лікувальних сферах. Цьому сприяє недостатня діагностика, а отже і низький рівень ефективних протиепідемічних заходів.

Сьогодні недостатньо вивченими є епідеміологічні та етіологічні аспекти, клінічні та лабораторні особливості перебігу сучасного сальмонельозу залежно від етіологічного чинника, статі, клінічного варіанта, терміну хвороби тощо. Синдром ендогенної інтоксикації є одним із критеріїв тяжкості та виявом запального процесу у відповідь на інфікування. З метою оцінки синдрому ендогенної інтоксикації використовують інтегральні, імунологічні (інтегративні), біохімічні види маркерів. В умовах сімейної медицини чіткі критерії захворювання дозволять лікарю спростити діагностичний процес. Визначити рівень інтоксикації швидко і легко, без додаткових затрат для пацієнта, можна за оцінкою клінічного аналізу крові, використовуючи для цього розрахунок інтегративних індексів.

Сьогодні патогенетична терапія при гастроінтестинальній формі сальмонельозу повинна превалювати над етіотропною, оскільки застосування антибактеріальних препаратів призводить до ряду небажаних побічних ефектів (дисбіозу, посилення інтоксикації, подовження тривалості хвороби, виникнення ризику хронізації процесу). Проблемним залишається питання усунення з лікувальної практики при сальмонельозі антибактеріальних препаратів і заміни їх на інші більш ефективні і менш безпечні пробіотики і сорбенти.

Пробіотики, як альтернатива чи доповнення до етіотропної терапії, сприяють стимулюванню природного імунітету, пригнічують активність патогенної мікрофлори, підвищують фагоцитарну активність, підсилюючи неспецифічні бар'єрні функції епітелію кишечника і виходять на перший план у патогенетичній терапії кишкових інфекцій.

Недостатньо вивчені клініко-лабораторні і мікробіотичні зміни при сальмонельозі, на тлі застосування пробіотиків і при різних схемах лікування, відсутні уніфіковані критерії об'єктивізації ступеня тяжкості хвороби та диференційованого призначення терапії. Проведення цих досліджень дозволить виявити патогенетичні особливості перебігу хвороби залежно від обраної терапії, об'єктивізувати визначення ступеня тяжкості та довести ефективність призначеної терапії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Основним напрямком дослідження було визначення клінічних особливостей перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу, з вивченням етіологічної структури збудників, індексів ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності, мікробіоценозу кишечника та динаміки цих показників у залежності від періоду захворювання та терапії.

2.1 Матеріали дослідження. Загальна характеристика клінічних груп хворих

Для реалізації поставлених у роботі завдань було проведено клініко-лабораторне обстеження 297 хворих на гострі кишкові інфекції, середньої тяжкості з виразним гастроінтестинальним синдромом, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, вірусами та сальмонелами, які перебували на лікуванні у Сумській обласній інфекційній клінічній лікарні імені З. Й. Красовицького (СОІКЛ) за період з 2012 по 2016 рр., середній вік яких склав ($41,14 \pm 1,20$) року. Пацієнти були госпіталізовані на ($2,26 \pm 0,08$) добу від початку захворювання.

Хворих на гострі кишкові інфекції спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами було 97, середній вік ($35,90 \pm 1,59$) року, жінок було 53, чоловіків – 44. Етіологічними чинниками найчастіше була *Kl. pneumoniae* (41 особа; 38,0 %) ($p < 0,01$). Дещо рідше виділяли ЕПКП (11 випадків; 10,2 %), *Pseudomonas aeruginosae* (9; 8,3 %), *Enterobacter cloacea* (9; 8,3 %), *S. aureus* (8; 7,4 %), *Citrobacter freundii* (6; 5,6 %), *Citrobacter spp.* (2; 1,9 %). Гриби роду *Candida* (1 пацієнт; 0,9 %), *Proteus spp.* (1; 0,9 %), *Proteus Mirabillis* (1; 0,9 %), як етіологічний чинник самотійно виявлено в поодиноких випадках. Мали місце комбінації *S. aureus* / *Citrobakter spp* (2 осіб; 1,9 %), та *Pseudomonas aeruginosae* / *Candida* (2; 1,9 %), *Enterobacter cloacea* / *Morganella morganii* (1; 0,9 %),

Staphylococcus epidermidis / *Klebsiella* spp. (1; 0,9 %). Ймовірно, дані УПІМ мають тісні мікробіоценологічні зв'язки, можуть бути симбіонтами у складі мікрофлори товстої кишки (рис. 2.1).

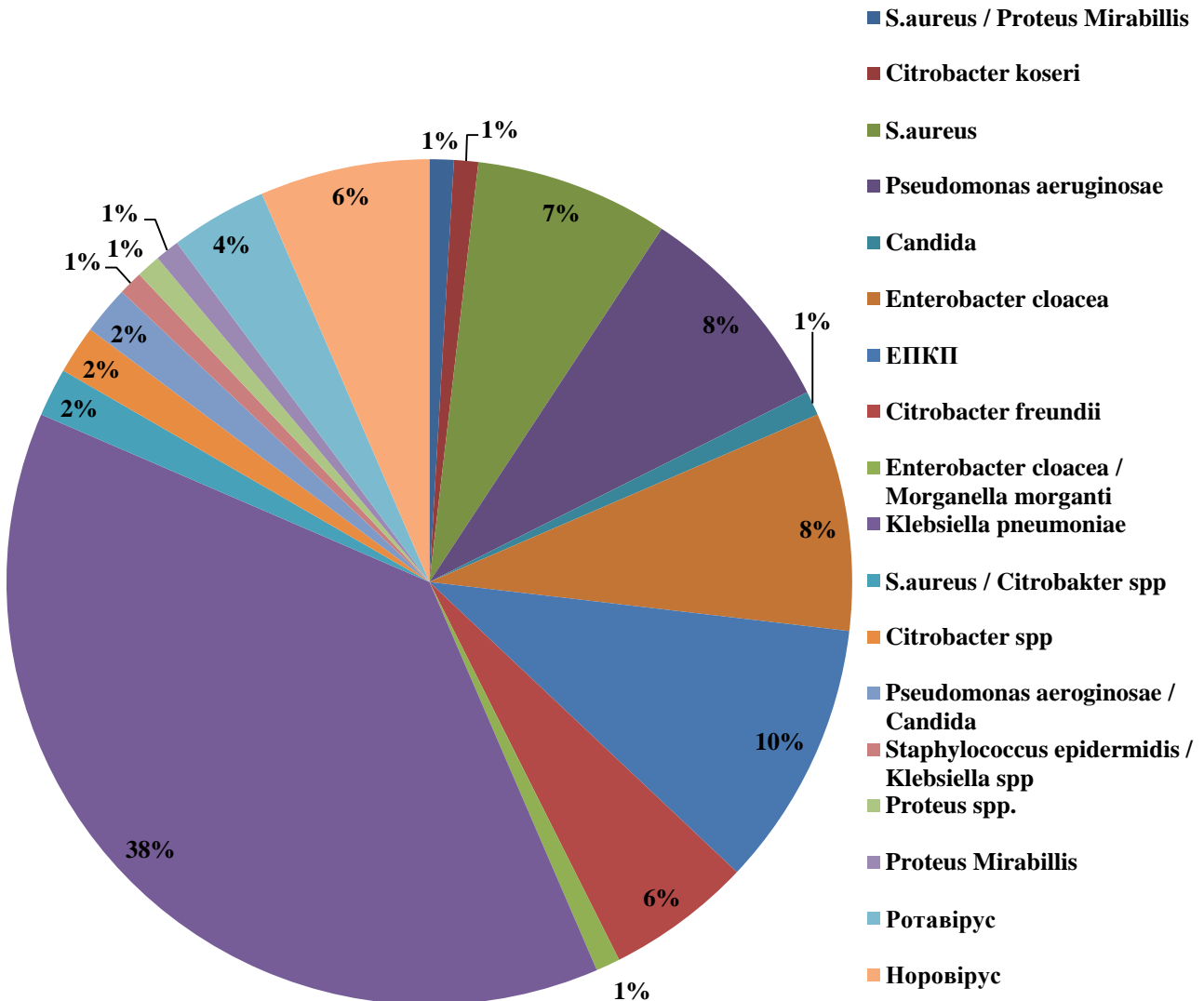


Рисунок 2.1 - Етіологічна структура гострих кишкових інфекцій

Пацієнтів з гострими кишковими інфекціями спричиненими вірусами було 11, середній вік ($49,82 \pm 6,81$) року. Серед пацієнтів жінок було 7, чоловіків – 4. Частка норовірусів складала 6,5 %; ротавірусів - 3,7 % (рис. 2.1).

Хворі з гострими кишковими інфекціями спричиненими умовно-патогенними мікрорганізмами та вірусами не були залучені у подальшому у дослідження.

У дослідження увійшли пацієнти із сальмонельозом – 189, середній вік (43,23±1,22) року. Серед усіх хворих чоловіків було 123 особи, а жінок – 66.

Наукове дослідження виконано з дотриманням міжнародного та національного законодавства з питань етики відповідно вимогам закону України 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики». Дизайн дослідження схвалено комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних досліджень медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 50). У всіх хворих та здорових осіб контрольної групи було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні у відповідності до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Критеріями залучення у дослідження були:

1 клініко-анамнестичні:

- а) госпіталізація не пізніше 72 год. від початку захворювання;
- б) наявність типових клінічних ознак сальмонельозу середнього ступеня тяжкості (гострий початок, інтоксикаційний, больовий, діарейний синдроми, ознаки зневоднення);
- в) дані епідеміологічного анамнезу (вживання недоброякісних або сумнівних за якістю продуктів, спалахи тощо).

2 Лабораторні:

- а) у загальному аналізі крові збільшення кількості лейкоцитів, гематокриту, прискорення ШОЕ, зсув лейкоцитарної формули вліво;
- б) при проведенні бактеріологічного дослідження виділення з промивних вод шлунка і / або блювоти, і / або випорожнень культур сальмонелл;

Критеріями виключення з дослідження були:

1 клініко-анамнестичні:

- а) госпіталізація пізніше 72 год. від початку захворювання;
- б) легкий або тяжкий перебіг сальмонельозу;

в) наявність супровідної патології ШКТ та гепато-біліарної системи;

г) хронічні захворювання серцево-судинної, сечовидільної, ендокринної системи у стадії декомпенсації.

2 Лабораторні:

а) негативні результати бактеріологічного і серологічних досліджень;

б) позитивні результати швидких тестів (Cryptosporidium/Giardia Combi), досліджень ІФА (Clostridium difficile GDH, Clostridium difficile toxin A/B, Giardia; «R-biopharm», Darmstadt, Germany);

в) наростання титру антитіл у парних сироватках при проведенні РА з автокультурою (умовнопатогенні мікроорганізми);

г) наявність антигенів у випорожненнях при проведенні швидких тестів (Rota-, Adeno-, Norovirus; «R-biopharm», Darmstadt, Germany).

Клінічний діагноз формували згідно класифікації [67]:

Клінічні форми: гастроінтестинальна (A02.0) форма (гастрит, гастроентерит, гастроентероколіт, ентероколіт), тифоподібна, септична (без кишкових проявів – A02.1).

Перебіг: гострий, затяжний.

Ступінь тяжкості: легкий, середньої тяжкості, тяжкий.

Ступінь зневоднення: без зневоднення, зі зневодненням I, II, III, IV.

При госпіталізації у стаціонар усім пацієнтам призначали базисну терапію: промивання шлунка і / або кишечника, дієту (№ 4 за Певзнером або за наказом МОЗ України від 29.10.2013 № 931 "Про удосконалення організації лікувального харчування та роботи дієтологічної системи в Україні"), оральну (регідрон) і / або парентеральну регідратацію (трисіль, розчин Рингера, 5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин натрію хлориду); ферменти (панкреатин, мезим), ентеросорбенти (атоксіл, ентеросгель).

У залежності від призначення лікувальних засобів усі обстежені були розподілені простим випадковим методом на чотири групи. Перша група СІ (52 пацієнта) – отримували базисну терапію, антибактеріальні препарати. Друга група СІІ (29 осіб) – отримували базисну терапію без антибактеріального препарату з

додаванням досліджуваного комбінованого пробіотика (живі ліофілізовані *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$; спори *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*) $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$). Третя група СІІІ (83 хворих) – отримували базисну терапію, антибактеріальні препарати та досліджуваний комбінований пробіотик. Четверта група СІV (25 обстежених) – базисна терапія, антибактеріальні препарати та інші пробіотики з них: 15 пацієнтів – ліофілізовані бактерії $2,5 \times 10^9$ КУО (*Lactobacillus bulgaricus* - $0,5 \times 10^9$ КУО, *Streptococcus thermophilus* - $0,8 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus acidophilus* - $0,8 \times 10^9$ КУО, *Bifidobacterium* spp. (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*) - $0,4 \times 10^9$ КУО)); 10 осіб - капсулу, що містить: фолієву кислоту - 1,5 мг, вітамін В12 - 15 мкг, *Lactic Acid Bacillus* (*Bacillus coagulans* (*Lb. sporogenes*)) 120 мільйонів спор.

У всіх групах переважали чоловіки: СІ (чоловіки – 37, жінки – 15; $p < 0,01$), СІІ (чоловіки – 17, жінки – 12; $p < 0,05$), СІІІ (чоловіки – 51, жінки – 32; $p < 0,01$), СІV (чоловіки – 18, жінки – 7; $p < 0,01$) (рис. 2.2).

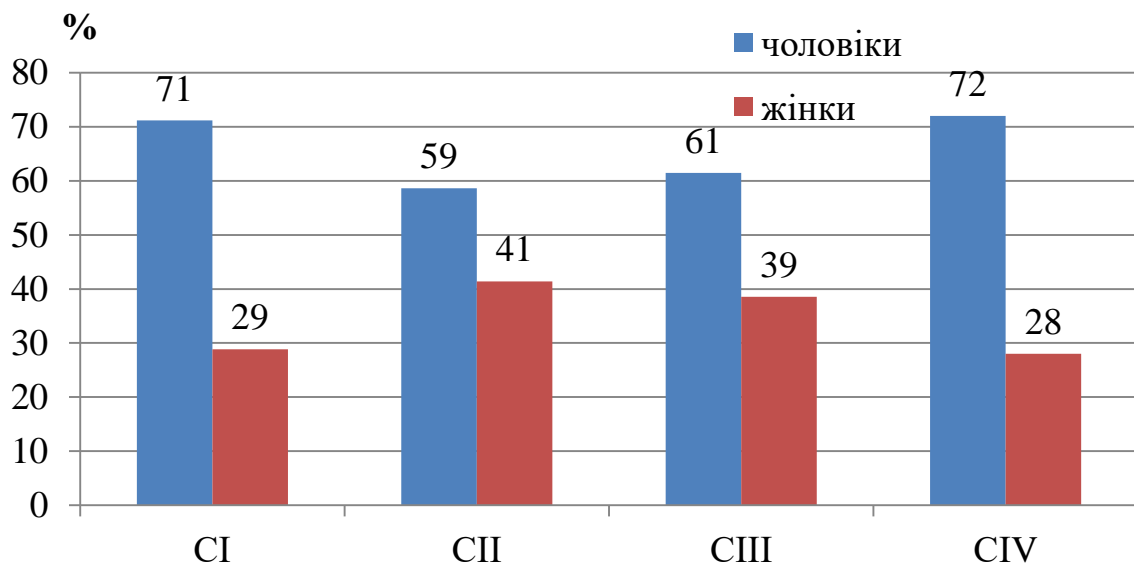


Рисунок 2.2 - Гендерний склад груп хворих на сальмонельоз (%)

Всі пацієнти були молодого віку: СІ ($43 \pm 2,53$) року, СІІ ($43,8 \pm 3,02$) року, СІІІ ($43,5 \pm 1,72$) року, СІV ($42,3 \pm 3,72$) року, достовірної різниці між групами не було ($p > 0,01$) (рис.2.3).

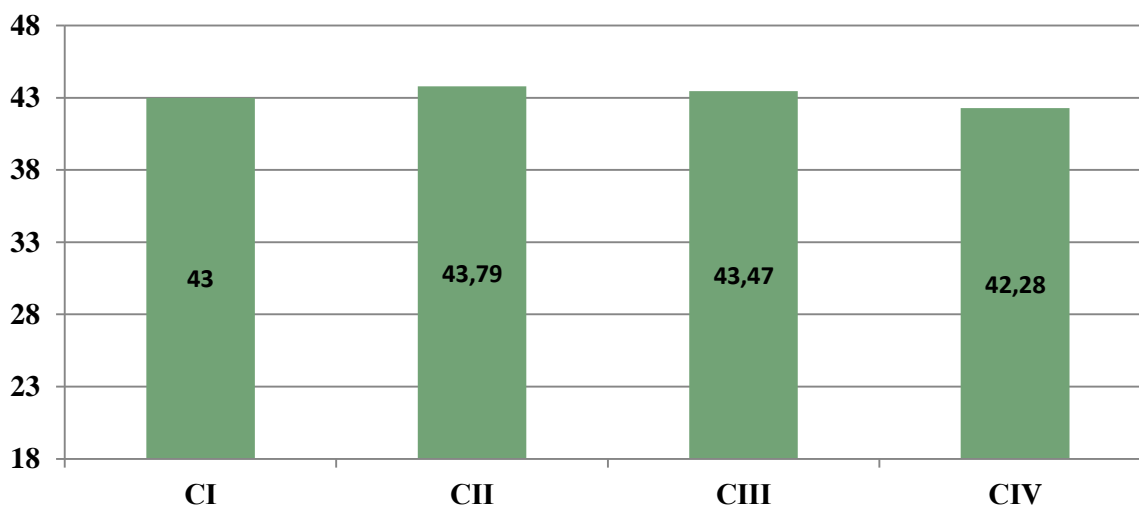


Рисунок 2.3 - Віковий склад груп пацієнтів із сальмонельозом (роки)

Переважаюча кількість випадків була спричинена *S. enteritidis* (140; 74 %) і лише у третій частині хворих (49; 26 %) збудником була *S. typhimurium* ($p < 0,01$). У всіх групах переважала *S. enteritidis*: CI (39; 75%; *S. typhimurium* – 13; 25 %), CII (21; 72%; *S. typhimurium* – 8; 28%), CIII (64; 77%; *S. typhimurium* – 19; 23%), CIV (16; 64%; *S. typhimurium* – 9; 36%) ($p < 0,01$) (рис. 2.4)

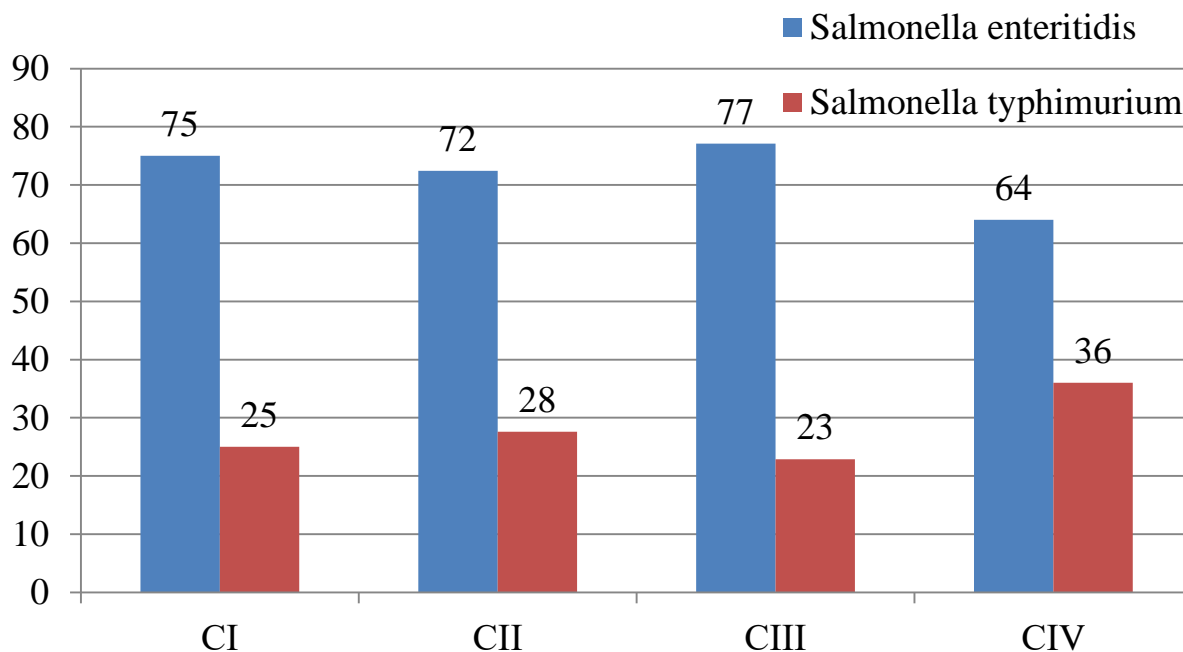


Рисунок 2.4 - Етіологічна структура сальмонельозу

У всіх групах найчастіше зустрічалась гастроентеритична (CI – 51,92 %; CII – 58,62 %; CIII – 50,60 %; CIV – 48,00 %) та гастроентероколітна (CI – 36,54 %; CII

– 24,14 %; СІІ – 31,33 %; СІІІ – 36,00 %) форми ($p < 0,01$). Рідше виявлялась ентероколітна (СІ – 7,69 %; СІІ – 13,79 %; СІІІ – 14,46 %; СІІІІ – 12,00 %) та ентеритна (СІ – 3,85 %; СІІ – 3,45 %; СІІІ – 3,61 %; СІІІІ – 4,00 %) форми захворювання ($p < 0,01$). Достовірної різниці між групами не було ($p > 0,01$) (рис. 2.5).

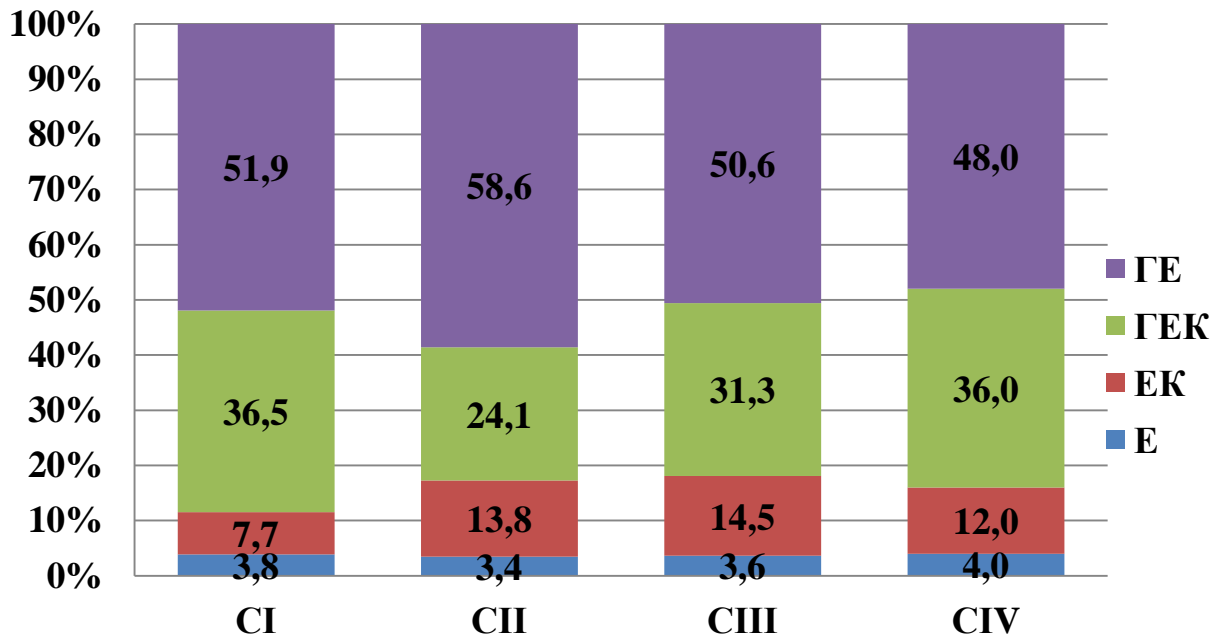


Рисунок 2.5 - Клінічні варіанти сальмонельозу у групах хворих

2.2 Методи дослідження

Крім загальноклінічних обстежень у всіх пацієнтів були розраховані індекси ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності, мікробіоценоз товстої кишки до початку лікування і на $(5,76 \pm 0,16)$ добу з моменту госпіталізації.

Загальноклінічні обстеження включали збір анамнезу та скарг хворого; крім об'єктивного обстеження пацієнти самостійно оцінювали свій стан за створеною нами таблицею-опитувальником (додаток А), результати співставлялися.

Об'єктивний огляд проводився щоденно з метою оцінки динаміки симптоматики захворювання. Консистенція стільця оцінювалась за «Бристольською шкалою форми калу» [19, 20]

2.2.1 Розрахунок інтегративних показників ендогенної інтоксикації

Усім особам, що увійшли до дослідження, було виконано загальний аналіз крові за загальноприйнятою методикою на гематологічному аналізаторі Cobas Micros; вивчали абсолютну кількість лейкоцитів ($10^9/\text{л}$), ШОЕ (мм/год) і лейкоцитарну формулу з наступним розрахунком інтегративних показників ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності [21, 22].

Індекси інтоксикації

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) розраховували за формулою [93, 106, 107]:

$$ЛІІ = (4М + 3Ю + 2П + С) \cdot (Пл + 1) / (Л + Мо) \cdot (Е + 1), \text{ де}$$

М – мієлоцити, Ю – юні форми, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Пл – плазмоцити, Л – лімфоцити, Мо – моноцити, Е – еозинофіли.

Гематологічний показник інтоксикації (ГІІ) визначали за формулою [22, 107, 108]:

$$ГІІ = ЛІІ \cdot К_{шое} \cdot К_{л}, \text{ де}$$

К_{шое} – поправний коефіцієнт, який визначається за показаннями ШОЕ (К_{шое} дорівнює 0,9 при ШОЕ до 5 мм/год, при підвищенні ШОЕ від 5 мм/год до 30 мм/год коефіцієнт зростає на 0,1, при збільшенні ШОЕ на кожні 5 мм/год, а при ШОЕ більше 30 мм/год – на 0,2 на кожні 5 мм/год), К_л – поправний коефіцієнт, що розраховується за кількістю лейкоцитів (К_л при кількості лейкоцитів $5-8 \cdot 10^9/\text{л}$ дорівнює 1, при підвищенні її на одиницю вище $8 \cdot 10^9/\text{л}$ К_л збільшується на 0,1, а при кількості лейкоцитів більше $20 \cdot 10^9/\text{л}$ – на 0,2, при підвищенні їх вмісту на одиницю).

Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛК) розраховували за формулою [22, 107, 108]:

$$ІЗЛК = (Е + Б + Н) / (Мо + Л), \text{ де}$$

Е - еозенофіли, Б - базофіли, Н – нейтрофіли, Мо – моноцити, Л – лімфоцити.

Показник інтоксикації (ПІ) розрахований за формулою [22, 107, 108]:

$$ПІ = (ЛІІ \cdot Л_{к} \cdot ШОЕ) / 100, \text{ де}$$

ЛП – лейкоцитарний індекс інтоксикації, Лк – лейкоцити, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

Реактивна відповідь нейтрофілів (**РВН**) розраховувалась за формулою [22, 107, 108]:

$$РВН=(М+Ю+І)·П·С/(Л+Б+Мо)·Е, \text{ де}$$

М – мієлоцити, Ю – юні форми, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Л – лімфоцити, Мо – моноцити, Е – еозинофіли, Б - базофіли.

Індекси неспецифічної реактивності

Індекс імунореактивності (**ІІР**) розраховували за формулою [22, 106]:

$$ІІР=(Л+Е)/Мо, \text{ де}$$

Л – лімфоцити, Е – еозинофіли, Мо – моноцити.

Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (**ІСНМ**) розраховували за формулою [22, 106, 109, 110]:

$$ІСНМ=(М+Ю+П+С)/Мо, \text{ де}$$

М – мієлоцити, Ю – юні форми, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Мо – моноцити.

Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (**ІСЛМ**) розраховували за формулою [22, 106, 110, 111]:

$$ІСЛМ=Л/Мо, \text{ де}$$

Л – лімфоцити, Мо – моноцити.

Лімфоцитарний індекс (**Ілімф**) визначали із співвідношення лімфоцитів і нейтрофілів [21, 108, 112, 118]:

$$Ілімф=Л/Н, \text{ де}$$

Л і Н – процентний вміст відповідно лімфоцитів і нейтрофілів у лейкоцитарній формулі.

Індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів (**ІСЕЛ**) розраховували за формулою [115-117]:

$$ІСЕЛ=Е/Л, \text{ де}$$

Е – еозинофіли, Л – лімфоцити.

Індекс алергізації (ІА) (Шабалов Н. П. і співавтори) розраховували за формулою [22, 106]:

$$IA = (L + 10 \cdot (E + 1)) / (Y + P + C + Mo + B), \text{ де}$$

Л – лімфоцити, Е – еозинофіли, Ю – юні форми, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Мо – моноцити, Б - базофіли.

Ядерний індекс (ЯІ) або індекс зсуву нейтрофілів розраховували за формулою [22, 106, 115, 116]:

$$YI = (M + Y + P) / C, \text{ де}$$

М – міелоцити, Ю – юні форми, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли.

Індекси активності запалення

Індекс Кребса (ІК) розраховували за формулою [108, 118]:

$$IK = (P + C) / L, \text{ де}$$

П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Л – лімфоцити.

Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ) розраховували за формулою [21, 108, 112, 118]:

$$LGI = L \cdot 10 / (M + Y + P + C + E + B), \text{ де}$$

Л – лімфоцити, М – міелоцити, Ю – юні форми, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні нейтрофіли, Е – еозинофіли, Б - базофіли.

Індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ІЛ ШОЕ) розраховували за формулою [108, 112, 113, 118]:

$$L \text{ ШОЕ} = L \cdot \text{ШОЕ} / 100, \text{ де}$$

Л – лімфоцити, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

2.2.2 Спосіб розрахунку індексів ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності за допомогою створеного Android-додатку

Нами створено мобільний додаток для операційної системи Android, який автоматично розраховує показники ендогенної інтоксикації, неспецифічної реактивності та активності запалення за показниками клінічного аналізу крові.

Головний зміст створеної програми полягає у тому, щоб максимально спростити роботу лікаря – зменшити кількість затрачених зусиль і часу. Додаток забезпечує швидкий підрахунок індексів інтоксикації та допомагає визначити поточний стан пацієнта.

Основні вимоги для додатку: данні легко та зручно вводити; точні результати розрахунків; індикатори стану показника, які покажуть відхилення індекса від норми; сучасний дизайн; стабільність роботи.

У якості середовища для створення додатку було обрано Android Studio [23-25] – інтегроване середовище розробки (IDE) для платформи Android. Оскільки дана програма створена на базі продукту IntelliJ IDEA Community Edition, що підтримується компанією JetBrains і є безкоштовною, Android Studio розвивається у рамках відкритої моделі розробки та поширюється під ліцензією Apache 2.0. Додатки для ОС Android створюються за допомогою об'єктно-орієнтованої мови програмування Java [24-26].

Використання саме цього середовища зумовлено тим, що воно надає засоби для розробки додатків не тільки для смартфонів і планшетів, але і для інших пристроїв на базі Android Wear, телевізорів (Android TV), окулярів Google Glass і автомобільних інформаційно-розважальних систем (Android Auto). Також у програму включені засоби для спрощення тестування програм на сумісність з різними версіями платформи та інструменти для проектування додатків, що працюють на пристроях з екранами різної роздільності (планшети, смартфони, ноутбуки, годинники, окуляри тощо).

Серед інших переваг Android Studio можна виділити: представлена колекція типових елементів інтерфейсу і візуальний редактор для їх компоновання, що надає зручний попередній перегляд майбутнього додатку; інтеграція з системою контролю версій GitHub; реалізована система підсвічування коду, статичного аналізу та виявлення помилок; вбудовані засоби генерації цифрових підписів; надано інтерфейс для управління перекладами на інші мови тощо.

Реалізація поставленого завдання і розробка математичної моделі відбувалась з використанням формул для розрахування індексів з наступним співставленням показників групи порівняння і хворих.

Функціонування додатку полягає у взаємному обміні даними між двома формами інтерфейсу користувача [23-25]. Кожна форма є об'єктом класу Activity, передача інформації між якими здійснюється за допомогою об'єкту класу Intent, що представляє собою абстрактний опис дії, яка повинна відбутися, використовуючи при цьому метод Extras.

Основне призначення першої форми полягає у тому, щоб отримати необхідні дані від користувача, а друга форма відображає ці дані, а також результати розрахунків. Передача самих даних відбувається безпосередньо всередині Intent.

Допоміжні елементи EditText необхідні для введення даних, а кнопка «Розрахувати» ініціює виклик іншої форми і передає їй ці дані. Для імітації натискання цієї кнопки створено обробник події, який викликає метод onClick.

Нижче наведено приклад реалізації методу onClick:

```
btn.setOnClickListener(new View.OnClickListener() {
    @Override
    public void onClick(View v) {
        Intent intent = new Intent(MainActivity.this, ResultActivity.class);
        intent.putExtra("miel", Double.parseDouble(Text.getText().toString()));
        startActivity(intent);
    }
});
```

Об'єкт Intent створюється за допомогою класу, а не альтернативного способу - action. Це означає, що система перегляне маніфест файл додатку, і якщо знайде Activity з таким класом - відобразить його.

Усі введені дані будуть зберігатися в асоціативному масиві. Збереження досягається за допомогою виклику методу putExtra. Він має безліч варіацій і

аналогічний методу put для Map, тобто додає до об'єкта пару. Перший параметр – це ключ (ім'я), другий - значення.

У якості прикладу в Intent був доданий об'єкт з іменем miel, яке містить значення поля одного з EditText. Укомплектований Intent відправляється на другу форму за допомогою методу startActivity.

Після виклику методу startActivity відкриється екран другої форми ResultActivity. У класі цього Activity отримується значення Intent і відбувається вилучення з нього за допомогою методу getDoubleExtra змінної типу Double з іменем miel. Це саме те значення, яке було розміщено в коді MainActivity.java:

```
final Intent intent = getIntent();
double M = intent.getDoubleExtra("miel", 0).
```

2.2.3 Мікробіологічне дослідження

Бактеріологічне дослідження для з'ясування етіології ГКІ, вивчення мікробіоценозу кишечника проводили за загальноприйнятими методиками на базі Сумської міської діагностичної бактеріологічної лабораторії КУ Сумської міської клінічної лікарні № 4 та лабораторії медичного інституту СумДУ (Білай Людмила Володимирівна, бактеріолог вищої категорії; Холодило Олена Василівна, бактеріолог вищої категорії; зав. лабораторією Івахнюк Тетяна Василівна).

У здорових осіб і пацієнтів досліджуваних груп вивчали кількісний і якісний склад мікрофлори кишечника з визначенням кількості представників мікробіоти у lg КУО/г.

Бактеріологічне дослідження проводили шляхом висіву на спеціальні поживні середовища до 2 год. з моменту забору матеріалу від хворого. Кал (20 г) поміщували у стерильний посуд без консервантів. Далі матеріал відбирався у флакони в кількості 0,5-1,0 г; до нього добавляли таку ж саму кількість ізотонічного розчину натрію хлориду, щоб отримати розведення 10^{-1} . У

наступному етапі готували розведення 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} окремими стерильними піпетками.

Для виділення патогенних ентеробактерій розведення 10^{-1} висівали на середовища Ендо, Плоскірева, вісмут-сульфіт-агар, середовища збагачення (селенітове, магнієве).

Розведення 10^{-3} висівали на середовище Сабуро для виділення грибів роду *Candida* і на жовтково-сольовий агар – стафілококів.

З розведення 10^{-5} матеріал сіяли на середовище Ендо для виявлення УПМ, підрахунку загальної кількості кишкової палички; на 5 % кров'яний агар для визначення якісно-кількісного складу бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *E. coli* гемолізуючої, кокової мікрофлори і *S.* гемолізуючого.

З пробірок із розведеннями 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} по 1 мл матеріалу вносили у тіогліколеве середовище та на середовище Блікфельда для визначення мікробного числа біфідобактерій і лактобацил.

Після цього проводили інкубацію посівів при температурі $37,0^{\circ}\text{C}$ протягом 24-48 год. Посіви на середовищі Сабуро інкубували 48 год. при температурі $37,0^{\circ}\text{C}$, після цього витримували протягом 72 год. при кімнатній температурі. Виділення патогенних бактерій проводили за загальноприйнятою методикою.

Після виконання зазначених етапів проводили якісно-кількісну оцінку отриманих результатів, порівнюючи з групою здорових осіб.

За норму брали показники групи здорових осіб.

2.2.4 Здорові особи

Групу здорових осіб склали 44 донорів крові з Сумського обласного центру служби крові і трансфузіології віком ($37,95 \pm 1,72$) року. Статевий склад даної групи був рівноцінним – по 22 осіб чоловіків і жінок.

У групу увійшли люди, в анамнезі яких не було виявлено захворювань шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, ендокринної та дихальної систем. Протягом тижня до обстеження виключено вживання будь-яких препаратів і

продуктів, що могли вплинути на показники, які вивчались. Перед дослідженням усі особи пройшли клініко-апаратне обстеження (клінічний огляд, термометрію, вимірювання артеріального тиску, електрокардіографію), що дозволило виключити наявність патологічних станів.

Дослідження проводились у різні періоди року, але найбільша кількість (80,0 %) припадала на вересень-грудень. Виконували загальний аналіз крові, визначення гематокриту, об'єму еритроцитів, вмісту гемоглобіну та концентрації гемоглобіну в еритроцитах.

При вивченні лейкоцитарної формули встановлено наступне: показники знаходились у межах загальноприйнятих норм (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 - Показники загального аналізу крові групи порівняння ($M \pm m$)

Показник	Група здорових осіб (n=44)
еритроцити, $1 \times 10^{12}/л$	4,04±0,05
гематокрит, л/л	0,36±0,02
гемоглобін, г/л	126,11±2,19
тромбоцити	200,45±5,32
лейкоцити, $1 \times 10^9/л$	5,96±0,20
паличкоядерні, %	3,36±0,31
сегментоядерні, %	53,91±1,31
еозинофіли, %	2,59±0,29
моноцити, %	8,45±0,60
лімфоцити, %	31,59±1,22
плазматичні, %	0,83±0,17
ШОЕ, мм/год	4,09±0,44

При розрахунку інтегративних показників інтоксикації були отримані наступні результати, які відповідали нормам згідно з літературними даними (табл. 2.3) [22]. Індекси відображають загальний стан організму: рівень ендогенної інтоксикації різної етіології, також співвідношення ланки гуморального імунітету до клітинного – реактивність організму, та рівень активності запалення. Що дає змогу більш детально проаналізувати зміни в клінічному аналізі крові і пов'язати їх із загальним станом людини.

Таблиця 2.3 - Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності групи здорових осіб (M±m)

Показник, (Од)	
<i>Індекси інтоксикації</i>	
ЛШ	0,70±0,07
ІЗЛК	1,62±0,10
ГШ	0,64±0,06
РВН	12,75±1,82
Ш	0,16±0,02
<i>Індекси неспецифічної реактивності</i>	
ІР	4,65±0,36
ІСНМ	8,88±0,91
ІСЛМ	4,77±0,45
Ілімф	0,59±0,04
ІСЕЛ	0,080±0,009
ІА	1,05±0,07
ІЯ	0,06±0,01
<i>Індекси активності запалення</i>	
ІК	2,02±0,14
ІЛГ	4,85±0,29
ІЛ ШОЕ	1,33±0,20

Здійснено дослідження мікробіоценозу кишечника у здорових осіб (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 - Мікробіоценоз кишечника здорових осіб (M±m)

Група	Мікроорганізми (lg КУО/г)/ % хворих					
	біфідобактерії	лактобацили	загальна кількість <i>E. coli</i>	гемолізуюча <i>E. coli</i>	інші УПМ	гриби роду <i>Candida</i>
здорові (n=44)	7,90±0,07/ 100	7,75±0,10/ 100	7,51±0,12/ 100	0,00±0,00	0,51±0,35/ 20,0	0,35±0,24/ 10,0

Облігатна мікрофлора представлена грампозитивними бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*. *E. coli* є представником факультативної мікрофлори, що чинить імуностимулюючий вплив у кишечнику. Транзиторна мікрофлора представлена УПМ родів *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Serratia*, *Haffnia*, *Kluuvera*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, грибами роду *Candida* і в невеликих кількостях вони підсилюють мікробіоценотичні зв'язки та імуностимуляцію.

2.2.5 Статистична обробка отриманих результатів

Усі дані заносили в “Електронну карту дослідження”. Виконували наступні алгоритми: запис полів списку для обстежених, заповнення цих полів, власне обчислення, побудова таблиць і діаграм. Результати клінічного спостереження та проведених досліджень були опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням комп’ютерних програм Microsoft Office Excel 2010.

Для досліджуваних показників визначали середнє значення, стандартне відхилення і середню похибку.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакету програм SPSS, 12 (ліцензійний номер 9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова) та «STATISTICA 5,5» з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Останній належить ЦНІТ імені М. І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA. Оформлення та друк роботи виконували в текстовому редакторі Word.

Суттєвість різниці між окремими показниками вибіркового дослідження оцінювали за коефіцієнтом вірогідності (критерій Стюдента), який визначали за формулою:

$$t = \frac{[p_1 - p_2]}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

де p_1, p_2 – відносні показники; m_1, m_2 – середні похибки.

Для оцінки вірогідності більшої від двох кількості показників клініко-статистичних груп використовували критерій відповідності Пірсона (χ^2), який визначали за формулою:

$$\chi^2 = \frac{\sum = [p_1 - p_2]^2}{p_1},$$

де p – реальні частоти, p_1 – теоретичні частоти.

Результати вважали достовірними, якщо значення $p < 0,05$; при значеннях $p < 0,01$ – високодостовірними. Зв’язки між досліджуваними ознаками встановлювали шляхом визначення коефіцієнту рангової кореляції Спірмена (r_s).

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Особливості перебігу гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами та вірусами, в сучасних умовах / Чемич О. М., Полов'ян К. С., Ільїна Н. І., Малиш Н. Г. Інфекційні хвороби. 2015. №4. С. 40-45.
2. Мороз Л. В., Чемич О. М., Холодило О. В. Зміни мікробіоценозу товстої кишки при сальмонельозі та гострих кишкових інфекціях, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами, вірусами. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2015. №25. С.159-163.
3. Нозологическая структура острых кишечных инфекций, эндогенные факторы риска / Малыш Н. Г., Доан С. И., Холодило Е. В., Чемич О. Н., Поддубная А. И. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2015. № 3. С. 40-46.
4. Мікробіотичні аспекти гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами та вірусами / Чемич О. М., Ільїна Н. І., Малиш Н. Г., Холодило О. В., Белай Л. В. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 23-24 квітня 2015 р.). Суми, 2015. С. 193.
5. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні особливості гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, вірусами та сальмонельозів. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Суми, 27–28 травня 2015 р.). Суми, 2015. С. 131-134.
6. Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного android-додатку/ Чемич О. М., Мороз Л. В., Берест О. Б., Яровий О. Д., Давиденко В. В., Чемич М. Д. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2016. № 4 (4). С. 572-582.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ

3.1 Етіологічні та епідеміологічні особливості сальмонельозу

Обстежено 189 пацієнтів із сальмонельозом, середній вік яких склав $(43,23 \pm 1,22)$ року. Серед обстежених хворих переважали чоловіки – 123 (65,1 %), жінок було 66 (34,9 %) ($p < 0,01$) (рис. 3.1).

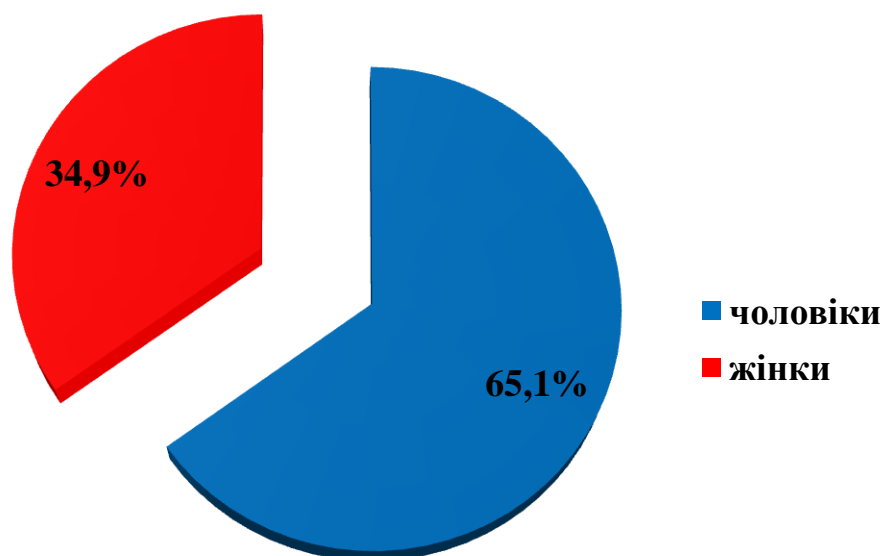


Рисунок 3.1 - Розподіл обстежених хворих за статтю

Ми дослідили вплив внутрішніх (гендерний) та зовнішніх факторів (етіологічний чинник) на клінічні і лабораторні показники при госпіталізації. Було поділено пацієнтів на чотири групи: залежно від гендерної приналежності – чоловіки (123) та жінки (66); залежно від етіологічного чинника – *S. enteritidis* (140), *S. typhimurium* (49).

Вік пацієнтів не залежав від статі і склав: $(43,29 \pm 1,46)$ року у чоловіків і $(43,12 \pm 2,20)$ року у жінок. Хворі на сальмонельоз спричинений *S. enteritidis* були

порівняно старшого віку ніж при *S. typhimurium* (відповідно $(44,59 \pm 1,51)$ року і $(39,35 \pm 1,79)$ року; $p < 0,05$).

У всіх групах переважали чоловіки ($p < 0,01$). *S. enteritidis* частіше викликала захворювання у жінок, порівняно з *S. typhimurium* ($p < 0,01$). Пацієнтів чоловічої статі де етіологічним чинником була *S. typhimurium* було більше порівняно з *S. enteritidis* ($p < 0,01$) (рис. 3.2).

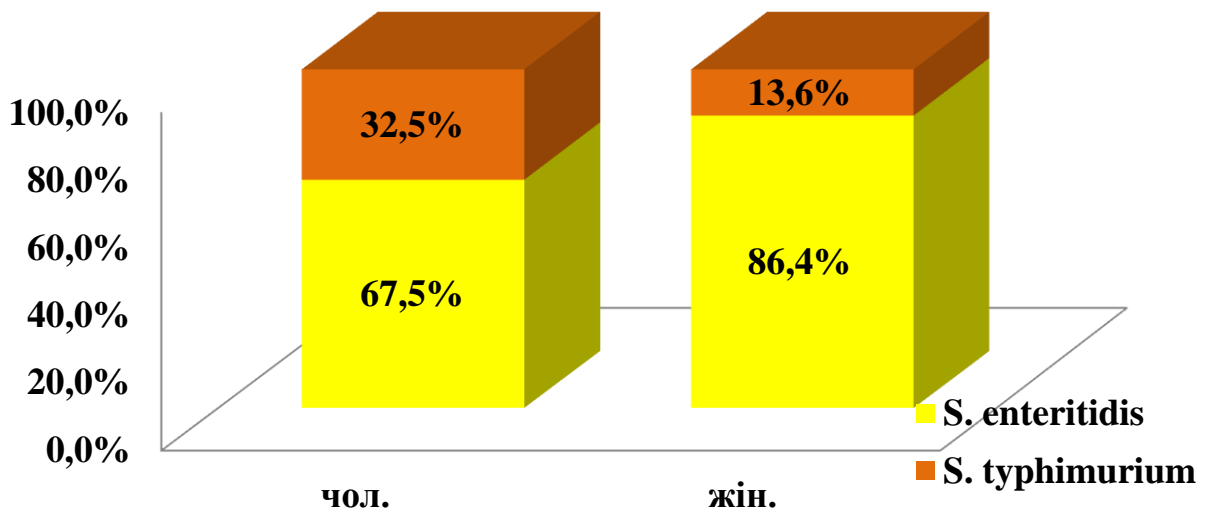


Рисунок 3.2 - Етіологічна структура сальмонельозів залежно від статі

Госпіталізація жінок відбувалась більш інтенсивно у квітні – серпні з рівномірним надходженням до стаціонару (квітень – 16,67 %, травень – 13,64 %, червень – 9,09 %, липень – 12,12 %, серпень - 16,67 %), дещо рідше госпіталізація відбувалась з вересня по березень (вересень – 7,57 %, жовтень – 7,57 %, листопад – 3,03 %, січень – 6,06 %, лютий – 4,55 %, березень – 3,03 %) у грудні з сальмонельозом не госпіталізована жодна жінка. Тоді, як чоловіки більш інтенсивно звертались за допомогою у червні – вересні з максимальною шпиталізацією у липні і серпні місяцях (червень – 8,94 %, липень - 17,89 %, серпень – 31,71 %, вересень – 8,94%; $p < 0,05$), менш інтенсивна госпіталізація відбувалась з жовтня по травень (жовтень – 4,87%, листопад – 1,63 %, грудень – 3,25 %, січень – 1,63 %, лютий – 5,69 %, березень – 4,88 %, квітень – 4,07 %, травень – 6,50 %) (рис. 3.3).

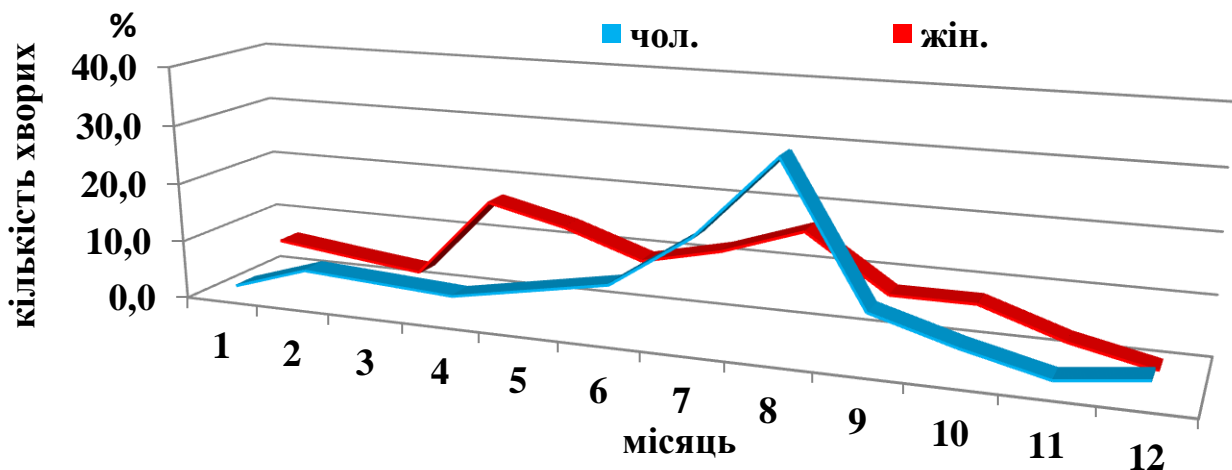


Рисунок 3.3 - Залежність періодичності госпіталізування хворих на сальмонельоз від статі (%)

Найбільша кількість хворих на сальмонельоз госпіталізована у серпні місяці з початком зростання у травні-червні. Встановлено, що при захворюванні, спричиненому *S. enteritidis*, надходження до стаціонару значні протягом всього року, підвищення припадає на квітень – жовтень (квітень – 8,57 %, травень – 11,43 %, червень – 8,57 %, липень – 17,14 %, серпень – 24,29 %, вересень – 9,29 %, жовтень – 7,14 %) з максимумом в липні і серпні ($p < 0,05$), рідше госпіталізація відбувалась у листопаді – березні (листопад – 2,14 %, грудень – 0,71 %, січень – 4,29 %, лютий – 4,29 %, березень – 2,14 %). У хворих яких виділяли *S. typhimurium* підвищення надходжень до стаціонару спостерігалось в червні – вересні (червень – 10,20 %, липень – 12,24 %, серпень – 32,65 %, вересень – 6,12 %) з максимумом у серпні ($p < 0,05$), з меншою частотою у листопаді – травні (жовтень – 2,04 %, листопад – 2,04 %, грудень – 6,12 %, січень – 0 %, лютий – 8,16 %, березень – 10,20 %, квітень – 8,16 %, травень – 2,04 %) (рис. 3.4).

Таким чином, дані, що наведені на рис. 3.3 та 3.4, засвідчують стимулюючий вплив температури довкілля на розмноження і накопичення сальмонел у зовнішньому середовищі, що має відображення у підвищенні госпіталізації хворих на сальмонельоз у теплу пору року, зокрема у липні і серпні місяцях.

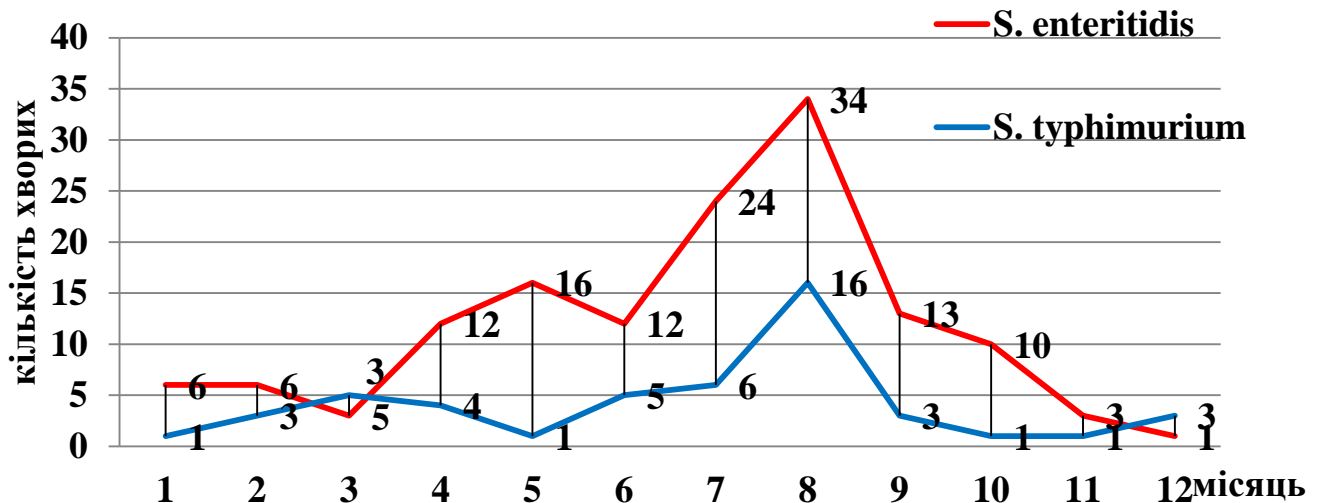


Рисунок 3.4 - Залежність періодичності госпіталізування хворих на сальмонельоз від етіології

При аналізуванні термінів звертання за медичною допомогою з моменту початку захворювання встановлено, що госпіталізація усіх пацієнтів відбувалася на другу – третю добу не залежно від статі (чоловіки – $(2,32 \pm 0,10)$ доби; жінки – $(2,15 \pm 0,13)$ доби) та етіології (*S. enteritidis* – $(2,20 \pm 0,08)$ доби; *S. typhimurium* – $(2,43 \pm 0,17)$ доби) ($p > 0,05$).

При вивченні клінічних варіантів хвороби загалом визначено, що в усіх хворих не залежно від статі переважає гастроентеритний, на другому місці за частотою – гастроентероколітний. На третьому місці – ентероколітний варіант, найрідше зустрічався ентеритний (табл. 3.1).

При сальмонельозі, викликаному *S. enteritidis*, найчастіше зустрічалась гастроентеритний та гастроентероколітний варіант, рідше ентероколітний і у поодиноких випадках ентеритний ($p < 0,01$). Тоді, як при захворюванні спричиненій *S. typhimurium* гастроентероколітний і гастроентеритний варіанти реєструвались з однаковою частотою і виявлялися у більшості випадків ($p < 0,01$), у поодиноких випадках зустрічалась ентеритний та ентероколітний варіант ($p < 0,01$). Достовірної різниці залежно від етіології знайдено не було ($p > 0,01$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 - Розподіл хворих за клінічними варіантами сальмонельозу

Клінічний варіант	Всі хворі (n=189)		За статтю				За етіологією			
			чоловіки (n=123)		жінки (n=66)		S. enteritidis (n=140)		S. typhimurium (n=49)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ентеритний	7	3,70	3	2,44	4	6,06	6	4,29	1	2,04
ентероколітний	23	12,17	15	12,20	8	12,12	18	12,86	5	10,20
гастроентероколітний	61	32,28	43	34,96	18	27,27	41	29,29	20	40,82
гастроентеритний	98	51,85	62	50,41	36	54,55	75	53,57	23	46,94
разом	189	100	123	100	66	100	140	100	49	100

Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано критерій χ^2 Пірсона): *a* – щодо всіх хворих; *b* - достовірна різниця між чоловіками та жінками; *c* – достовірна різниця між *S. enteritidis* та *S. typhimurium*; *e* – всередині групи

У більшості випадків хворі на сальмонельоз пов'язували своє захворювання з декількома ймовірними факторами передачі. Найбільш поширені - це яйця птиці, молокопродукти (переважали у чоловіків 47,97 %; 30,89 %; жінки – 28,79 %; 27,27 %, відповідно; $p < 0,05$), овочі та м'ясо (21,14 %; 13,01 % - чоловіки; 19,70 %, 15,15 % - жінки відповідно), рибопродукти (переважали у жінок 19,70 %, чоловіки – 13,82 %; $p < 0,05$). Ковбаси, як фактор передавання відмічали 11,38 % чоловіків і 10,61 % жінок. Найрідше фактором передавання були страви з додаванням майонезу (з переважанням у чоловіків - 9,76 %, жінки – 3,03 %; $p < 0,05$). Споживання тортів і тістечок частіше відмічали жінки (7,58 %; чоловіки – 3,25 % відповідно; $p < 0,01$). Фрукти як фактор передавання відмічали 7,32 % чоловіків і 6,06 % жінок.

При сальмонельозі викликаному *S. typhimurium* частіше, ніж при *S. enteritidis*, факторами передавання були – яйця, рибопродукти (*S. typhimurium* - 46,94 %; 18,37 %; *S. enteritidis* – 39,29 %; 12,86 % відповідно; $p < 0,05$). При *S. enteritidis* частіше – овочі виступали фактором передавання (23,57 %) порівняно

з *S. typhimurium* (12,24 %) ($p < 0,05$). Молочні продукти, м'ясо та ковбаси також часто були ймовірними факторами передавання (*S. enteritidis* – 32,14 %, 14,29 %, 9,29 %; *S. typhimurium* – 24,49 %, 16,33 %, 12,24 % відповідно). Рідше пацієнти вказували на страви з додаванням майонезу, фрукти та тістечка (*S. enteritidis* – 7,86 %, 7,86 %, 4,29 %; *S. typhimurium* – 6,12 % , 4,08 %, 6,12 % відповідно) (рис. 3.5).

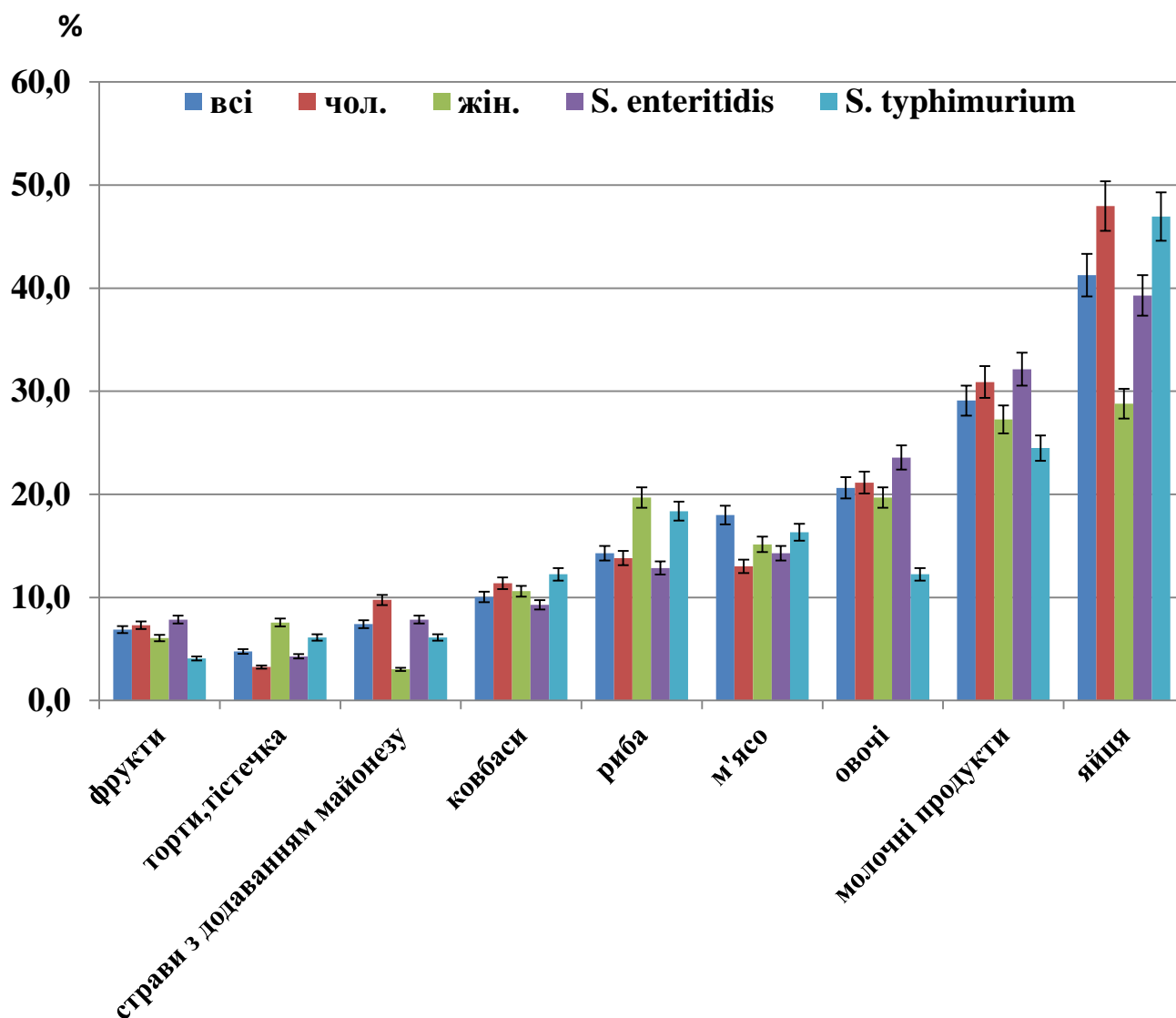


Рисунок 3.5 - Ймовірні фактори передавання при сальмонельозах

3.2 клінічна симптоматика сальмонельозу при госпіталізації

При госпіталізації практично у всіх хворих були скарги на: слабкість, підвищення температури тіла та діарею (98,41 %; 98,41 %; 100 % відповідно). На другому місці після перерахованих вище скарг були нудота (78,84 %) та блювання (65,08 %) ($p < 0,01$). Частота випорожнень коливалась у межах ($9,10 \pm 0,43$) раз на добу, блювання – ($2,30 \pm 0,20$) раз на добу. На біль у різних ділянках живота скаржились усі хворі. Він виникав у декількох ділянках одночасно: найчастіше у мезогастральній (68,25 %) та у епігастральній ділянках (62,96 %). Рідше зустрічався – у правій здухвинній ділянці (49,21 %), у гіпогастрії (36,51 %) та лівій здухвинній ділянці (34,92 %). Головний біль анамнестично відмічали 47,09 % пацієнтів з сальмонельозом, запаморочення – 32,80 %. На домішки слизу у калі вказувало більше половини хворих (57,14 %), кров у калі виявляли у 1,66 рази рідше (34,39 %) ($p < 0,01$) (рис. 3.6).

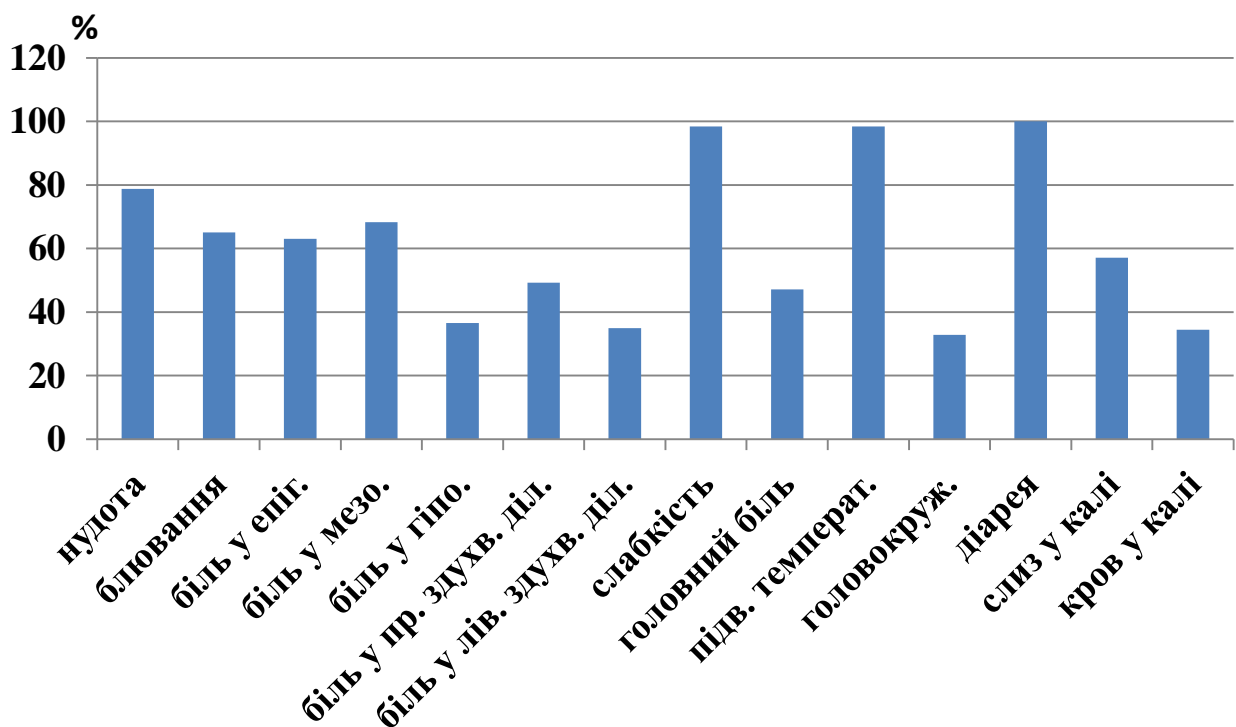


Рисунок 3.6 - Виразність скарг у обстежених під час госпіталізації

Порівнюючи особливості клінічної симптоматики за гендерною ознакою встановлено превалювання наступних скарг: у жінок – на нудоту (89,39 %, чоловіки – 73,17 %), біль у епігастральній і лівій здухвинній ділянках (жінки –

66,67 %, 37,88 %, чоловіки - 60,98 %, 33,33 % відповідно; $p < 0,05$), головний біль, домішки слизу у калі (53,03 %, 63,64 %, чоловіки – 43,90 %, 53,66 %; $p < 0,05$). У чоловіків частіше були скарги на біль у гіпогастрії (39,02 %, жінки – 31,82 %; $p < 0,05$) (рис. 3.7).

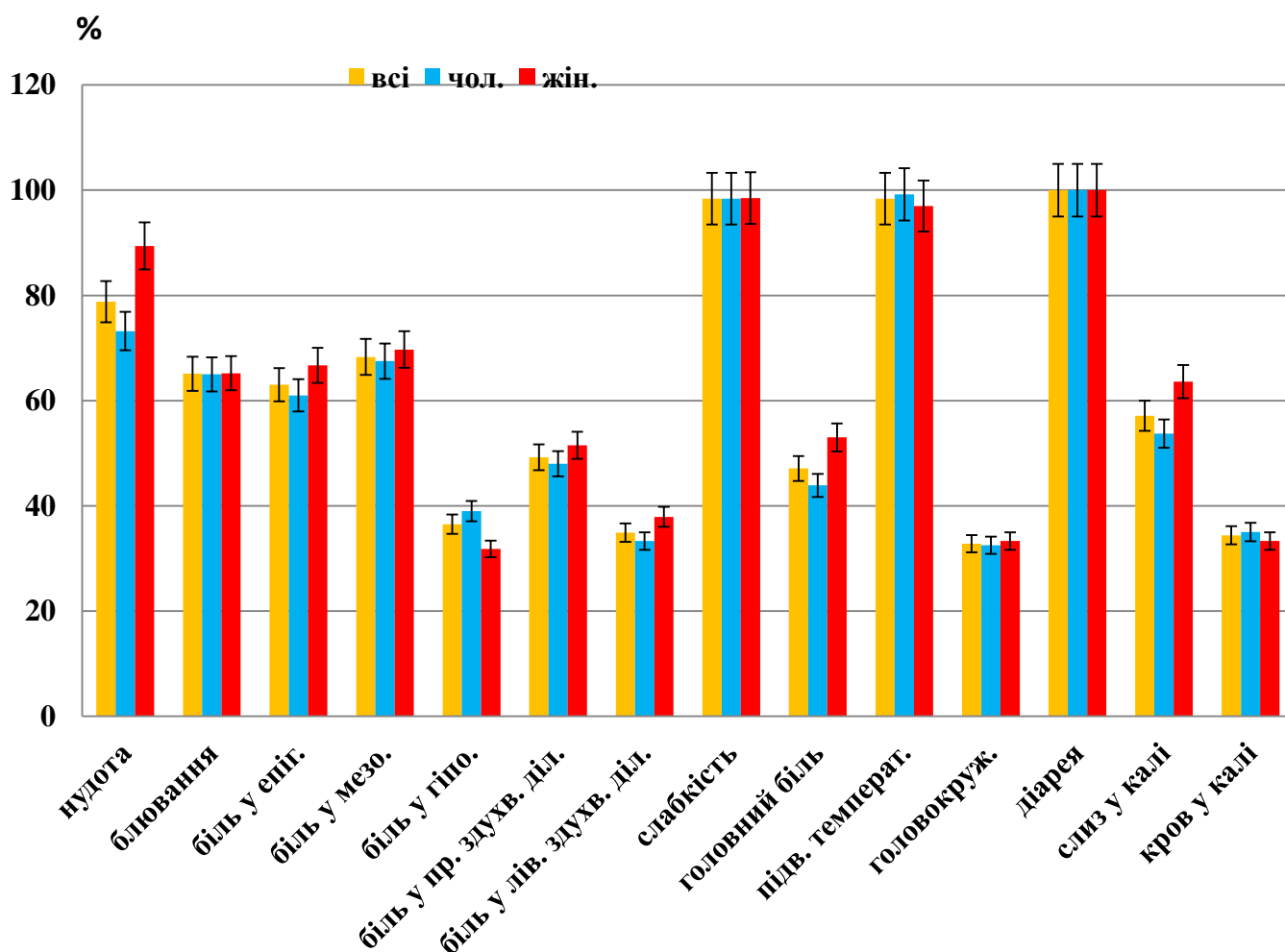


Рисунок 3.7 - Виразність скарг в обстежених під час госпіталізації залежно від статі

При сальмонельозі обумовленим *S. typhimurium* пацієнти частіше скаржилися на біль у мезогастрії (79,59 %, *S. enteritidis* – 64,29 %; $p < 0,05$), виразність інших скарг не залежала від етіології ($p > 0,05$) (рис. 3.8).

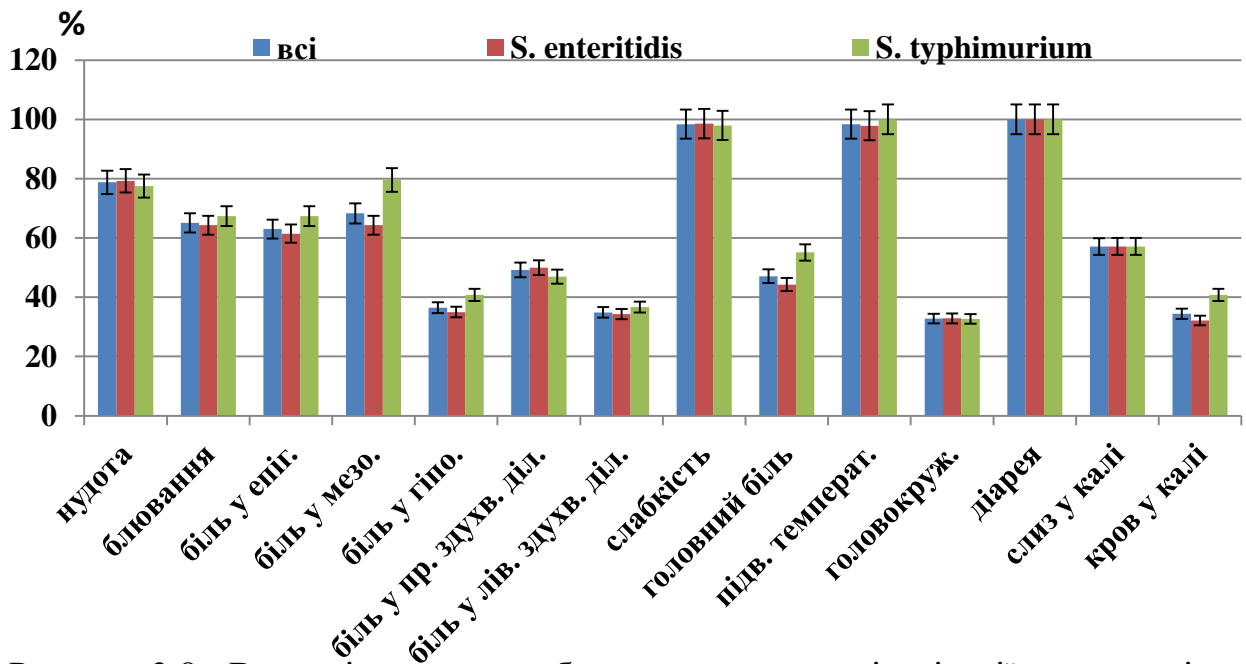


Рисунок 3.8 - Виразність скарг в обстежених при госпіталізації залежно від етіології

Найпоширенішим симптомом при об'єктивному огляді були зневоднення (96,30 %) та біль у животі при пальпації (95,77 %) ($p < 0,01$) (рис. 3.10). У значній кількості хворих біль при пальпації локалізувався у декількох ділянках одночасно, але найчастіше у мезогастрії (74,60 %) та у епігастрії (71,43 %). Дещо рідше він виявлявся у правій здухвинній ділянці (60,85 %) ($p < 0,01$). Найрідше біль локалізувався у гіпогастрії (32,80 %) та лівій здухвинній ділянці (34,39 %) ($p < 0,01$). У значній частини обстежених виявляли урчання кишечника при пальпації (73,02 %). Спазм сигмоподібної кишки спостерігався у незначній кількості пацієнтів (13,23 %) ($p < 0,05$).

Встановлено залежність об'єктивної симптоматики від статі та етіології. Так у чоловіків частіше виявляли збільшення розмірів печінки (43,09 % – чоловіки, 28,79 % – жінки), біль у гіпогастральній ділянці (35,77 % – чоловіки, 27,27 % – жінки) і спазм сигмоподібної кишки (17,07 % – чоловіки, 6,06 % – жінки) ($p < 0,05$). При сальмонельозі спричиненому *S. typhimurium* частіше визначався больовий синдром у мезогастральній (83,67 % – *S. typhimurium*, 71,43 % – *S. enteritidis*) і гіпогастральній ділянках (38,78 % – *S. typhimurium*, 30,17 % – *S. enteritidis*) тоді, як у правій здухвинній ділянці він зустрічався рідше (53,06 % – *S. typhimurium*, 63,57 % – *S. enteritidis*) ($p < 0,05$) (рис. 3.9).

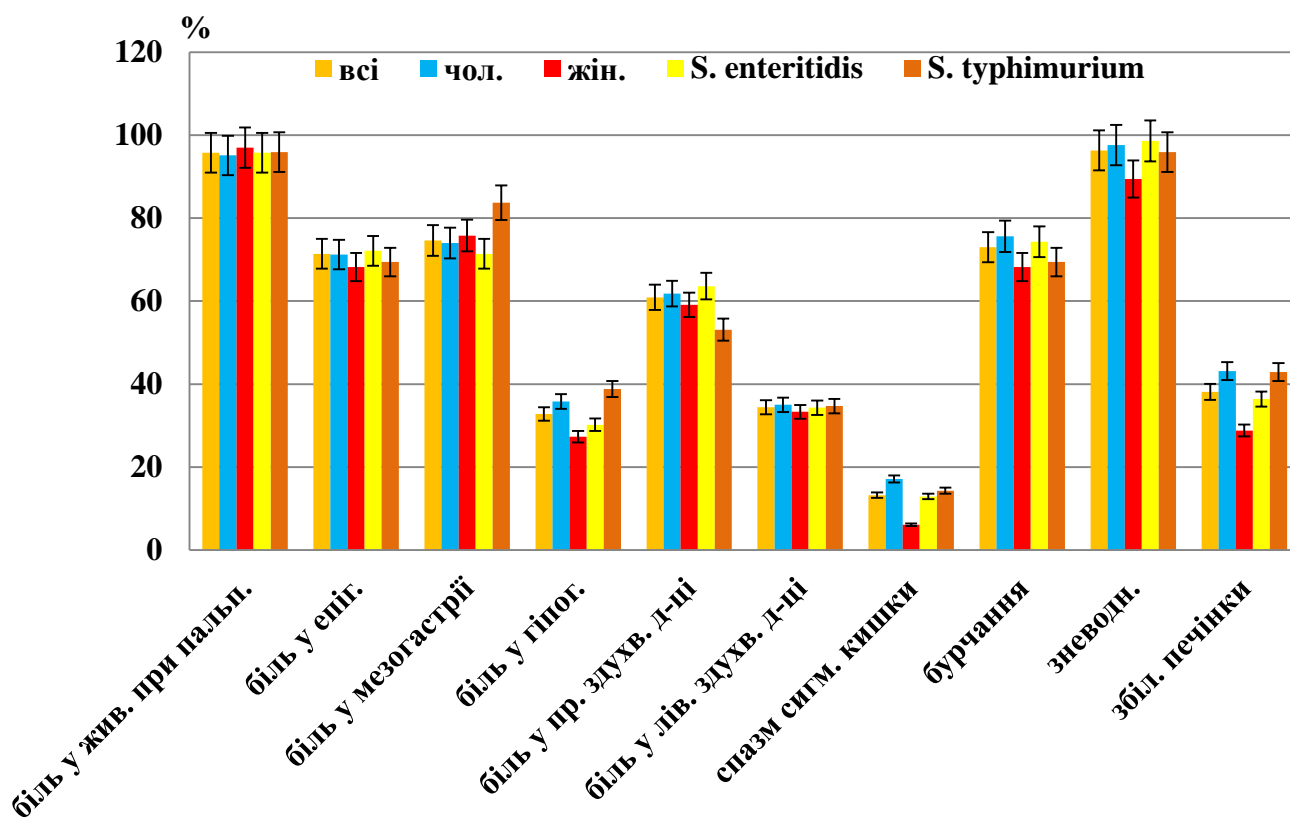


Рисунок 3.9 - Виразність симптомів в обстежених під час госпіталізації

Збільшення розмірів печінки відбувалося у кожного другого-третього хворого (38,10 %), у середньому на (1,85±0,08) см. Виразніше і частіше (43,09 % - чоловіки, 28,79 % - жінки) її розміри змінювалися у чоловіків ($p < 0,05$) (рис. 3.10).

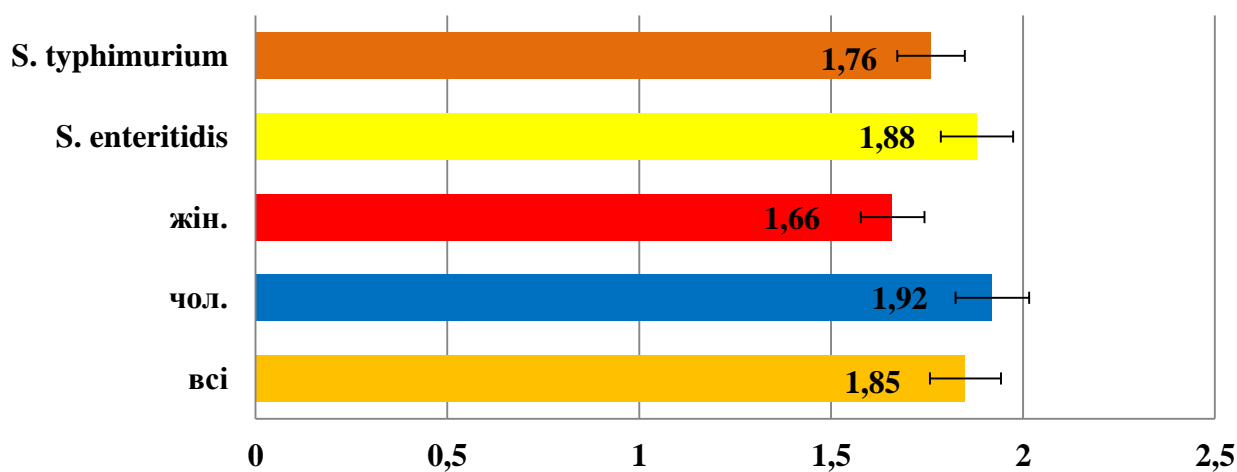


Рисунок 3.10 - Збільшення розмірів печінки у хворих на сальмонельоз (см)

У всіх хворих (95,77 %) відмічалася підвищення температури тіла. Слід відмітити, що в першу добу захворювання, на догоспітальному етапі, підвищення

температури тіла було виразнішим - $(38,54 \pm 0,06) ^\circ\text{C}$, ніж при надходженні до стаціонару - $(37,88 \pm 0,07) ^\circ\text{C}$ ($p < 0,01$), у той же час залежність її змін від статі та етіології відсутня (рис. 3.11).

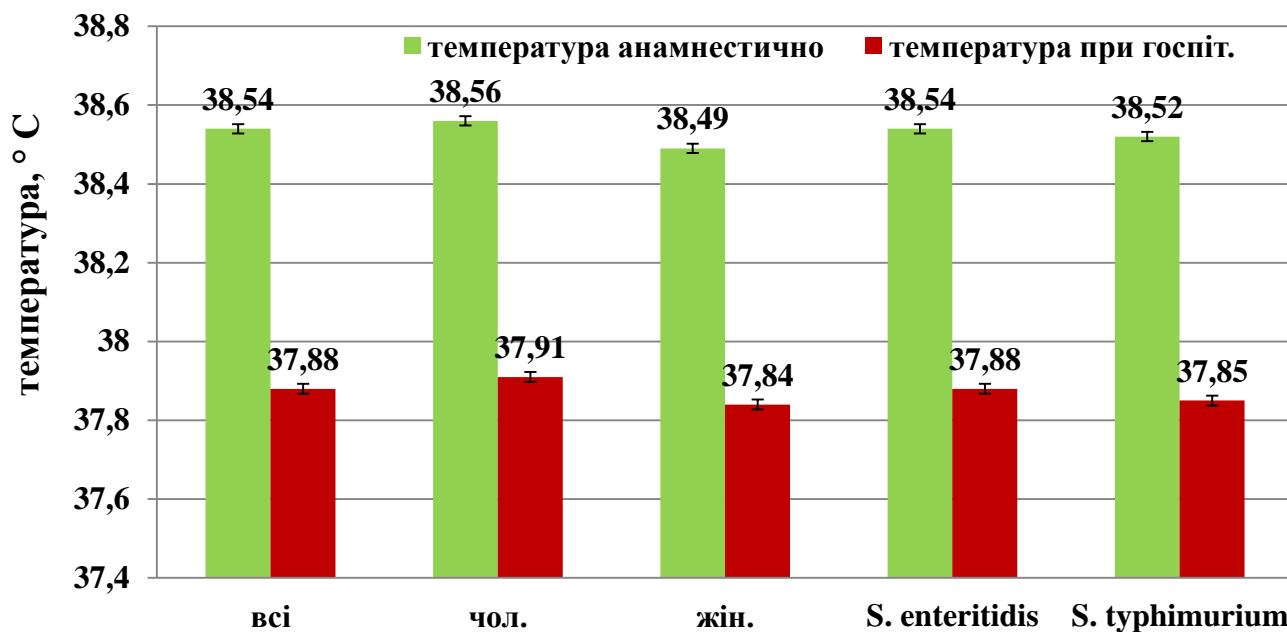


Рисунок 3.11 - Півщення температури тіла у хворих на сальмонельоз

Діарею виявляли у всіх хворих до $(9,10 \pm 0,43)$ раз на добу. При цьому спостерігалась тенденція до збільшення цього симптома у жінок (жінки - $(9,70 \pm 0,85)$ раз на добу, чоловіки - $(8,95 \pm 0,50)$ раз на добу; $p > 0,05$) і при сальмонельозі спричиненому *S. enteritidis* (*S. enteritidis* - $(9,54 \pm 0,53)$ раз на добу, *S. typhimurium* - $(8,28 \pm 0,78)$ раз на добу; $p > 0,05$) (рис. 3.12).

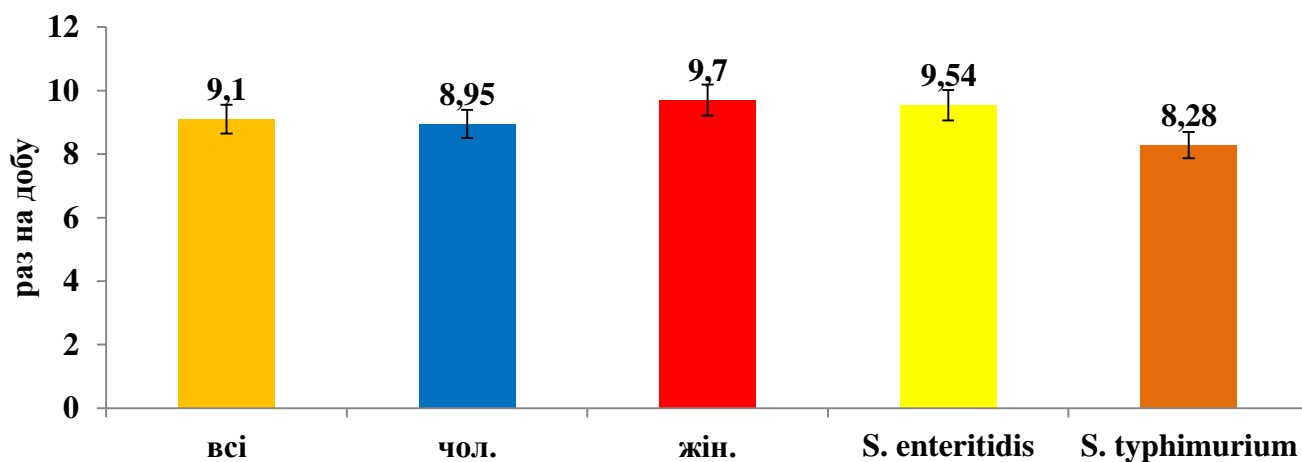


Рисунок 3.12 - Частота випорожнень у хворих на сальмонельоз у гострому періоді

3.3 Лабораторні та мікробіоценотичні показники при сальмонельозі в гострому періоді

При аналізуванні змін у загальному аналізі крові хворих нами встановлено однакові відхилення незалежно від етіології та статі: згущення крові (збільшення кількості еритроцитів у 1,2 раза, вмісту гемоглобіну – у 1,1 раза, гематокриту - у 1,1 раза, тромбоцитів у 1,2 раза); незначне підвищення вмісту лейкоцитів порівняно з групою здорових осіб – у 1,3 раза. Значні зрушення у лейкоцитарній формулі: збільшення паличкоядерних нейтрофілів у 6,8 раза; зменшення кількості еозинофілів у 7,6 раза, моноцитів – у 1,7 раза, лімфоцитів – у 1,9 раза. Прискорення ШОЕ відбувалося у 3,3 раза відносно здорових осіб ($p < 0,05-0,001$) (табл. 3.2, 3.3).

У пацієнтів чоловічої статі достовірно більшим був гематокрит у 1,1 раза , гемоглобін – у 1,1 раза, тромбоцити у 1,1 раза та кількість паличкоядерних нейтрофілів – у 1,1 раза порівняно з жінками ($p < 0,05$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 - Показники загального аналізу крові хворих на сальмонельоз при госпіталізації залежно від статі ($M \pm m$)

Показник	Група			
	здорові (n=44)	всі хворі (n=189)	чоловіки (n=123)	жінки (n=66)
1	2	3	4	5
еритроцити, $1 \times 10^{12}/л$	4,04±0,05	4,85±0,21 <i>a</i>	4,85±0,21 <i>a</i>	4,83±0,25 <i>a</i>
гематокрит, л/л	0,36±0,020	0,41±0,01 <i>a</i>	0,43±0,004 <i>a, б</i>	0,39±0,010 <i>a, б</i>
гемоглобін, г/л	126,11±2,19	139,42±1,29 <i>a</i>	144,70±1,46 <i>a, б</i>	129,65±2,00 <i>a, б</i>
лейкоцити, $1 \times 10^9/л$	5,96±0,20	7,96±0,22 <i>a</i>	7,93±0,27 <i>a</i>	8,01±0,40 <i>a</i>
паличкоядерні, %	3,36±0,31	22,88±0,70 <i>a</i>	23,87±0,94 <i>a, б</i>	21,15±0,96 <i>a, б</i>
сегментоядерні, %	53,91±1,31	54,52±0,83	53,72±0,98	55,93±1,51

Продовження таблиці 3.2				
1	2	3	4	5
еозинофіли, %	2,59±0,29	0,34±0,05 <i>a</i>	0,34±0,06 <i>a</i>	0,32±0,08 <i>a</i>
моноцити, %	8,45±0,60	4,97±0,17 <i>a</i>	5,06±0,20 <i>a</i>	4,81±0,32 <i>a</i>
лімфоцити, %	31,59±1,22	16,69±0,45 <i>a</i>	16,42±0,49 <i>a</i>	17,18±0,89 <i>a</i>
плазматичні, %	0,83±0,17	0,01±0,01 <i>a</i>	0,01±0,01 <i>a</i>	0,02±0,02 <i>a</i>
тромбоцити, 1×10 ⁹ /л	200,45±5,32	232,22±6,72 <i>a</i>	245,58±6,35 <i>a, б</i>	224,65±4,87 <i>a, б</i>
ШОЕ, мм/год	4,09±0,44	13,42±0,55 <i>a</i>	12,61±0,63 <i>a</i>	14,85±1,02 <i>a</i>
Примітка. Достовірна різниця показників хворих на сальмонельоз ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): <i>a</i> – щодо здорових осіб; <i>б</i> – між чоловіками та жінками				

Достовірну залежність від етіології мали два показника: у пацієнтів з *S. typhimurium* був більший гемоглобін у 1,04 раза, та кількість тромбоцитів у 1,05 раза порівняно з *S. enteritidis*; а у пацієнтів з *S. enteritidis* кількість паличкоядерних нейтрофілів була вища у 1,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 - Показники загального аналізу крові хворих на сальмонельоз при госпіталізації залежно від етіології (M±m)

Показник	Група			
	здорові (n=44)	всі хворі на сальмонельоз (n=189)	<i>S. enteritidis</i> (n=140)	<i>S. typhimurium</i> (n=49)
1	2	3	4	5
еритроцити, 1×10 ¹² /л	4,04±0,05	4,85±0,21 <i>a</i>	4,84±0,22 <i>a</i>	4,86±0,24 <i>a</i>
гематокрит, л/л	0,36±0,020	0,41±0,01 <i>a</i>	0,41±0,005 <i>a</i>	0,42±0,006 <i>a</i>
гемоглобін, г/л	126,11±2,19	139,42±1,29 <i>a</i>	137,89±1,54 <i>a, б</i>	143,76±2,22 <i>a, б</i>
лейкоцити, 1×10 ⁹ /л	5,96±0,20	7,96±0,22 <i>a</i>	8,04±0,26 <i>a</i>	7,73±0,45 <i>a</i>
паличкоядерні, %	3,36±0,31	22,88±0,70 <i>a</i>	24,22±0,80 <i>a, б</i>	19,08±1,27 <i>a, б</i>

Продовження таблиці 3.3				
1	2	3	4	5
сегментоядерні, %	53,91±1,31	54,52±0,83	54,72±0,96	54,93±1,51
еозинофіли, %	2,59±0,29	0,34±0,05 <i>a</i>	0,33±0,06 <i>a</i>	0,37±0,11 <i>a</i>
моноцити, %	8,45±0,60	4,97±0,17 <i>a</i>	4,85±0,19 <i>a</i>	5,31±0,37 <i>a</i>
лімфоцити, %	31,59±1,22	16,69±0,45 <i>a</i>	16,83±0,52 <i>a</i>	16,29±0,86 <i>a</i>
плазматичні, %	0,83±0,17	0,01±0,01 <i>a</i>	0,02±0,02 <i>a</i>	0,01±0,01 <i>a</i>
тромбоцити, $1 \times 10^9/\text{л}$	200,45±5,32	232,22±6,72 <i>a</i>	227,38±5,10 <i>a, б</i>	241,35±4,77 <i>a, б</i>
ШОЕ, мм/год	4,09±0,44	13,42±0,55 <i>a</i>	13,80±0,67 <i>a</i>	12,35±0,93 <i>a</i>
Примітка. Достовірна різниця показників хворих на сальмонельоз ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): <i>a</i> – щодо здорових осіб; <i>б</i> – між <i>S. enteritidis</i> та <i>S. typhimurium</i>				

Виходячи з показників клінічного аналізу крові в обстежених різних груп у гострий період хвороби, були розраховані інтегративні гематологічні індекси та проведена їх статистична обробка для оцінки СЕІ і неспецифічної реактивності. Встановлено, що показники ЛШ, ІЗЛК, ГШ, ПШ, РВН, ІСНМ, ІЛ ШОЕ, ЯІ - підвищувалися; а індекси ІЛГ, Ілімф, ІСЕЛ, ІА - знижувалися. Не відбувалось достовірних змін ІР та ІСЛМ (табл. 3.4, 3.5).

Встановлено збільшення при госпіталізації, порівняно із здоровими особами: ЛШ – у 6,5 - 7,1 раза, ГШ – у 8,5 - 10, ІЗЛК – у 2,5 – 2,7 ($p < 0,05$) (табл. 3.4, 3.5), що свідчить про наявність ендогенної інтоксикації та запальної реакції у шлунково-кишковому тракті хворих усіх груп. Спостерігається зменшення числа еозинофілів, лімфоцитів та моноцитів і відповідно зростання кількості сегментоядерних форм лейкоцитів.

ІК був збільшений, порівняно із здоровими особами, у 2,7 – 2,9 раза ($p < 0,05$), що вказує на розвиток інтоксикації, запальної реакції середнього ступеня тяжкості. ІЛ ШОЕ збільшився у 1,7 – 1,8 ($p < 0,05$), ІЛГ знизився у 2,2 – 2,4 ($p < 0,05$). ІСНМ збільшився у 2,3 – 2,7 раза ($p < 0,05$) (табл. 3.4, 3.5).

Показники відображають зрушення лейкоцитарної формули вліво, активацію неспецифічного запального процесу та можливий розвиток автоімунних процесів. Одночасне підвищення ІЗЛК та зниження ІЛГ свідчить про розвиток ендогенної інтоксикації та порушення імунологічної реактивності внаслідок автоінтоксикації організму при деструкції власних клітин та при дії бактеріальних ендо- і екзотоксинів, ІПР, ІСЛМ не змінювалися ($p > 0,05$).

РВН був значно збільшений у всіх обстежених у 5,3 – 5,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 3.4, 3.5), що свідчить про декомпенсовану ендогенну інтоксикацію.

Таблиця 3.4 - Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності у хворих на сальмонельоз при госпіталізації залежно від етіології ($M \pm m$)

Показник, (Од)	Група			
	здорові (n=44)	всі хворі (n=189)	<i>S. enteritidis</i> (n=140)	<i>S. typhimurium</i> (n=49)
1	2	3	4	5
Індекси інтоксикації				
ЛП	0,70±0,07	4,85±0,21 <i>a</i>	4,89±0,23 <i>a</i>	4,73±0,48 <i>a</i>
ІЗЛК	1,62±0,10	4,20±0,15 <i>a</i>	4,16±0,16 <i>a</i>	4,33±0,35 <i>a</i>
ГП	0,64±0,06	6,03±0,32 <i>a</i>	6,09±0,33 <i>a</i>	5,87±0,76 <i>a</i>
П	0,16±0,02	5,22±0,37 <i>a</i>	5,41±0,43 <i>a</i>	4,68±0,77 <i>a</i>
РВН	12,75±1,82	69,91±3,58 <i>a</i>	70,53±3,70 <i>a</i>	68,14±8,94 <i>a</i>
Індекси неспецифічної реактивності				
ІПР	4,65±0,36	4,20±0,20	4,33±0,24	3,84±0,34
ІСНМ	8,88±0,91	21,94±1,25 <i>a</i>	22,20±1,44 <i>a</i>	21,15±2,54 <i>a</i>
ІСЛМ	4,77±0,45	4,23±0,21	4,36±0,25	3,86±0,35
Ілімф	0,59±0,04	0,23±0,01 <i>a</i>	0,23±0,01 <i>a</i>	0,22±0,02 <i>a</i>
ІСЕЛ	0,080±0,009	0,020±0,003 <i>a</i>	0,019±0,004 <i>a</i>	0,026±0,008 <i>a</i>
ІА	1,05±0,07	0,37±0,01 <i>a</i>	0,38±0,01 <i>a</i>	0,37±0,02 <i>a</i>

Продовження таблиці 3.4				
1	2	3	4	5
ЯІ	0,06±0,01	0,48±0,02 <i>a</i>	0,52±0,03 <i>a</i>	0,36±0,04 <i>a</i>
Індекси активності запалення				
ІК	2,02±0,94	5,64±0,24 <i>a</i>	5,52±0,25 <i>a</i>	5,95±0,56 <i>a</i>
ІЛГ	4,85±0,29	2,09±0,07 <i>a</i>	2,11±0,08 <i>a</i>	2,02±0,13 <i>a</i>
ІЛ ШОЕ	1,33±0,20	2,32±0,13 <i>a</i>	2,39±0,16 <i>a</i>	2,11±0,23 <i>a</i>
Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): <i>a</i> – щодо здорових осіб; <i>b</i> – щодо всіх хворих; <i>c</i> – щодо <i>S. enteritidis</i> ; <i>z</i> – щодо <i>S. typhimurium</i>				

Порівняно з здоровими, Ілімф знижався у 2,6 - 2,8 раза ($p < 0,05$) – це вказує на активну адаптивну реакцію білої крові та імунодефіцитний стан клітинного типу, зокрема на зниження неспецифічного протиінфекційного захисту внаслідок інтоксикації. ІСЕЛ знизився у 3,3 – 4,4 раза ($p < 0,05$), ІА – у 2,8 – 3,0 ($p < 0,05$) (табл. 3.4, 3.5). Зниження ІСЕЛ відображає переважання реакцій уповільненого типу над гіперчутливістю негайного типу, що призводить до запуску алергічних механізмів на тлі інтоксикації та знаходить своє підтвердження у змінах ІА.

ЯІ був підвищеним у 7 – 8,3 раза ($p < 0,05$), що відображає запальну реакцію середнього ступеня тяжкості, зміни білого паростка крові на антигенну і цитокінову стимуляцію. Зростання засвідчує інтоксикацію та порушення здатності нейтрофілів елімінувати антиген у зв'язку із збільшенням кількості молодих форм (паличкоядерних нейтрофілів).

Наявність гострого запального процесу відображає ІІ, який збільшився у 28,8 – 34 рази, порівняно із здоровими особами ($p < 0,05$) (табл. 3.4, 3.5).

Достовірної залежності показників від статі чи етіології не знайдено ($p > 0,05$) (табл. 3.4, 3.5).

Таблиця 3.5 - Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності у хворих на сальмонельоз при госпіталізації залежно від статі (M±m)

Показник, (Од)	Група			
	здорові (n=44)	всі хворі (n=189)	чоловіки (n=123)	жінки (n=66)
<i>Індекси інтоксикації</i>				
ЛП	0,70±0,07	4,85±0,21 <i>a</i>	4,75±0,25 <i>a</i>	5,02±0,39 <i>a</i>
ІЗЛК	1,62±0,10	4,20±0,15 <i>a</i>	4,11±0,16 <i>a</i>	4,38±0,30 <i>a</i>
ГП	0,64±0,06	6,03±0,32 <i>a</i>	5,76±0,37 <i>a</i>	6,51±0,59 <i>a</i>
П	0,16±0,02	5,22±0,37 <i>a</i>	4,68±0,40 <i>a</i>	6,18±0,75 <i>a</i>
РВН	12,75±1,82	69,91±3,58 <i>a</i>	71,63±4,77 <i>a</i>	66,87±5,24 <i>a</i>
<i>Індекси неспецифічної реактивності</i>				
ПР	4,65±0,36	4,20±0,20	4,13±0,26	4,33±0,29
ІСНМ	8,88±0,91	21,94±1,25 <i>a</i>	21,37±1,59 <i>a</i>	22,93±2,03 <i>a</i>
ІСЛМ	4,77±0,45	4,23±0,21	4,18±0,27	4,32±0,31
Ілімф	0,59±0,04	0,23±0,01 <i>a</i>	0,22±0,01 <i>a</i>	0,24±0,02 <i>a</i>
ІСЕЛ	0,080±0,009	0,020±0,003 <i>a</i>	0,022±0,005 <i>a</i>	0,017±0,005 <i>a</i>
ІА	1,05±0,07	0,37±0,01 <i>a</i>	0,37±0,01 <i>a</i>	0,39±0,02 <i>a</i>
ЯІ	0,06±0,01	0,48±0,02 <i>a</i>	0,51±0,03 <i>a</i>	0,43±0,03 <i>a</i>
<i>Індекси активності запалення</i>				
ІК	2,02±0,94	5,64±0,24 <i>a</i>	5,52±0,25 <i>a</i>	5,84±0,49 <i>a</i>
ІЛГ	4,85±0,29	2,09±0,07 <i>a</i>	2,03±0,07 <i>a</i>	2,19±0,14 <i>a</i>
ІЛ ШОЕ	1,33±0,20	2,32±0,13 <i>a</i>	2,12±0,14 <i>a</i>	2,67±0,26 <i>a</i>
Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): <i>a</i> – щодо здорових осіб; <i>b</i> – щодо всіх хворих; <i>v</i> – щодо чоловіків; <i>z</i> – щодо жінок				

При біохімічному дослідженні крові показники загального білірубіну, АлАТ та АсАТ у всіх хворих були у межах загальноприйнятих норм (відповідно $(17,33 \pm 0,79)$ мкмоль/л; $(32,99 \pm 1,62)$ Од/л; $(25,14 \pm 0,99)$ Од/л).

Вміст у сироватці крові АлАТ залежав від гендерної ознаки і був вищим у чоловіків $(35,65 \pm 1,94)$ Од/л, порівняно з жінками $(26,31 \pm 2,69)$ Од/л ($p < 0,01$). Показники білірубіну (чоловіки – $(17,88 \pm 0,85)$ мкмоль/л; жінки – $(15,92 \pm 1,80)$ мкмоль/л) та АсАТ (чоловіки – $(26,47 \pm 1,20)$ мкмоль/л; жінки – $(22,86 \pm 1,59)$ мкмоль/л) не залежали від статі.

Також не встановлено залежності змін біохімічних показників від етіології (*S. enteritidis*: білірубін – $(16,43 \pm 0,66)$ мкмоль/л, АлАТ – $(29,31 \pm 2,69)$ Од/л, АсАТ – $(26,47 \pm 1,20)$ Од/л; *S. typhimurium*: білірубін – $(17,68 \pm 1,12)$ мкмоль/л, АлАТ – $(33,56 \pm 1,94)$ Од/л, АсАТ – $(22,86 \pm 1,59)$ Од/л).

При дослідженні мікробіоценозу кишечника в гострому періоді було виявлено, що в усіх групах хворих кількість біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички була на два-три lg КУО/г меншою, ніж у здорових осіб, при збільшеному на три-шість lg КУО/г рівнів інших представників УПМ, гемолізуючої кишкової палички та грибів роду *Candida*. Достовірної різниці між групами не виявлено (табл. 3.6)

Було виявлено, що гемолізуючі мікроорганізми, умовнопатогенні мікроорганізми і гриби роду *Candida* частіше виявлялися у групі, де етіологічним фактором захворювання була *S. enteritidis* (40,71 %, 46,43 %, 46,43 %; *S. typhimurium* – 20,41 %, 30,61 %, 26,53 % відповідно) (табл. 3.6) ($p < 0,05$).

Таблиця 3.6 - Зміни мікробіоценозу кишечника у хворих на сальмонельоз залежно від статі та етіології при госпіталізації

Група		Мікроорганізми (lg КУО/г)/ % хворих					
		біфідобактерії	лактобацили	загальна кількість <i>E. coli</i>	гемолізуюча <i>E. coli</i>	інші УПМ	гриби роду <i>Candida</i>
здорові (n=44)		7,90±0,07/ 100	7,75±0,10/ 100	7,51±0,12/ 100	0,00±0,00	0,51±0,35/ 20,0	0,35±0,24/ 10,0
хворі, гострий період	всі хворі (n=189)	5,56±0,10/ 100 а	5,55±0,10/ 100 а	5,74±0,09/ 100 а	1,91±0,11/ 35,45 а	4,31±0,13/ 42,33 а	2,63±0,09/ 41,27 а
	чоловіки (n=123)	5,51±0,14 / 100 а	5,54±0,13/ 100 а	5,69±0,11/ 100 а	2,07±0,14/ 34,96 а	4,47±0,17/ 39,84 а	2,56±0,12/ 40,65 а
	жінки (n=66)	5,65±0,14/ 100 а	5,56±0,17/ 100 а	5,81±0,15/ 100 а	1,73±0,13/ 36,36 а	4,06±0,21/ 46,97 а	2,75±0,14/ 42,42 а
	<i>S. enteritidis</i> (n=140)	5,55±0,11/ 100 а	5,47±0,12/ 100 а	5,65±0,09/ 100 а	1,88±0,11/ 40,71 а	4,37±0,14/ 46,43 а	2,68±0,10/ 46,43 а
	<i>S. typhimurium</i> (n=49)	5,58±0,27/ 100 а	5,88±0,23/ 100 а	6,08±0,25/ 100 а	2,10±0,38/ 20,41 а	4,07±0,34/ 30,61 а	2,38±0,24/ 26,53 а
Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): а – щодо здорових осіб; б достовірна різниця між чоловіками та жінками; в – достовірна різниця між <i>S. enteritidis</i> та <i>S. typhimurium</i>							

Резюме

Обстежено 189 пацієнтів із сальмонельозом, середній вік яких склав $(43,23 \pm 1,22)$ року. Серед обстежених хворих переважали чоловіки ($p < 0,01$).

Було поділено пацієнтів на чотири групи залежно від: гендерної приналежності – чоловіки (123) та жінки (66); етіологічного чинника - *S. enteritidis* (140), *S. typhimurium* (49).

Підвищення кількості госпіталізації хворих на сальмонельоз, не залежало від статі та етіології, відбувалося у теплу пору року, зокрема у липні і серпні місяцях ($p < 0,01$). Госпіталізація усіх пацієнтів відбувалася на другу - третю добу незалежно від статі та етіології ($p > 0,05$). В усіх хворих переважає гастроентеритний та гастроентероколітний варіанти ($p < 0,01$). У більшості випадків хворі на сальмонельоз пов'язували своє захворювання з декількома ймовірними факторами передавання. Найбільш поширені – це яйця птиці, молокопродукти, овочі та м'ясо, рибопродукти ($p < 0,05$).

При госпіталізації практично у всіх хворих були скарги на: слабкість, підвищення температури тіла та діарею. На другому місці серед скарг переважали нудота та блювання ($p < 0,01$). Частота випорожнень коливалась у межах $(9,10 \pm 0,43)$ раз на добу, блювання - $(2,30 \pm 0,20)$ раз на добу. На біль у різних ділянках живота скаржились усі хворі. Він виникав у декількох ділянках одночасно: найчастіше у мезогастральній та у епігастральній ділянках. Головний біль анамнестично відмічали половина пацієнтів з сальмонельозом, запаморочення - третина. На домішки слизу у калі вказувало більше половини хворих, кров у калі виявляли у 1,66 раз рідше ($p < 0,01$).

Найпоширенішим симптомом при об'єктивному огляді були зневоднення та біль у животі при пальпації ($p < 0,01$). У всіх хворих відмічалось підвищення температури тіла. В першу добу захворювання на догоспітальному етапі підвищення температури тіла було виразнішим, ніж при надходженні до стаціонару ($p < 0,01$). У значної кількості хворих біль при пальпації локалізувався у декількох ділянках одночасно, але найчастіше у мезогастрії та у епігастрії. Дещо рідше він виявлявся у правій здухвинній ділянці ($p < 0,01$). Найрідше біль

локалізувався у гіпогастрії та лівій здухвинній ділянці ($p < 0,01$). У значної частини обстежених виявляли урчання кишечника при пальпації. Спазм сигмоподібної кишки спостерігався найрідше і у незначної кількості пацієнтів ($p < 0,05$). Збільшення розмірів печінки відбувалося у кожного другого-третього хворого, у середньому на $(1,85 \pm 0,08)$ см. Діарею виявляли у всіх хворих до $(9,10 \pm 0,43)$ раз на добу.

При аналізуванні змін у загальному аналізі крові хворих нами встановлено однакові відхилення незалежно від етіології та статі: згущення крові та незначне підвищення вмісту лейкоцитів, тромбоцитів. Значні зрушення в лейкоцитарній формулі: збільшення паличкоядерних нейтрофілів; зменшення кількості еозинофілів, моноцитів, лімфоцитів; прискорення ШОЕ ($p < 0,05-0,001$).

При госпіталізації встановлено зміни інтегративних показників ендогенної інтоксикації порівняно з здоровими особами: збільшення ЛП, ІЗЛК, ГПІ, ПІ, РВН, ІСНМ, ІЛ ШОЕ, ЯІ; зниження - ІЛГ, Ілімф, ІСЕЛ, ІА. Не відбувалося достовірних змін ІР і ІСЛМ, хоча спостерігалася тенденція до їх зниження при сальмонельозі викликаному *S. typhimurium*.

Пацієнти, у яких етіологічним чинником була *S. enteritidis*, були старшого віку ($p < 0,05$). *S. enteritidis* частіше викликала захворювання у жінок ($p < 0,01$). При сальмонельозі спричиненому *S. enteritidis* частіше виступали фактором передавання – овочі порівняно з *S. typhimurium* ($p < 0,05$). При об'єктивному обстеженні біль у правій здухвинній ділянці зустрічався частіше при *S. enteritidis* ($p < 0,05$). У пацієнтів з *S. enteritidis* кількість паличкоядерних нейтрофілів була вища ($p < 0,05$).

Пацієнтів чоловічої статі, де етіологічним чинником була *S. typhimurium*, було більше порівняно з *S. enteritidis* ($p < 0,01$). При сальмонельозі спричиненому *S. typhimurium* гастроентероколітний і гастроентеритний варіанти реєструвались з однаковою частотою ($p < 0,01$). При сальмонельозі викликаному *S. typhimurium* частіше, ніж при *S. enteritidis*, факторами передавання були – яйця, рибопродукти ($p < 0,05$). При сальмонельозі спричиненому *S. typhimurium* пацієнти частіше скаржилися на біль у мезогастрії ($p < 0,05$). У них частіше визначався больовий

синдром у мезогастральній і гіпогастральній ділянках ($p < 0,05$). Також спостерігалось збільшення показника гемоглобіну порівняно з особами у яких захворювання спричинено *S. enteritidis* ($p < 0,05$).

Як ймовірний фактор передавання жінки частіше відмічали овочі, м'ясо, рибопродукти, споживання тортів і тістечок та контактний шлях передавання ($p < 0,01$), а чоловіки - яйця птиці, молокопродукти, страви з додаванням майонезу ($p < 0,05$). Виявлено превалювання наступних скарг у жінок – на нудоту, біль у епігастральній і лівій здухвинній ділянках ($p < 0,05$), головний біль, домішки слизу у калі ($p < 0,05$). У чоловіків частіше були скарги на біль у гіпогастрії ($p < 0,05$). У них частіше і виразніше виявляли збільшення розмірів печінки, біль у гіпогастральній ділянці і спазм сигмоподібної кишки ($p < 0,05$). У них більшим був показник гематокриту, гемоглобіну та кількість паличкоядерних нейтрофілів порівняно з жінками ($p < 0,05$).

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Chemych O. M., Chemych M. D., Moroz L. V. Gender and etiological features of modern salmonellosis. Journal of Education, Health and Sport. 2016. 6 (10). P. 455-470.

2. Чемич О. М. Клініко-епідеміологічні, лабораторні та мікробіотичні аспекти сучасних сальмонельозів. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2015. № 3(2). С. 299-308

3. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні та етіологічні особливості сучасного сальмонельозу. Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (м. Тернопіль, жовтень 2014 р.). Тернопіль, 2014. С. 199-201.

4. Мікробіотичні аспекти сальмонельозу, спричиненого *S. enteritidis* і *S. typhimurium* / Чемич О. М., Чемич М. Д., Полов'ян К. С., Белей Л. В., Холодило О. В. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини (м. Суми, 4-5 червня 2014 р.). Суми, 2014. С. 126-128.

РОЗДІЛ 4

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ДІАГНОСТИКИ І ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ

4.1 Кореляційні зв'язки між інтегративними індексами ендогенної інтоксикації і клінічною симптоматикою в гострому періоді

Для оцінки залежності синдрому ендогенної інтоксикації клінічно і лабораторно ми визначили зв'язки між показниками ендогенної інтоксикації та клінічною симптоматикою. Наявні внутрішньосистемні прямі кореляційні зв'язки між тривалістю діареї, тривалістю гарячки та показниками ендогенної інтоксикації: ЛШ, ІЗЛК, ГШ, Ш, РВН ($p < 0,001$). Виразність гарячки також корелює з показниками інтоксикації, виявлено прямі зв'язки між симптомом та індексами ($p < 0,001$), окрім ІЗЛК ($p > 0,05$) (табл. 4.1).

Індекси ЛШ, ІЗЛК, ГШ, Ш, РВН між собою мають кореляційні зв'язки ($r =$ від $+0,30$ до $+0,96$, $p < 0,05$).

Таблиця 4.1 - Кореляційні зв'язки між інтегративними показниками ендогенної інтоксикації та клінічною симптоматикою

Симптом	Показник інтоксикації, кореляція				
	ЛШ	ІЗЛК	ГШ	Ш	РВН
тривалість діареї	+0,71 ($p < 0,001$)	+0,71 ($p < 0,001$)	+0,84 ($p < 0,001$)	+0,85 ($p < 0,001$)	+0,65 ($p < 0,001$)
тривалість гарячки	+0,88 ($p < 0,001$)	+0,76 ($p < 0,001$)	+0,89 ($p < 0,001$)	+0,82 ($p < 0,001$)	+0,78 ($p < 0,001$)
висота гарячки	+0,43 ($p < 0,01$)	+0,35 ($p < 0,05$)	+0,53 ($p < 0,001$)	+0,55 ($p < 0,001$)	+0,27 ($p > 0,05$)

Встановлено кореляційний зв'язок між індексами запалення ІЛГ та ІЛ ШОЕ ($r = +0,81$, $p < 0,001$). При наявності запальної реакції ІЛГ знижується, а ІЛ ШОЕ підвищується.

Кореляційний зв'язок виявлено між ІЛГ, ІЛ ШОЕ та тривалістю болю у животі при пальпації ($p < 0,05$). Встановлено кореляційний зв'язок між спазмом сигми та ІК ($p < 0,01$). Зв'язок наявності домішок слизу з ІК ($p < 0,05$), з індексами ІЛГ ІЛ ШОЕ кореляційного зв'язку не було ($p > 0,05$). Кореляційного зв'язку між індексами та наявністю домішок крові у калі не було ($p > 0,05$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 - Кореляційні зв'язки між індексами запалення та клінічною симптоматикою

Симптом	Показник індексу запалення, кореляція		
	ІК	ІЛГ	ІЛ ШОЕ
біль у животі, тривалість	-0,50 ($p > 0,05$)	+0,38 ($p < 0,05$)	+0,51 ($p < 0,01$)
спазм сигми	+0,53 ($p < 0,01$)	-0,78 ($p > 0,05$)	-0,66 ($p > 0,05$)
домішки слизу у калі	+0,48 ($p < 0,05$)	-0,62 ($p > 0,05$)	-0,61 ($p > 0,05$)
домішки крові у калі	+0,28 ($p > 0,05$)	-0,48 ($p > 0,05$)	-0,49 ($p > 0,05$)

Також є кореляційний зв'язок між тривалістю болю у животі при пальпації та спазмом сигми ($r = +0,85$, $p < 0,001$); зв'язок між наявністю болю та домішками слизу ($r = +0,56$, $p < 0,01$), домішками крові ($r = +0,59$, $p < 0,01$). Кореляційні зв'язки між спазмом сигми та домішками слизу ($r = +0,78$, $p < 0,001$), крові ($r = +0,82$, $p < 0,001$).

4.2 Кореляційні зв'язки між інтегративними індексами інтоксикації, неспецифічної реактивності та мікробіоценозом кишечника в гострому періоді

Рівень біфідобактерій мав прямий кореляційний зв'язок з ІЛГ та Ілімф ($r = +0,41$, $r = +0,43$, $p < 0,05$), і зворотній з ІЛ ШОЕ ($r = -0,42$, $p < 0,05$). Рівень лактобактерій мав прямий кореляційний зв'язок з Ілімф ($r = +0,42$, $p < 0,05$) ІА ($r = +0,69$, $p < 0,001$). Тобто при зниженні біфідобактерій та лактобактерій знижувався рівень лімфоцитів і відповідно активність клітинного імунітету, підвищувався рівень інтоксикації. Це підтверджує стимулюючий вплив на імунореактивну систему та дезінтоксикаційні і протизапальні властивості мукозної флори кишечника.

У свою чергу рівень гемолізуючих мікроорганізмів мав прямий кореляційний зв'язок з ПІ, ($r = +0,84$, $p < 0,001$) ІСНМ ($r = +0,52$, $p < 0,01$), ГПІ ($r = +0,63$, $p < 0,01$), ЛПІ ($r = +0,59$, $p < 0,01$), РВН ($r = +0,55$, $p < 0,01$), ІЗЛК ($r = +0,45$, $p < 0,05$).

УПМ мали прямий кореляційний зв'язок з ЛПІ ($r = +0,44$, $p < 0,05$), ІЗЛК ($r = +0,41$, $p < 0,05$), ГПІ ($r = +0,46$, $p < 0,05$), ПІ ($r = +0,56$, $p < 0,01$). Гриби роду *Candida* з ЛПІ ($r = +0,47$, $p < 0,05$), РВН ($r = +0,44$, $p < 0,05$), ІЗЛК ($r = +0,43$, $p < 0,05$) ІК ($r = +0,41$, $p < 0,05$), ГПІ ($r = +0,44$, $p < 0,05$), ПІ ($r = +0,43$, $p < 0,05$).

Гемолізуючі мікроорганізми, УПМ та гриби роду *Candida* мають стимулюючий вплив на розвиток ендогенної інтоксикації, запальних реакцій і сесибілізуючий вплив. Впливають на зміни у формулі крові, зокрема зростає рівень незрілих форм нейтрофілів (паличкоядерні), знижується кількість еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів та підвищується ШОЕ, що говорить про наявність запальної реакції, дефіцит клітинного захисту.

4.3 Кореляційні зв'язки мікробіоценозу кишечника в гострому періоді

Аналізуючи мікробіоценотичні зміни було виявлено прямі кореляційні зв'язки між біфідобактеріями і лактобактеріями ($r = +0,56$, $p < 0,05$). І негативні зв'язки між біфідобактеріями і гемолізуючими мікроорганізмами ($r = -0,27$, $p < 0,05$), УПМ ($r = -0,26$, $p < 0,05$) та грибами роду *Candida* ($r = -0,24$, $p < 0,05$). Також негативний кореляційний зв'язок між лактобактеріями та гемолізуючими мікроорганізмами ($r = -0,28$, $p < 0,05$). Це говорить про підтримуючий вплив біфідо- і лактобактерій, при зниженні рівня яких активізується просвітня мікрофлора, що підсилює патологічний запальний процес у кишечнику та синдром ендогенної інтоксикації.

4.4 Математичне моделювання ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу

Для точного встановлення діагнозу ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу, на нашу думку, крім клінічної симптоматики (виразність і тривалість діареї та температурної реакції) можна використати інтегративні показники ендогенної інтоксикації, визначення яких не потребує додаткових матеріальних затрат, окрім проведення загальноприйнятих досліджень – клінічного аналізу крові.

Але нам необхідно з'ясувати, які індекси найбільш об'єктивно відображають ступінь тяжкості хвороби. З цією метою було застосовано критерій конкордації: розглянуто 13 найбільш поширених варіантів визначення послідовності важливості індексів, досліджених у історіях хвороб, для оцінки гіпотез різних рівнів значимості чотирьох індексів: індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛК), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), показник інтоксикації (ПІ). Для аналізу кожному індексу надавався свій ранговий номер. Індекс, якому за гіпотезою призначається найвища оцінка, надається ранг 4, найнижча – 1. Якщо декілька індексів

отримують однакову оцінку, тобто вони є рівнозначними, то їм надається однаковий ранг. У нашому дослідженні таких варіантів чимало, оскільки індекси визначаються за результатами клінічного аналізу крові і мають залежність між собою. На підставі цих даних складається зведена матриця рангів (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 - Зведена матриця рангів індексів ендогенної інтоксикації

Індекс	Гіпотеза, ранг												
	Н1	Н2	Н3	Н4	Н5	Н6	Н7	Н8	Н9	Н10	Н11	Н12	Н13
Ш	4	4	4	2	4	4	4	4	3	1	1	2	4
ГШ	3	4	3	2	3	4	4	4	3	2	2	4	2
ЛШ	2	2	1	4	2	2	2	1	4	3	4	4	4
ІЗЛК	1	2	2	3	2	3	1	2	4	4	4	2	2

Оскільки у матриці є пов'язані ранги (однакові рангові номери), то необхідно виконати їх переформування. Переформування рангів виконується за умови збереження співвідношень між рангами. Далі створюється нова матриця рангів (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 - Переформування рангів індексів ендогенної інтоксикації

Індекс	Гіпотеза, ранг													S	Δ	Δ ²
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13			
III (x ₁)	4	3,5	4	1,5	4	2,5	3,5	3,5	1,5	1	1	1,5	3,5	35	2,5	6,25
ГIII (x ₂)	3	3,5	3	1,5	3	2,5	3,5	3,5	1,5	2	2	3,5	1,5	34	1,5	2,25
ЛIII (x ₃)	2	1,5	1	4	1,5	2	2	1	3,5	3	3,5	1,5	3,5	32	-0,5	0,25
ІЗЛК (x ₄)	1	1,5	2	3	1,5	3	1	2	3,5	4	3,5	3,5	1,5	29	-3,5	12,25
Σ	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	130		

Примітка. $\Delta = \sum_{i=1}^m x_{ij} - \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{i=1}^m x_{ij}}{n}$, S – сума рангів, n = 4, m = 13.

Перевірка правильності складання матриці базується на обчисленні контрольної суми:

$$\sum_{j=1}^n x_{ij} = \frac{(1+n) \cdot n}{2} = \frac{(1+4) \cdot 4}{2} = 10$$

Суми за стовпцями матриці рівні між собою і контрольною сумою, отже матриця складена вірно.

У дослідженні індекси за значимістю розподілилися наступним чином (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 - Розташування факторів за значимістю

Індекс	x_4	x_3	x_2	x_1
S	29	32	34	35

Для наочності отриманих результатів оцінок індексів побудовано полігон і гістограму розподілу сум рангів за ступенями їх значимості при визначенні діагнозу (рис. 4.1).

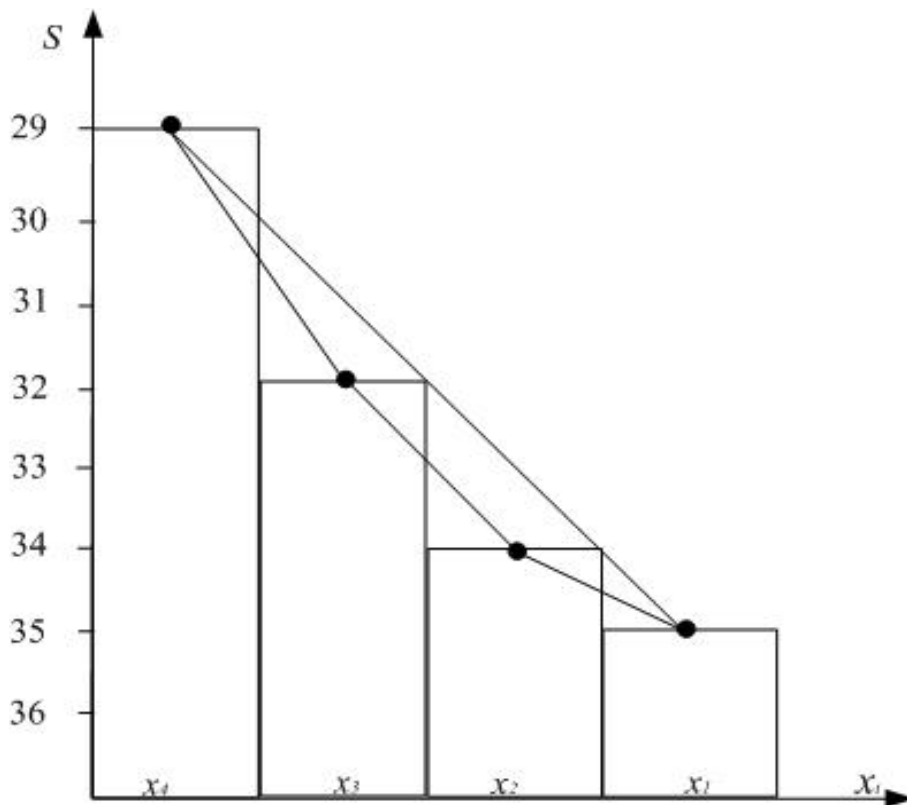


Рисунок 4.1 - Полігон і гістограма розподілу сум рангів

Проведемо класифікацію індексів за сумою рангів.

Гістограма показує, що найбільш значимими є індекси ІЗЛК і ЛПі далі знаходяться ГПі і ПП.

Скористаємося коефіцієнтом конкордації для випадку, коли є пов'язані ранги (однакові значення рангів в оцінках однієї гіпотези).

$$W = \frac{S}{\frac{1}{12}m^2(n^3 - n) - m \sum_{i=1}^m T_i}, T_i = \frac{1}{12} \sum_{l=1}^{L_i} (t_l^3 - t_l),$$

де T_i - число зв'язок (видів повторюваних елементів) в оцінках i -ї гіпотези, t_l - кількість елементів в l -й зв'язці для i -ї гіпотези (кількість повторюваних елементів).

За доведеним вище $S = 130$, $n = 4$, $m = 13$.

$$T_4 = T_5 = T_6 = T_7 = T_8 = T_{11} = \frac{1}{12}(2^3 - 2) = 0,5;$$

$$T_2 = T_9 = T_{12} = T_{13} = \frac{1}{12}(4^3 - 4) = 5;$$

$$\sum_{i=1}^m T_i = 6 \cdot 0,5 + 4 \cdot 5 = 23.$$

$$\text{Тоді } W = \frac{130}{\frac{1}{12}13^2(4^3 - 4) - 13 \cdot 23} = \frac{130}{845 - 299} = \frac{130}{546} = 0,24 < 0,5.$$

Це свідчить про незначний зв'язок ступеня узгодженості між гіпотезами. На незначний зв'язок указує також і полігон розподілу сум рангів зображений на рисунку 4.1.

Здійснимо оцінку значимості коефіцієнта конкордації. З цією метою обчислимо критерій узгодженості Пірсона

$$\chi^2 = \frac{S_1}{\frac{1}{12}mn(n+1) - \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^m T_i}$$

$$\chi^2 = \frac{130}{\frac{1}{12}20 \cdot 13 - \frac{1}{3}23} = 9,29.$$

Обчислений коефіцієнт порівняємо з табличним значенням для числа ступенів свободи $k = n-1 = 4-1 = 3$ і при заданому рівні значимості $\alpha = 0,05$. Оскільки розрахунковий коефіцієнт 9,29 більше табличного 7,8, то $W = 0,24$ - величина не випадкова, а тому отримані результати з оцінки якісних індексів за ступенем їх значимості для встановлення діагнозу мають сенс і можуть використовуватися у подальших дослідженнях.

Було поставлено завдання з'ясувати, які індекси найбільш достовірно впливають на встановлення діагнозу.

У результаті проведеного дослідження на основі експертних оцінок з'ясувалося, що найважливішими якісними властивостями є: ІЗЛК і ЛШ.

На основі отриманої суми рангів (табл. 4.4) можна обчислити показники вагомості розглянутих індексів з тим, щоб їх можна було враховувати для оцінки ступеня тяжкості хвороби. Для цього проведемо наступні обчислення. Спочатку по кожному параметру обчислимо величини, обернені до сум рангів, тобто

$$x_1 = \frac{1}{35} = 0,028; x_2 = \frac{1}{34} = 0,029; x_3 = \frac{1}{32} = 0,031; x_4 = \frac{1}{29} = 0,034.$$

Це виконується для того, щоб звести до відповідності зміст сум рангів коефіцієнтам вагомості. Розташуємо отримані числа у низхідному порядку, складемо їх, зважимо кожне число отриманої суми, яку приймемо рівною одиниці і результати внесемо до таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 - Коефіцієнти вагомості індексів ендогенної інтоксикації

Індекс	Величини обернені до S_1	Коефіцієнти вагомості параметрів
Ш (x_1)	0,028	0,23
ГШ (x_2)	0,029	0,24
ЛШ (x_3)	0,031	0,25
ІЗЛК (x_4)	0,034	0,28

Отримані результати свідчать, що найбільш вагомими є індекси ІЗЛК і ЛП. Слід відмітити, що вага кожного індексу незначно відрізняється від інших, тому кожен з них має майже однакову значимість для встановлення ступеня тяжкості.

Таким чином, виходячи з вище викладеного для зручного і точного визначення ступеня тяжкості сальмонельозу запропоновано новий підхід, який характеризується простотою використання, високою економічною ефективністю, що зменшує час на реалізацію розрахунків та обчислень. Засіб, що описується базується на поясненні креслення гріddlера (рис. 4.2).

На вертикальній шкалі ліворуч зображується кількість випорожнень хворого за добу, на вертикальній шкалі праворуч – температура тіла, по горизонтальній шкалі знизу – показник індекс ІЗЛК, а по горизонтальній шкалі зверху – індекс ЛП (рис. 4.2).

Для встановлення ступеня тяжкості сальмонельозу за гріddlером необхідно вибрати значення, яке відповідає кількості випорожнень хворого, його температуру тіла і значення індексу ІЗЛК або ЛП і за кольором гріddlера обрати стан хворого: легкий, середній чи тяжкий ступінь тяжкості сальмонельозу. Відповідно до діагнозу обрати схему його лікування (рис. 4.2).

Для прикладу визначимо ступінь тяжкості сальмонельозу, узявши данні з історії хвороби. Хвора жінка, 27 років, під час госпіталізації до лікарні мала температуру тіла 37.9°C , що відмічаємо праворуч на вертикальній шкалі, 7 випорожнень, відмічаємо на лівій вертикальній шкалі, Індекс ЛП дорівнює 5,61 а ІЗЛК – 4,56. Ці показники потрапляють у жовтий квадрат. Під кресленням указано, що жовтий колір відповідає середньому ступеню тяжкості сальмонельозу.

На гріddlері вказані усі можливі комбінації індексів інтоксикації, випорожнень та температури тіла. У середній частині креслення залежність між факторами лінійна, що з математичної точки зору може характеризуватися лише лінійною кореляцією і свідчити про однакову значимість усіх факторів. Визначення діагнозу у цьому разі однозначне.

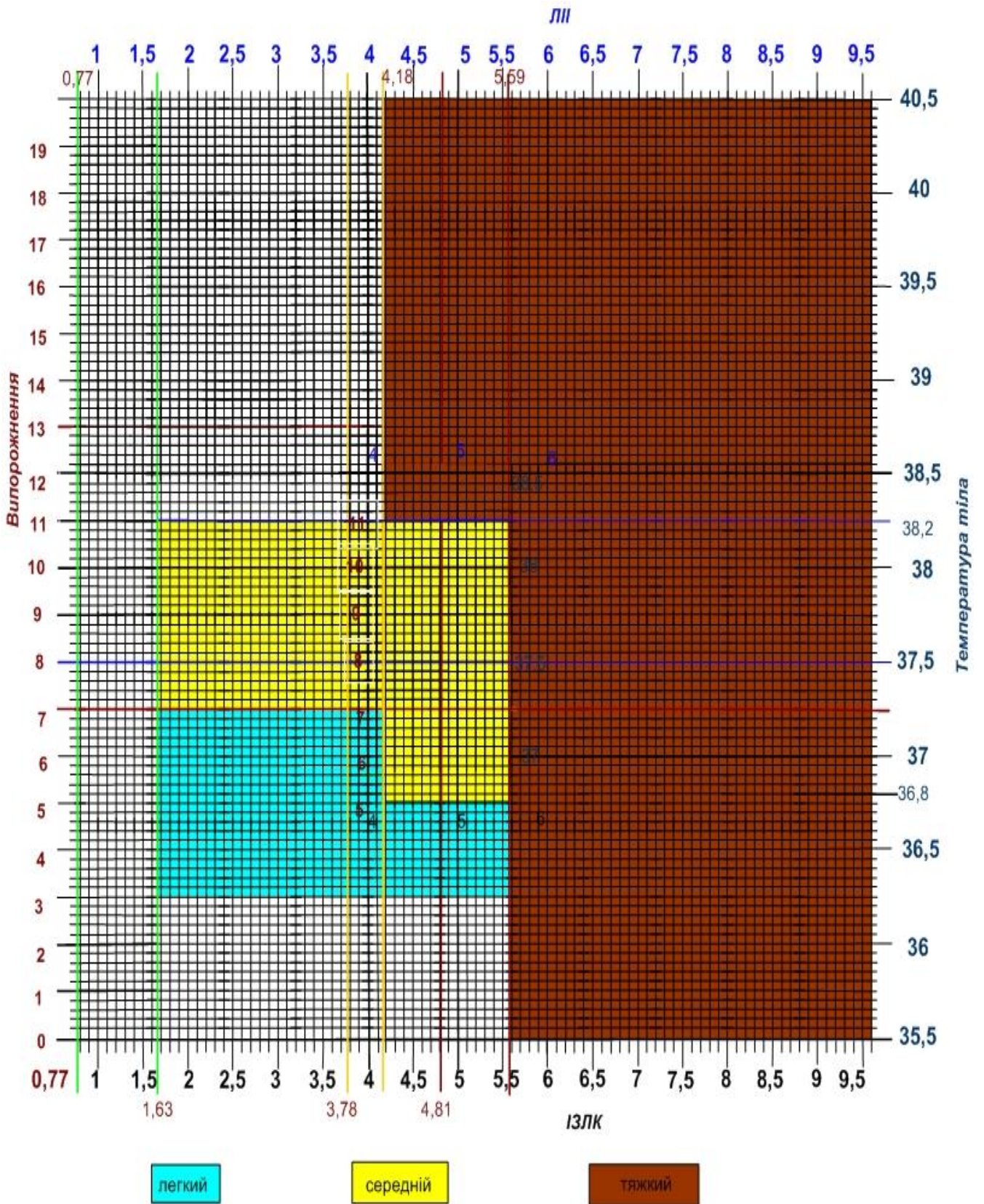


Рисунок 4.2 - Креслення ґрідлера для визначення ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу

Що стосується випадків, коли температура тіла, випорожнення і індекси інтоксикації не залежать ні прямо-, ні оберненопропорційно, тобто кореляція буде повністю відсутня. Для встановлення зв'язку між цими факторами і виявлення найбільш значимих з них необхідно використати критерій знаків, оскільки маємо двопараметричну вибірку.

Для аналізу такої досить складної ситуації було опрацьовано 15 медичних карт стаціонарного хворого за різні роки з вказаними параметрами, оскільки така ситуація спостерігається не часто. Діагноз, встановлений у медичній карті стаціонарного хворого, є гіпотезою. У таблиці 4.7 зазначається, якому фактору надається перевага для встановлення діагнозу.

Розглядається серія з 15 випробувань, які ранжуються у дві вибірки: температура тіла ($t^{\circ}C$) і випорожнення – x_i , а також індекси інтоксикації – y_i .

Гіпотеза H_0 – температура тіла першочергово не впливає на встановлення діагнозу.

Гіпотеза H_1 – найбільший вплив температури тіла на встановлення діагнозу.

Таблиця 4.7 - Оцінка факторів

Показ- ник	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15
$t^{\circ}C$	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+
індекс	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-

Знаходимо кількість успіхів (додатних різниць). Отримуємо $n=15$, $k=10$.

За критерієм знаків на основі біноміального розподілу з ймовірністю $p=0,5$ (саме це значення закладене у нульову гіпотезу) отримуємо:

$$W(n, k) = \frac{1}{2^n} \sum_{i=1}^k C_n^i,$$

$$W(15, 10) = 1 - W(15, 5) = 1 - \frac{1}{2^{15}} \sum_{i=1}^5 C_{15}^i = 1 - \frac{4944}{32768} = 0,85 < 0,95.$$

Для встановлення діагнозу приймається нульова гіпотеза, оскільки вона не суперечить експериментальним даним з рівнем довіри 95 %. Не зважаючи на

перевагу, яку віддавали температурі тіла і випорожненням у встановленні діагнозу, цього виявилось не достатньо для того, щоб довести справедливість діагнозу.

Отже на основі експериментальних даних надання переваги температурі тіла і випорожненням для встановлення діагнозу можна вважати необґрунтованим.

Подальший аналіз перебігу хвороби довів, що індекси більш точно визначили ступінь тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу у більшості випадків. Це засвідчують данні, наведенні у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8 - Вага факторів

Показник	Кількість правильних діагнозів	Вага факторів
<i>t</i> °C, випорожнення	4	0,27
індекси	11	0,73

Таким чином, побудова математичної моделі ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу, дозволяє запропонувати об'єктивний спосіб визначення ступеня тяжкості захворювання. Визначення ступеню тяжкості сальмонельозу здійснюється швидко і без економічних затрат, при цьому додатково враховуються об'єктивні показники (ЛП, ІЗЛК). Математична модель і розроблений на її основі спосіб визначення ступеню тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу можуть бути використані на різних етапах надання медичної допомоги хворим.

Резюме

Для швидкої об'єктивної оцінки ступеня тяжкості гастроінтестинальних форм сальмонельозу слід використовувати запропоновані високоінформативні діагностичні критерії (кількість випорожнень хворого за добу, температура тіла, показники ЛП і ІЗЛК). Відповідний показник слід розраховувати в автоматичному

режимі за допомогою створеного мобільного додатку для операційної системи Android «Ступінь тяжкості сальмонельозу».

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного android-додатку/ Чемич О. М., Мороз Л. В., Берест О. Б., Яровий О. Д., Давиденко В. В., Чемич М. Д. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2016. № 4 (4). С. 572-582.

2. Чемич О. М. Клініко-епідеміологічні, лабораторні та мікробіотичні аспекти сучасних сальмонельозів. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2015. № 3(2). С. 299-308.

3. Чемич О. М., Чемич М. Д., Мороз Л. В. Вплив ендогенної інтоксикації у гострому періоді сальмонельозу на стан імунологічної реактивності хворих. Коморбідні стани - міждисциплінарна проблема: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Харків, 19 травня 2017 р.). Харків, 2017. С. 146-148.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ФОРМИ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ

5.1 Загальна характеристика досліджуваних груп хворих на сальмонельоз у гострий період

У залежності від призначення лікувальних засобів усі обстежені були розподілені простим випадковим методом на чотири групи. Перша група CI (52 пацієнта) – одержували базисну терапію і антибактеріальні препарати. Друга група CII (29 осіб) – отримували базисну терапію без антибактеріального препарату з додаванням досліджуваного комбінованого пробіотика (живі ліофілізовані *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$; спори *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*) $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$). Третя група CIII (83 хворих) - отримували базисну терапію та досліджуваний комбінований пробіотик. Четверта група CIV (25 обстежених) - базисна терапія та інші пробіотики з них: 15 пацієнтів - ліофілізовані бактерії $2,5 \times 10^9$ КУО (*Lactobacillus bulgaricus* - $0,5 \times 10^9$ КУО, *Streptococcus thermophilus* - $0,8 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus acidophilus* - $0,8 \times 10^9$ КУО, *Bifidobacterium ssp.* (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*) - $0,4 \times 10^9$ КУО)); 10 осіб - капсулу, що містить: фолієву кислоту - 1,5 мг, вітамін B12 - 15 мкг, *Lactic Acid Bacillus* (*Bacillus coagulans* (*Lb.sporogenes*)) 120 мільйонів спор.

У всіх групах переважали чоловіки: CI (чоловіки – 37, жінки – 15; $p < 0,01$), CII (чоловіки – 17, жінки – 12; $p < 0,05$), CIII (чоловіки – 51, жінки – 32; $p < 0,01$), CIV (чоловіки – 18, жінки – 7; $p < 0,01$).

Всі пацієнти були молодого віку: CI ($43 \pm 2,53$) року, CII ($43,8 \pm 3,02$) року, CIII ($43,5 \pm 1,72$) року, CIV ($42,3 \pm 3,72$) року, достовірної різниці між групами не було ($p > 0,01$).

Етіологічним чинником у всіх групах частіше була *S. enteritidis* (CI – 75,0 %, CII – 72,4 %, CIII – 77,1 %, CIV – 64,0 %), *S. typhimurium* виявлялась втричі рідше (CI – 25,0 %, CII – 27,6 %, CIII – 22,9 %, CIV – 36,0 %) ($p < 0,01$).

Госпіталізація хворих всіх груп відбувалася в однаковий термін: CI (2,42±0,18) дня, CII (2,28±0,19) дня, CIII (2,17±0,11) дня, CIV (2,20±0,18) дня, достовірної різниці між групами не було ($p > 0,01$) (рис. 5.1).

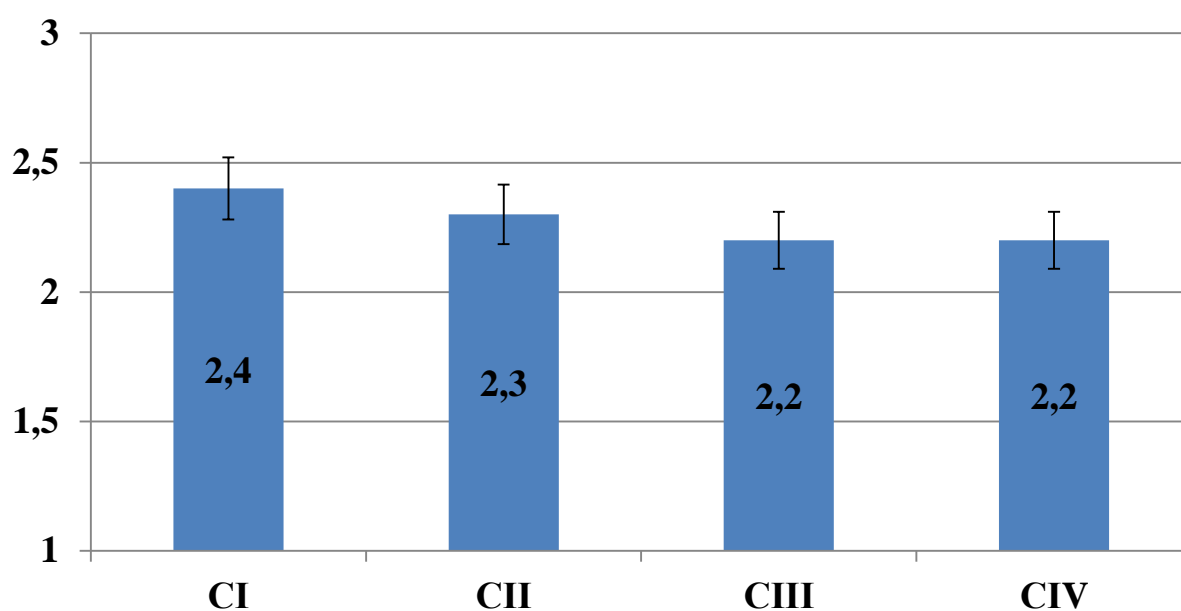


Рисунок 5.1 - Доба госпіталізації у групах хворих на сальмонельоз

У всіх групах максимум госпіталізації припадав на теплу пору року. З початком підйому у квітні місяці і досягав максимуму у липні (групі CIII) – серпні (групи CI, CII, CIV) місяцях ($p < 0,05$). Зменшення кількості госпіталізованих спостерігалось з вересня по березень місяці (табл. 5.1)

Таблиця 5.1 - Госпіталізація у групах хворих на сальмонельоз по місяцях

Місяць	Група CI (n=52)		Група CII, (n=29)		Група CIII, (n=83)		Група CIV, (n=25)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1	1,92 <i>a</i>	0	0,00 <i>a, z</i>	5	6,02 <i>в, д</i>	0	0,00 <i>a, z</i>

Продовження таблиці 5.1								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	5	9,62	1	3,45	4	4,82 <i>a</i>	0	0,00 <i>a, б, в, з</i>
3	3	5,77 <i>a</i>	0	0,00 <i>a</i>	4	4,82 <i>a</i>	1	4,00
4	7	13,46	2	6,90	4	4,82 <i>a</i>	3	12,00
5	4	7,69	4	13,79	9	10,84	0	0,00 <i>a, в, з</i>
6	5	9,62	2	6,90	9	10,84	1	4,00
7	7	13,46	5	17,24	15	18,07 <i>a</i>	3	12,00
8	13	25,00 <i>a</i>	12	41,38 <i>a</i>	11	13,25	14	56,00 <i>a</i>
9	4	7,69	1	3,45	9	10,84	2	8,00
10	1	1,92 <i>a</i>	0	0,00 <i>a</i>	9	10,84 <i>б, в</i>	1	4,00
11	1	1,92 <i>a</i>	1	3,45	2	2,41 <i>a. д</i>	0	0,00 <i>a</i>
12	1	1,92 <i>a</i>	1	3,45	2	2,41	0	0,00 <i>a</i>

Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано критерій χ^2 Пірсона): *a* – всередині групи; *б* - щодо СІ; *в* – щодо СІІ; *з* – щодо СІІІ; *д* – щодо СІV

При госпіталізації у всіх хворих були скарги на: слабкість, підвищення температури тіла та діарею. Дещо рідше зустрічалась нудота та блювання ($p < 0,01$). На біль у різних ділянках живота скаржились усі хворі. Він виникав у декількох ділянках одночасно: найчастіше у мезогастральній та у епігастральній ділянках. Дещо рідше зустрічався – у правій здухвинній ділянці і найрідше у гіпогастрії та лівій здухвинній ділянці ($p < 0,01$). Головний біль анамнестично відмічали половина пацієнтів з сальмонельозом, запаморочення третина. На домішки слизу у калі вказувало більше половини хворих, кров у калі виявляли у 1,66 раза рідше ($p < 0,01$). Достовірно статистичної різниці у скаргах між групами не було ($p > 0,01$) (табл.5.2).

Таблиця 5.2 - Скарги різних груп хворих на сальмонельоз при госпіталізації

Симптом	Група							
	CI (n=52)		CII (n=29)		CIII (n=83)		CIV (n=25)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
нудота	41	78,85	25	86,21	63	75,90	20	80,00
блювання	38	73,08	18	62,07	51	61,45	18	72,00
біль: епігастрій	33	63,46 <i>a</i>	18	62,07 <i>a</i>	51	61,45 <i>a</i>	17	68,00 <i>a</i>
мезогастрій	37	71,15 <i>a</i>	20	68,97 <i>a</i>	55	66,27 <i>a</i>	17	68,00 <i>a</i>
гіпогастрій	22	42,31	10	34,48	29	34,94	8	32,00
права здухвинна	23	44,23	12	41,38	45	54,22	13	52,00
ліва здухвинна	17	32,69	9	31,03	31	37,35	9	36,00
діарея	52	100 <i>a</i>	29	100 <i>a</i>	83	100 <i>a</i>	25	100 <i>a</i>
домішки: слиз	30	57,69	16	55,17	48	57,83	14	56,00
кров	19	36,54 <i>a</i>	8	27,59 <i>a</i>	29	34,94 <i>a</i>	9	36,00 <i>a</i>
головний біль	24	46,15	17	58,62	39	46,99	10	40,00
слабкість	51	98,08 <i>a</i>	28	96,55 <i>a</i>	82	98,80 <i>a</i>	25	100 <i>a</i>
запаморочення	20	38,46	8	27,59	25	30,12	9	36,00
підвищення температури	52	100 <i>a</i>	27	93,10 <i>a</i>	82	98,80 <i>a</i>	25	100 <i>a</i>

Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано критерій χ^2 Пірсона): *a* – всередині групи; *b* - щодо CI; *c* – щодо CII; *d* – щодо CIII; *e* – щодо CIV

На догоспітальному етапі температура була вищою (CI – $(38,57 \pm 0,13)$ °C; CII – $(38,47 \pm 0,14)$ °C; CIII – $(38,52 \pm 0,08)$ °C; CIV – $(38,62 \pm 0,16)$ °C) ніж при госпіталізації (CI – $(37,78 \pm 0,14)$ °C; CII – $(37,74 \pm 0,16)$ °C; CIII – $(37,99 \pm 0,09)$ °C; CIV – $(37,87 \pm 0,24)$ °C) ($p < 0,01$). Але при цьому достовірної статистичної різниці між групами не було ($p > 0,01$) (рис. 5.2).

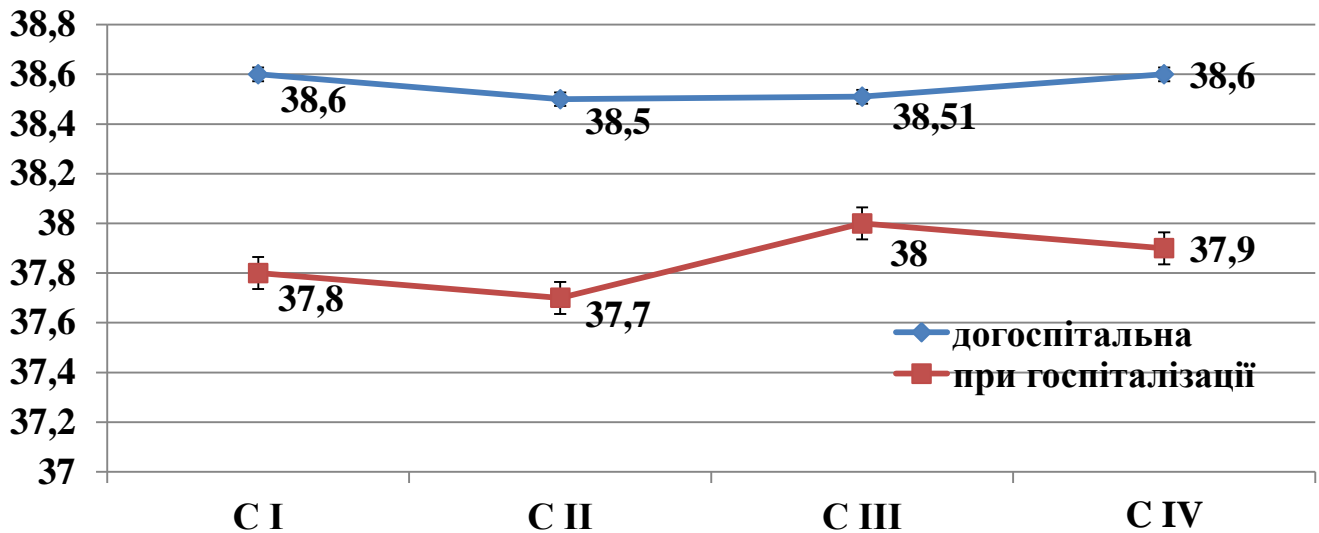


Рисунок 5.2 - Температурна реакція у групах хворих на сальмонельоз

Частота випорожнень коливалась у межах 8-10 разів на добу (С I – $(9,58 \pm 0,87)$; С II – $(7,90 \pm 0,60)$; С III – $(9,00 \pm 0,65)$; С IV – $(9,83 \pm 1,51)$ рази на добу), блювання – 2-3 рази на добу (С I – $(2,16 \pm 0,25)$; С II – $(2,67 \pm 0,70)$; С III – $(2,45 \pm 0,31)$; С IV – $(2,67 \pm 0,52)$ рази на добу). Статистично достовірної різниці між групами не було ($p > 0,01$) (рис. 5.3).

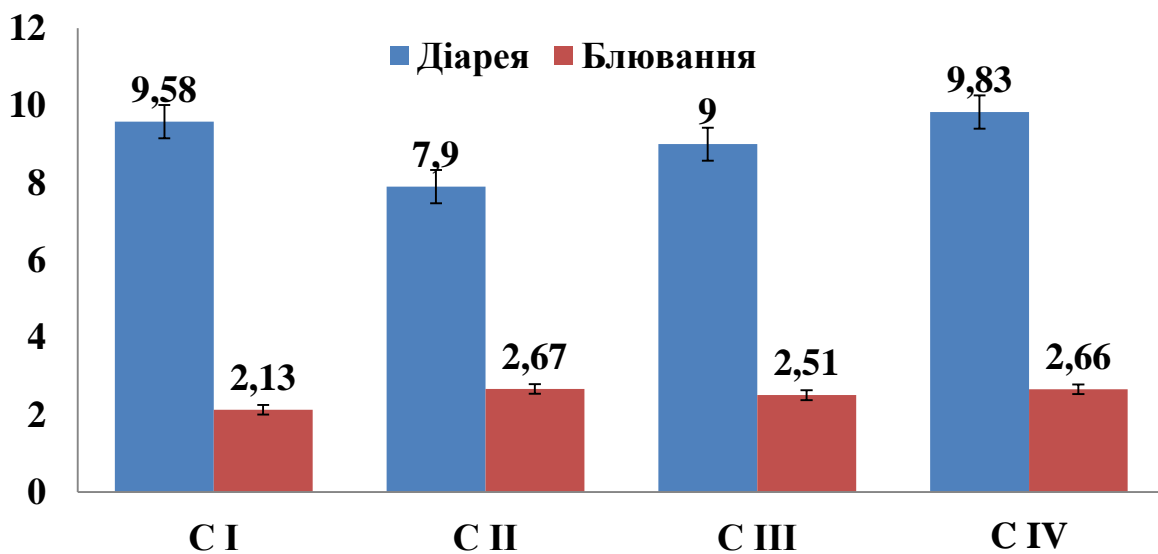


Рисунок 5.3 - Частота діареї та блювання у групах хворих на сальмонельоз (раз на добу)

Об'єктивно у всіх пацієнтів виявлялося зневоднення та біль в животі при пальпації, трохи рідше – урчання ($p < 0,01$). Локалізація болю у декількох ділянках одночасно і найчастіше у епігастрії та мезогастрії ($p < 0,01$), у половини хворих у правій здухвинній ділянці. Найрідше біль локалізувався у гіпогастрії та лівій

здухвинній ділянці ($p < 0,01$). Збільшення печінки виявлялося у 30-40 % хворих. Достовірної різниці при обстеженні між групами не було ($p > 0,01$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 - Частота виявлення симптомів при об'єктивному обстеженні у групах хворих на сальмонельоз при госпіталізації

Симптом	Група							
	CI (n=52)		CII (n=29)		CIII (n=83)		CIV (n=25)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
зневоднення	52	100 <i>a</i>	29	100 <i>a</i>	80	96,39 <i>a</i>	25	100 <i>a</i>
біль при пальпації	52	100 <i>a</i>	28	96,55 <i>a</i>	81	97,59 <i>a</i>	24	96,00 <i>a</i>
локалізація: епігастрій	38	73,08 <i>a</i>	20	68,97 <i>a</i>	60	72,29 <i>a</i>	17	68,00 <i>a</i>
мезогастрій	40	76,92 <i>a</i>	20	68,97 <i>a</i>	63	75,90 <i>a</i>	18	72,00 <i>a</i>
гіпогастрій	19	36,54 <i>a</i>	9	31,03 <i>a</i>	28	33,73 <i>a</i>	9	36,00 <i>a</i>
права здухвинна	29	55,77	17	58,62	53	63,86	16	64,00
ліва здухвинна	19	36,54 <i>a</i>	10	34,48 <i>a</i>	29	34,94 <i>a</i>	7	28,00 <i>a</i>
урчання	41	78,85	20	68,97	58	69,88	19	76,00
збільшення печінки	24	46,15	11	37,93	25	30,12	10	40,00

Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано критерій χ^2 Пірсона): *a* – всередині групи; *b* - щодо CI; *v* – щодо CII; *z* – щодо CIII; *d* – щодо CIV

Збільшення печінки у пацієнтів всіх груп було до 2 см. Різниці між групами немає ($p > 0,01$) (рис. 5.4).

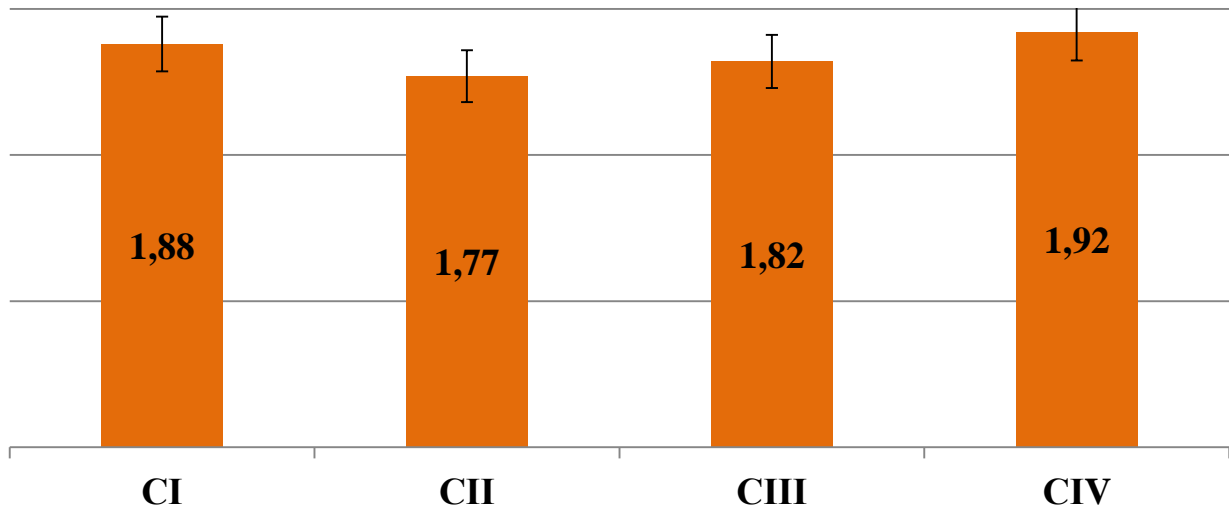


Рисунок 5.4 - Збільшення розмірів печінки у групах хворих на сальмонельоз при госпіталізації, см

5.2 Лабораторна характеристика досліджуваних груп хворих на сальмонельоз у гострий період

При аналізованні клінічного аналізу крові встановлено у всіх хворих, порівняно із здоровими особами згущення крові, зокрема збільшення показника гематокриту і гемоглобіну, кількості еритроцитів ($p < 0,01$). Збільшення загальної кількості лейкоцитів у 1,3-1,4 раза, та тромбоцитів у 1,1-1,2 раза достовірно порівняно з здоровими особами ($p < 0,01$). Зрушення у лейкоцитарній формулі відбувалися за рахунок збільшення незрілих форм – паличкоядерних нейтрофілів (зсув вліво) у 6,5-7 разів ($p < 0,01$), а кількість сегментоядерних нейтрофілів залишалася незмінною ($p > 0,01$). Що говорить нам про адаптивну реакцію на інфекційний процес, збільшення фагоцитарної активності. Відбувалось зменшення кількості еозинофілів, моноцитів, лімфоцитів (у 6,8-10,4; 1,5-2; 1,8-1,9 раза відповідно; $p < 0,01$), це свідчить про слабку активність клітинного імунітету, відповідно зменшення продукування антитіл. Плазматичні клітини зникали ($p < 0,01$). ШОЕ підвищувалося у 3,1 – 3,4 раза ($p < 0,01$), що вказує на наявність запальної реакції. Достовірної різниці між групами не було ($p > 0,01$) (табл. 5.4)

Таблиця 5.4 - Показники загального аналізу крові хворих на сальмонельоз різних груп при госпіталізації ($M \pm m$)

Показник	Група				
	здорові (n=44)	CI (n=52)	СII (n=29)	СIII (n=83)	CIV (n=25)
еритроцити, $1 \times 10^{12}/л$	4,04±0,05	4,83±0,23 <i>a</i>	4,86±0,25 <i>a</i>	4,80±0,22 <i>a</i>	4,84±0,15 <i>a</i>
гематокрит, л/л	0,36±0,020	0,41±0,01 <i>a</i>	0,41±0,01 <i>a</i>	0,42±0,01 <i>a</i>	0,43±0,01 <i>a</i>
гемоглобін, г/л	126,11±2,1 9	134,18±3,30 <i>a</i>	136,55±3,63 <i>a</i>	138,34±1,80 <i>a</i>	137,48±3,18 <i>a</i>
лейкоцити, $1 \times 10^9/л$	5,96±0,20	8,51±0,86 <i>a</i>	7,88±0,50 <i>a</i>	7,96±0,42 <i>a</i>	8,04±0,56 <i>a</i>
паличкоядерні, %	3,36±0,31	22,71±1,34 <i>a</i>	21,79±1,92 <i>a</i>	23,61±1,13 <i>a</i>	21,88±1,61 <i>a</i>
сегментоядерні, %	53,91±1,31	52,32±1,96	56,14±2,03	53,49±1,30	56,00±1,83
еозинофіли, %	2,59±0,29	0,27±0,10 <i>a</i>	0,38±0,10 <i>a</i>	0,34±0,08 <i>a</i>	0,25±0,09 <i>a</i>
моноцити, %	8,45±0,60	5,76±0,89 <i>a</i>	4,41±0,35 <i>a</i>	5,33±0,30 <i>a</i>	4,24±0,37 <i>a</i>
лімфоцити, %	31,59±1,22	17,17±1,02 <i>a</i>	16,28±0,91 <i>a</i>	16,68±0,77 <i>a</i>	16,48±1,13 <i>a</i>
плазматичні, %	0,83±0,17	0,00 <i>a</i>	0,01±0,01 <i>a</i>	0,02±0,02 <i>a</i>	0,00 <i>a</i>
тромбоцити $1 \times 10^9/л$	200,45±5,3 2	226,32±5,7 2 <i>a</i>	229,84±6,1 2 <i>a</i>	231,33±5,4 0 <i>a</i>	233,69±6,3 9 <i>a</i>
ШОЕ, мм/год	4,09±0,44	13,63±0,95 <i>a</i>	13,34±1,32 <i>a</i>	13,77±1,02 <i>a</i>	12,56±1,43 <i>a</i>

Примітка. Достовірна різниця показників хворих на сальмонельоз ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): *a* – щодо здорових осіб; *b* - щодо CI; *c* – щодо СII; *d* – щодо СIII; *e* – щодо CIV

Виходячи з показників клінічного аналізу крові в обстежених різних груп у гострий період хвороби, були розраховані інтегративні гематологічні індекси, проведена їх статистична обробка, здійснена оцінка CEI і неспецифічної реактивності. Також здійснено співставлення отриманих результатів з використанням MS Excel та Android-додатку. Виявлено 100 % співпадіння отриманих результатів. Для початку роботи з додатком необхідно ввести коректні дані, після введення даних необхідно натиснути кнопку «Розрахувати». Далі

відображаються на екрані результати підрахунків. Червоний колір вказує на підвищення розрахованого показника, зелений – на норму; синій – на зниження. Також на екран виводиться використана формула і пояснення отриманих результатів.

Встановлено, що показники ЛП, ІЗЛК, ГП, П, РВН, ІСНМ, ІЛ ШОЕ, ЯІ - підвищувалися; а індекси ІЛГ, Ілімф, ІСЕЛ, ІА – знижувалися. Не відбувалось достовірних змін ІР та ІСЛМ (табл. 4.5).

Таблиця 5.5 - Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності у хворих на сальмонельоз різних груп при госпіталізації (M±m)

Показник, (Од)	Група				
	здорові (n=44)	СІ (n=52)	СІІ (n=29)	СІІІ (n=83)	СІV (n=25)
1	2	3	4	5	6
<i>Індекси інтоксикації</i>					
ЛП	0,70±0,07	4,53±0,35 <i>a</i>	4,93±0,61 <i>a</i>	4,98±0,33 <i>a</i>	4,99±0,60 <i>a</i>
ІЗЛК	1,62±0,10	4,06±0,28 <i>a</i>	4,32±0,43 <i>a</i>	4,20±0,22 <i>a</i>	4,39±0,42 <i>a</i>
ГП	0,64±0,06	5,41±0,46 <i>a</i>	6,06±0,84 <i>a</i>	6,39±0,53 <i>a</i>	6,09±0,89 <i>a</i>
П	0,16±0,02	5,01±0,55 <i>a</i>	5,45±0,95 <i>a</i>	5,45±0,66 <i>a</i>	4,60±0,81 <i>a</i>
РВН	12,75±1,82	70,20±8,66 <i>a</i>	68,19±7,74 <i>a</i>	70,71±4,89 <i>a</i>	68,68±8,54 <i>a</i>
<i>Індекси неспецифічної реактивності</i>					
ІР	4,65±0,36	4,20±0,38	4,26±0,40	4,17±0,34	4,27±0,37
ІСНМ	8,88±0,91	20,73±2,27 <i>a</i>	22,32±2,35 <i>a</i>	21,96±2,16 <i>a</i>	23,91±3,19 <i>a</i>
ІСЛМ	4,77±0,45	4,13±0,38	4,43±0,46	4,09±0,33	4,65±0,56
Ілімф	0,59±0,04	0,23±0,01 <i>a</i>	0,21±0,01 <i>a</i>	0,23±0,01 <i>a</i>	0,22±0,02 <i>a</i>
ІСЕЛ	0,080±0,009	0,024±0,009 <i>a</i>	0,022±0,006 <i>a</i>	0,018±0,005 <i>a</i>	0,018±0,007 <i>a</i>
ІА	1,05±0,07	0,38±0,02 <i>a</i>	0,37±0,02 <i>a</i>	0,38±0,02 <i>a</i>	0,35±0,02 <i>a</i>
ЯІ	0,06±0,01	0,49±0,05 <i>a</i>	0,44±0,05 <i>a</i>	0,50±0,04 <i>a</i>	0,42±0,05 <i>a</i>

Продовження таблиці 5.5					
1	2	3	4	5	6
Індекси активності запалення					
ІК	2,02±0,94	5,43±0,45 <i>a</i>	5,76±4,08 <i>a</i>	5,68±0,32 <i>a</i>	5,78±0,68 <i>a</i>
ІЛГ	4,85±0,29	2,13±0,11 <i>a</i>	2,01±0,13 <i>a</i>	2,11±0,12 <i>a</i>	2,03±0,16 <i>a</i>
ІЛ ШОЕ	1,33±0,20	2,28±0,15 <i>a</i>	2,26±0,30 <i>a</i>	2,38±0,24 <i>a</i>	2,27±0,34 <i>a</i>
Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): <i>a</i> – щодо здорових осіб; <i>b</i> – щодо групи СІ; <i>c</i> – щодо СІІ; <i>d</i> – щодо СІІІ; <i>e</i> – щодо СІV					

У всіх групах хворих встановлено збільшення при госпіталізації: ЛШ – у 6,5 - 7,1 раза, ГШ – у 8,5 - 10, ІЗЛК – у 2,5 – 2,7 ($p < 0,05$) (табл. 5.5), що говорить про наявність ендогенної інтоксикації та запальної реакції у шлунково-кишковому тракті хворих усіх груп. Спостерігається зменшення числа еозинофілів, лімфоцитів та моноцитів і відповідно зростання кількості сегментоядерних форм лейкоцитів.

ІК був збільшений у 2,7 – 2,9 раза ($p < 0,05$) у всіх групах хворих, що вказує на розвиток інтоксикації, запальної реакції середнього ступеня тяжкості. ІЛ ШОЕ збільшився у 1,7 – 1,8 ($p < 0,05$), ІЛГ знизився у 2,2 – 2,4 раза ($p < 0,05$). ІСНМ збільшився у 2,3 – 2,7 раза ($p < 0,05$) (табл. 5.5). Показники відображають зрушення лейкоцитарної формули вліво, активацію неспецифічного запального процесу та можливий розвиток автоімунних процесів. Одночасне підвищення ІЗЛК та зниження ІЛГ свідчить про розвиток ендогенної інтоксикації та порушення імунологічної реактивності внаслідок автоінтоксикації організму при деструкції власних клітин та при дії бактеріальних ендо- і екзотоксинів, ІР, ІСЛМ не змінювалися ($p > 0,05$).

РВН був значно збільшений у всіх обстежених у 5,3 – 5,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 5.5), що свідчить про декомпенсовану ендогенну інтоксикацію.

Ілімф знижався у 2,6 - 2,8 раза ($p < 0,05$) - це вказує на активну адаптивну реакцію білої крові та імунодефіцитний стан клітинного типу, зокрема на

зниження неспецифічного протиінфекційного захисту внаслідок інтоксикації. ІСЕЛ знизився у 3,3 – 4,4 раза ($p < 0,05$), ІА – у 2,8 - 3 ($p < 0,05$) (табл. 5.5). Зниження ІСЕЛ відображає переважання реакцій уповільненого типу над гіперчутливістю негайного типу, що призводить до запуску алергічних механізмів на тлі інтоксикації та знаходить своє підтвердження у змінах ІА.

ЯІ був підвищеним у 7 – 8,3 раза ($p < 0,05$), що відображає запальну реакцію середнього ступеня тяжкості, зміни білого паростка крові на антигенну і цитокінову стимуляцію. Зростання засвідчує інтоксикацію та порушення здатності нейтрофілів елімінувати антиген у зв'язку із збільшенням кількості молодих форм (паличкоядерних нейтрофілів).

Наявність гострого запального процесу відображає ПІ, який збільшився у 28,8 – 34 разів ($p < 0,05$) (табл. 5.5).

При біохімічному дослідженні крові показники були у межах загальноприйнятих норм та не відрізнялися у групах: СІ (білірубін – $(16,17 \pm 1,53)$ мкмоль/л, АлАТ – $(34,26 \pm 3,20)$ Од/л, АсАТ – $(24,20 \pm 1,65)$ Од/л); СІІ (білірубін – $(17,5 \pm 2,09)$ мкмоль/л, АлАТ – $(33,69 \pm 3,85)$ Од/л, АсАТ – $(23,69 \pm 3,23)$ Од/л); СІІІ (білірубін – $(17,80 \pm 1,37)$ мкмоль/л, АлАТ – $(31,55 \pm 2,37)$ Од/л, АсАТ – $(26,76 \pm 1,47)$ Од/л); СІV (білірубін – $(17,68 \pm 1,52)$ мкмоль/л, АлАТ – $(34,16 \pm 3,50)$ Од/л, АсАТ – $(23,79 \pm 2,51)$ Од/л).

Дослідження мікробіоценозу в гострому періоді показало, що в усіх групах хворих кількість біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички була на два-три lg КУО/г меншою, порівняно з показниками контрольної групи, при збільшеному на три-шість lg КУО/г рівнів інших представників УПІМ, гемолізуючої кишкової палички та грибів роду *Candida*. Достовірної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 - Динамічні зміни мікробіоценозу кишечника у хворих на сальмонельоз різних груп при госпіталізації ($M \pm m$)

Група		Мікроорганізми (lg КУО/г)/ % хворих					
		біфідо- бактерії	лактоба- цили	загальна кількість E. coli	гемолі- зуюча E. coli	інші УПМ	гриби роду Candida
здорові (n=44)		7,90±0,07/ 100	7,75±0,10/ 100	7,51±0,12/ 100	0,00±0,00	0,51±0,35/ 20,0	0,35±0,24/ 10,0
хворі, гострий період	CI (n=52)	5,60±0,22/ 100 a	5,70±0,15/ 100 a	5,69±0,21/ 100 a	2,19±0,26/ 30,8 a	4,41±0,28/ 42,3 a	2,42±0,23/ 36,5 a
	СII (n=29)	5,50±0,31/ 100 a	5,64±0,34/ 100 a	5,71±0,3/ 100 a	2,0±0,3/ 33,3 a	4,70±0,47/ 33,3 a	2,63±0,26/ 26,7 a
	СIII (n=83)	5,48±0,15/ 100 a	5,41±0,17/ 100 a	5,83±0,12/ 100 a	1,79±0,13/ 41,0 a	4,20±0,16/ 48,2 a	2,74±0,12/ 50,6 a
	CIV (n=25)	5,87±0,22/ 100 a	5,73±0,15/ 100 a	5,47±0,17/ 100 a	1,71±0,29/ 28,0 a	4,13±0,40/ 32,0 a	2,56±0,18/ 36,0 a
Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): a – щодо здорових осіб; б – щодо групи CI; в – щодо СII; г – щодо СIII; д – щодо CIV							

Таким чином, у залежності від призначення лікувальних засобів усі обстежені були розподілені на чотири групи : CI (52), СII (29), СIII (83), CIV (25). У всіх групах переважали чоловіки ($p < 0,05$). Всі пацієнти були молодого віку, достовірної різниці між групами не було ($p > 0,05$). Етіологічним чинником у всіх групах частіше була *S. enteritidis*, *S. typhimurium* виявлялась втричі рідше ($p < 0,01$). Госпіталізація хворих всіх груп відбувалася в однаковий термін 2-3 доба ($p > 0,01$). У всіх групах максимум госпіталізації припадав на теплу пору року. З початком підйому у квітні місяці і досягав максимуму у липні (група СIII) – серпні (групи CI, СII, CIV) місяцях ($p < 0,05$). У всіх групах найчастіше зустрічалась гастроентеритичний та гастроентероколітний варіанти ($p < 0,01$). Рідше виявлялась ентероколітний та ентеритний варіанти хвороби ($p < 0,01$).

При госпіталізації у всіх хворих були скарги на: слабкість, підвищення температури тіла та діарею. Дещо рідше зустрічалась нудота та блювання ($p < 0,01$). На біль у різних ділянках живота скаржились усі хворі. Він виникав у декількох ділянках одночасно: найчастіше у мезогастральній та у епігастральній ділянках ($p < 0,01$). Головний біль анамнестично відмічали половина пацієнтів з сальмонельозом, запаморочення – третина. На домішки слизу у калі вказувало більше половини хворих, кров у калі виявляли у 1,7 раза рідше ($p < 0,01$). Догоспітально у всіх групах температура була вищою ніж при госпіталізації ($p < 0,01$). Частота випорожнень коливалась у межах 8-10 разів на добу, блювання – 2-3 рази на добу.

Об'єктивно у всіх пацієнтів виявлялося зневоднення та біль в животі при пальпації, трохи рідше - урчання ($p < 0,01$). Локалізація болю у декількох ділянках одночасно і найчастіше у епігастрії та мезогастрії ($p < 0,01$), у половини хворих у правій здухвинній ділянці. Найрідше біль локалізувався у гіпогастрії та лівій здухвинній ділянці ($p < 0,01$). Збільшення печінки виявлялося у 30-40 % хворих. Достовірної різниці при обстеженні між групами не було ($p > 0,01$).

При лабораторному обстеженні у клінічному аналізі крові виявлено: згущення крові (збільшення гематокриту і гемоглобіну, кількості еритроцитів); незначне збільшення кількості лейкоцитів; збільшення незрілих форм (паличкоядерних нейтрофілів); зменшення кількості еозинофілів, моноцитів, лімфоцитів ($p < 0,01$). Плазматичні клітини зникали ($p < 0,01$), а ШОЕ підвищувалося ($p < 0,01$). Достовірної різниці між групами не було ($p > 0,01$).

На виразну ендогенну інтоксикацію та запальну реакцію у хворих у гострому періоді сальмонельозу вказувало збільшення інтегративних показників ендогенної інтоксикації: ЛП, ІЗЛК, ГП, ІСНМ, ЯІ, ПІ, ІК ($p < 0,05$), а зміна РВН ($p < 0,05$) – на декомпенсацію. Одночасне підвищення ІЗЛК, ІЛ ШОЕ та зниження ІЛГ ($p < 0,05$) пов'язано з ендогенною інтоксикацією та порушенням імунологічної реактивності внаслідок автоінтоксикації. Зменшення Ілімф, ІСЕЛ, ІА ($p < 0,05$) обумовлено активною адаптивною реакцією білої крові та імунодефіцитним станом клітинного типу, зокрема зниженням неспецифічного

протиінфекційного захисту внаслідок інтоксикації і відображає переважання реакцій уповільненого типу над гіперчутливістю негайного типу, що призводить до запуску алергічних механізмів на тлі інтоксикації.

У гострому періоді в усіх групах хворих кількість біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички була на два-три порядки меншою, ніж у контролі, при збільшеному на три-шість порядків рівнів інших представників УПМ, гемолізуючої кишкової палички та грибів роду *Candida* ($p < 0,05-0,001$).

5.2.1 Клінічна симптоматика у період ранньої реконвалесценції залежно від схеми проведеного лікування

Повне зникнення симптомів захворювання спостерігалось на 6 - 8 добу. У найкоротший термін у всіх обстежених зникало блювання (СІ – $(1,62 \pm 0,18)$ доби; СІІ – $(1,43 \pm 0,17)$ доби; СІІІ – $(1,44 \pm 0,15)$ доби; СІV – $(1,54 \pm 0,18)$ доби), тривалість якого не залежала від застосованої терапії ($p > 0,05$) (рис. 5.5).

Зникнення крові у калі відбулось на 2 – 3 добу, причому найшвидше нормалізація спостерігалась у групі СІІІ - на $(1,76 \pm 0,14)$ добу порівняно з іншими (СІ – $(2,63 \pm 0,14)$ доби; СІІ - $(2,22 \pm 0,15)$ доби; СІV – $(2,33 \pm 0,24)$ доби) ($p < 0,05$) (рис. 5.5).

Незалежно від використаного лікування, на третю добу у всіх пацієнтів зникали ознаки зневоднення (СІ – $(2,73 \pm 0,34)$ доби; СІІ – $(2,67 \pm 0,21)$ доби; СІІІ – $(2,71 \pm 0,20)$ доби; СІV – $(2,73 \pm 0,23)$ доби). Нормалізація температури відбувалась у групі СІІІ у більш коротший термін порівняно з іншими (СІІІ – $(2,59 \pm 0,10)$ доби; СІ – $(3,06 \pm 0,21)$ доби; СІІ – $(3,04 \pm 0,16)$ доби; СІV – $(3,30 \pm 0,32)$ доби) ($p < 0,05$) (рис. 5.5).

Спазм сигми зникав швидше у групах СІІ і СІІІ (відповідно $(2,25 \pm 0,25)$ доби і $(2,73 \pm 0,24)$ доби), де до терапії був доданий досліджуваний пробіотик, у пацієнтів груп СІ і СІV цей симптом спостерігався у 1,4-1,6 раза довше (відповідно $(3,71 \pm 0,18)$ доби і $(3,67 \pm 0,33)$ доби) ($p < 0,05$) (рис. 5.5).

Обстежені груп СІІ і СІІІ відмічали наявність слизу у калі до $(2,75 \pm 0,19)$ доби і $(2,46 \pm 0,08)$ доби, що у 1,3-1,6 раза менше, ніж у групах СІ і СІV (відповідно $(3,73 \pm 0,13)$ доби і $(3,71 \pm 0,19)$ доби) ($p < 0,001$) (рис. 5.5).

На відчуття слабкості хворі груп СІІ і СІІІ скаржились протягом $(4,15 \pm 0,28)$ і $(4,14 \pm 0,12)$ діб, цей симптом у групі СІV зберігався на 0,9 доби довше - $(5,04 \pm 0,27)$ доби ($p < 0,05$), і найдовше у групі СІ - $(6,34 \pm 0,25)$ доби ($p < 0,001$) (рис. 5.5).

Нормалізація випорожнень у групах СІІ і СІІІ відбувалась найшвидше (відповідно $(3,83 \pm 0,23)$ доби і $(3,71 \pm 0,11)$ доби), у групі СІV пронос зберігався на 0,7 доби довше - $(4,63 \pm 0,31)$ доби ($p < 0,05$), а у пацієнтів групи СІ найдовше - $(5,69 \pm 0,28)$ доби ($p < 0,05$) (рис. 5.5).

Біль у животі при пальпації найшвидше зникав у хворих групи СІІІ - до $(3,51 \pm 0,12)$ доби ($p < 0,05$), у групі СІІ та СІV спостерігався до $(4,36 \pm 0,37)$ доби та $(4,48 \pm 0,30)$ доби відповідно і найдовше у групі СІ - $(5,41 \pm 0,25)$ доби ($p < 0,05$) (рис. 5.5).

Серед усіх симптомів пізніше всього нормалізувався розмір печінки. У групі СІІІ печінка у найкоротший термін набувала нормальних розмірів - $(5,67 \pm 0,30)$ доби ($p < 0,05$). Пізніше всього відбувалась нормалізація у групі СІ - $(7,17 \pm 0,19)$ доби ($p < 0,05$) порівняно швидше у групі СІІ - $(6,45 \pm 0,21)$ ($p < 0,05$) і тенденція до швидшого відновлення розмірів печінки спостерігалась у групі СІV - $(6,75 \pm 0,25)$ доби ($t = 1.41$; $p > 0,05$) (рис. 5.5).

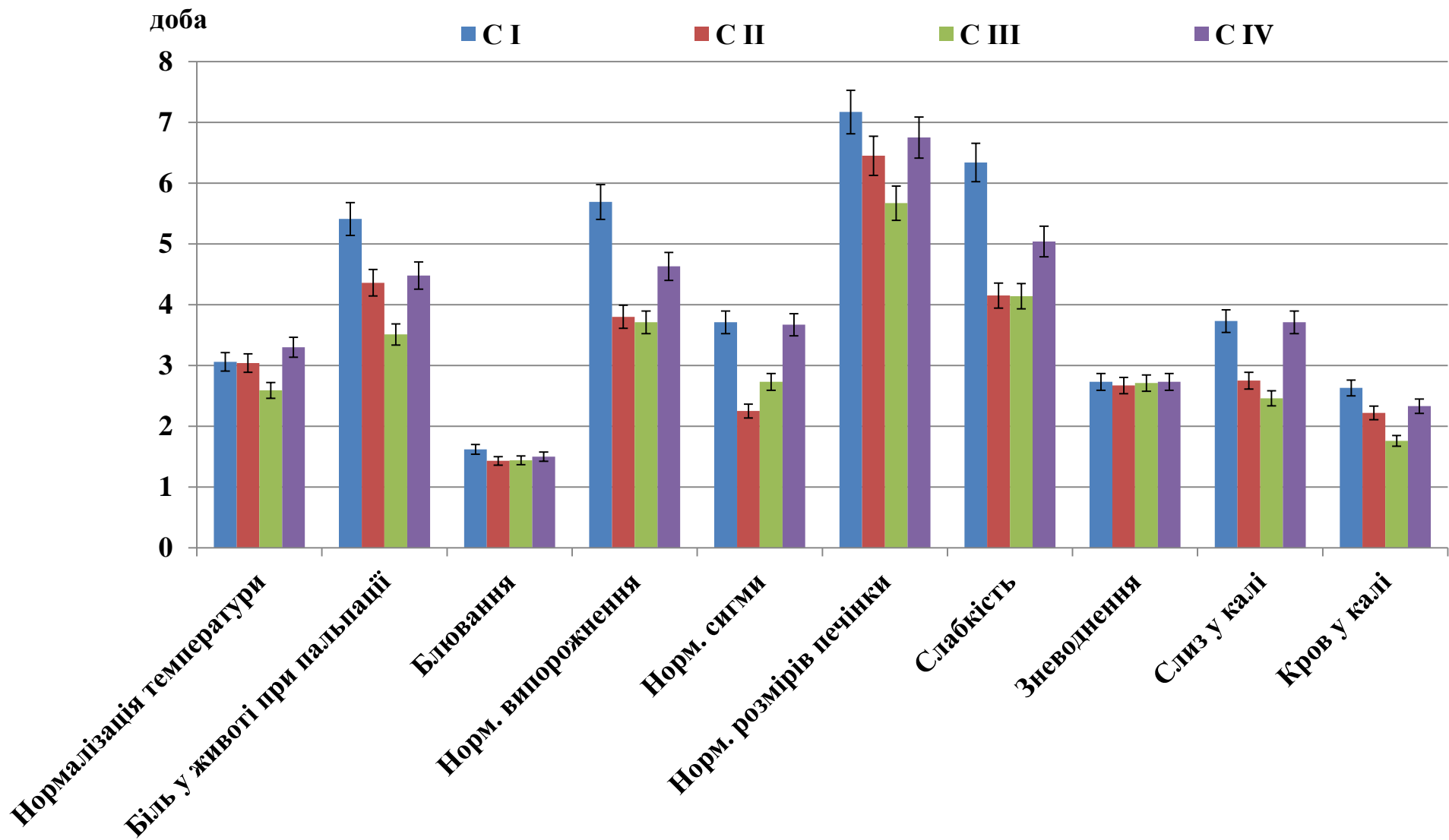


Рисунок 5.5 - Зникнення симптомів у хворих на сальмонельоз у періоді ранньої реконвалесценції, доба

5.2.2 Лабораторні показники у період ранньої реконвалесценції залежно від схеми проведеного лікування

При виписуванні еритроцити, тромбоцити гематокрит і гемоглобін у групах не відрізнялися і відповідали показникам здорових осіб, що говорить про відсутність згущення крові і відповідно зневоднення (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 - Показники загального аналізу крові хворих на сальмонельоз у період ранньої реконвалесценції ($M \pm m$)

Показник	Група				
	здорові (n=44)	CI (n=52)	СII (n=29)	СIII (n=83)	CIV (n=25)
еритроцити, $1 \times 10^{12}/л$	4,04±0,05	4,24±0,10	4,15±0,08	4,18±0,09	4,20±0,07
гематокрит, л/л	0,36±0,020	0,37±0,01	0,36±0,01	0,36±0,01	0,37±0,02
гемоглобін, г/л	126,11±2,1 9	128,46±2,2 9	124,59±2,6 5	126,78±1,4 8	127,44±2,9 2
лейкоцити, $1 \times 10^9/л$	5,96±0,20	8,47±0,37 <i>а, з</i>	7,73±0,42 <i>а</i>	7,45±0,20 <i>а, б, в</i>	8,59±0,14 <i>а, з</i>
паличкоядерні, %	3,36±0,31	13,57±0,99 <i>а, в, з</i>	10,23±0,79 <i>а, б, з</i>	6,84±0,29 <i>а, б, в, д</i>	12,13±1,05 <i>а, з</i>
сегментоядерні, %	53,91±1,31	54,03±1,23	52,68±0,98	52,49±0,46	54,44±1,41
еозинофіли, %	2,59±0,29	0,88±0,09 <i>а, в, з, д</i>	1,50±0,11 <i>а, б, з</i>	2,38±0,13 <i>б, в, д</i>	1,25±0,09 <i>а, б, з</i>
моноцити, %	8,45±0,60	6,57±0,36 <i>а, з, д</i>	6,91±0,23 <i>а, д</i>	7,60±0,27 <i>б, в, д</i>	5,75±0,23 <i>а, в, з</i>
лімфоцити, %	31,59±1,22	24,41±0,92 <i>а, в, з</i>	28,55±0,41 <i>а, б, з, д</i>	30,38±0,40 <i>б, в, д</i>	26,00±0,64 <i>а, в, з</i>
плазматичні, %	0,83±0,17	0,00 <i>а</i>	0,00 <i>а</i>	0,00 <i>а</i>	0,00 <i>а</i>
тромбоцити, $1 \times 10^9/л$	200,45±5,32	194,32±4,46	198,59±6,20	199,88±4,93	187,72±4,25
ШОЕ, мм/год	4,09±0,44	9,68±0,51 <i>а, в, з, д</i>	7,55±0,55 <i>а, б, д</i>	6,53±0,31 <i>а, б, д</i>	8,31±0,39 <i>а, б, з</i>

Примітка. Достовірна різниця показників хворих на сальмонельоз ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): *а* – щодо здорових осіб; *б* - щодо CI; *в* – щодо СII; *з* – щодо СIII; *д* – щодо CIV

У всіх групах залишалася збільшеною кількість лейкоцитів, найнижчою загальна кількість лейкоцитів була у групі СІІ ($p < 0,001$), найвищими показники були в групах СІ та СІV ($p < 0,001$). Кількість паличкоядерних нейтрофілів знижалась у всіх групах, але була найвищою у групах СІ та СІV ($p < 0,001$). Зниження паличкоядерних нейтрофілів, порівняно з групою СІ, спостерігалось у групі СІІ ($p < 0,001$) і найнижчими показники були у групі СІІІ ($p < 0,001$), але в жодній з груп не приходили до норми ($p < 0,001$) (табл. 5.7).

Кількість еозинофілів нормалізувалася лише у групі СІІІ ($p < 0,001$), у групах СІІ та СІV цей показник не приходив до норми, але був вищим ніж у групі СІ ($p < 0,001$). Моноцити підвищились у всіх групах, але прийшли до норми лише у групі СІІІ ($p < 0,001$), трохи нижчі показники були у групах СІІ та СІ і найнижчий у групі СІV ($p < 0,05$). Кількість лімфоцитів нормалізувалася лише у групі СІІІ ($p < 0,001$), у групі СІІ цей показник не прийшов до норми, але був вищий ніж у групах СІ та СІV ($p < 0,01$). ШОЕ у всіх групах було вище ніж у здорових осіб: найнижче в групі СІІІ ($p < 0,001$), дещо вищим у групах СІІ та СІV і найвищим у групі СІ ($p < 0,05$) (табл. 5.7).

Показники ендогенної інтоксикації усім хворим при виписуванні були обчислені з використанням розробленого нами Android-додатку.

Більшість показників ендогенної інтоксикації при виписуванні покращувалися, але приходили до норми лише в групах СІІ та СІІІ (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 - Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності у реконвалесцентів сальмонельозу ($M \pm m$)

Показник, (Од)	Група				
	здорові (n=44)	СІ (n=52)	СІІ (n=29)	СІІІ (n=83)	СІV (n=25)
1	2	3	4	5	6
<i>Індекси інтоксикації</i>					
ЛП	0,70±0,07	2,06± 0,16 <i>a, в, з, д</i>	0,86±0,04 <i>б, з, д</i>	0,57±0,02 <i>б, в, д</i>	1,38±0,08 <i>a, б, в, з</i>
ІЗЛК	1,62±0,10	2,32± 0,10 <i>a, в, з</i>	1,83±0,04 <i>б, з, д</i>	1,65±0,03 <i>б, в, д</i>	2,15±0,07 <i>a, в, з</i>

Продовження таблиці 5.8					
1	2	3	4	5	6
ГПІ	0,64±0,06	2,24± 0,18 <i>a, в, з, д</i>	0,88±0,05 <i>a, б, з, д</i>	0,54±0,16 <i>б, в, д</i>	1,33±0,11 <i>a, б, в, з</i>
РВН	12,75±1,82	33,18±3,89 <i>a, в, з</i>	23,41±2,35 <i>a, б</i>	23,41±1,53 <i>a, б</i>	25,67±3,01 <i>a</i>
ПІ	0,16±0,02	1,70±0,20 <i>a, в, з, д</i>	0,57±0,06 <i>a, б, з, д</i>	0,27±0,02 <i>a, б, в, д</i>	0,87±0,08 <i>a, б, в, з</i>
Індекси неспецифічної реактивності					
ІПР	4,65±0,36	4,30± 0,35	4,44±0,15	4,70±0,25	4,63±0,19
ІСНМ	8,88±0,91	11,58±0,78 <i>a, в, з</i>	9,32±0,32 <i>б, д</i>	8,55±0,49 <i>б, д</i>	11,93±0,60 <i>a, б, в, з</i>
ІСЛМ	4,77±0,45	4,18±0,34	4,22±0,14	4,34±0,23	4,64±0,23
Ілімф	0,59±0,04	0,37±0,02 <i>a, в, з</i>	0,46±0,01 <i>a, б, з, д</i>	0,52±0,01 <i>б, в, д</i>	0,39±0,01 <i>a, в, з</i>
ІСЕЛ	0,080±0,009	0,034±0,009 <i>a, з</i>	0,053±0,004 <i>a, з, д</i>	0,080±0,004 <i>б, в, д</i>	0,035±0,003 <i>a, в, з</i>
ІА	1,05±0,07	0,59±0,03 <i>a, в, з</i>	0,77±0,02 <i>a, б, з, д</i>	0,96±0,02 <i>б, в, д</i>	0,62±0,01 <i>a, в, з</i>
ЯІ	0,06±0,01	0,27±0,02 <i>a, в, з</i>	0,20±0,02 <i>a, б, з</i>	0,13±0,01 <i>a, б, в, д</i>	0,24±0,03 <i>a, з</i>
Індекси активності запалення					
ІК	2,02±0,14	2,97± 0,16 <i>a, в, з, д</i>	2,22±0,05 <i>б, з, д</i>	1,98±0,04 <i>б, в, д</i>	2,59±0,08 <i>a, б, в, з</i>
ІЛГ	4,85±0,29	3,34±0,18 <i>a, в, з</i>	4,01±0,08 <i>a, б, з, д</i>	4,41±0,09 <i>б, в, д</i>	3,56±0,11 <i>a, в, з</i>
ІЛ ШОЕ	1,33±0,20	2,19±0,17 <i>a</i>	2,15±0,16 <i>a</i>	1,99±0,10 <i>a</i>	2,18±0,13 <i>a</i>
Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): <i>a</i> – щодо здорові особи; <i>б</i> – щодо групи СІ; <i>в</i> – щодо СІІ; <i>з</i> – щодо СІІІ; <i>д</i> – щодо СІV					

ЛПІ у реконвалесцентів груп СІІ та СІІІ нормалізувався, а у СІV показник був підвищений у 2 рази ($p < 0,001$) і найвищим (у 2,9 рази) він залишався в групі СІ ($p < 0,001$). ІЗЛК нормалізувався у групах СІІІ і СІІ, де його значення було меншим у 1,2 – 1,4 рази, ніж у групах СІ і СІV ($p < 0,001$). ГПІ найкраще відновлювався у групі СІІІ, дещо гірше у СІІ ($p < 0,05$) та у СІV ($p < 0,001$) та найгірший у групі СІ ($p < 0,001$) (рис. 5.6).

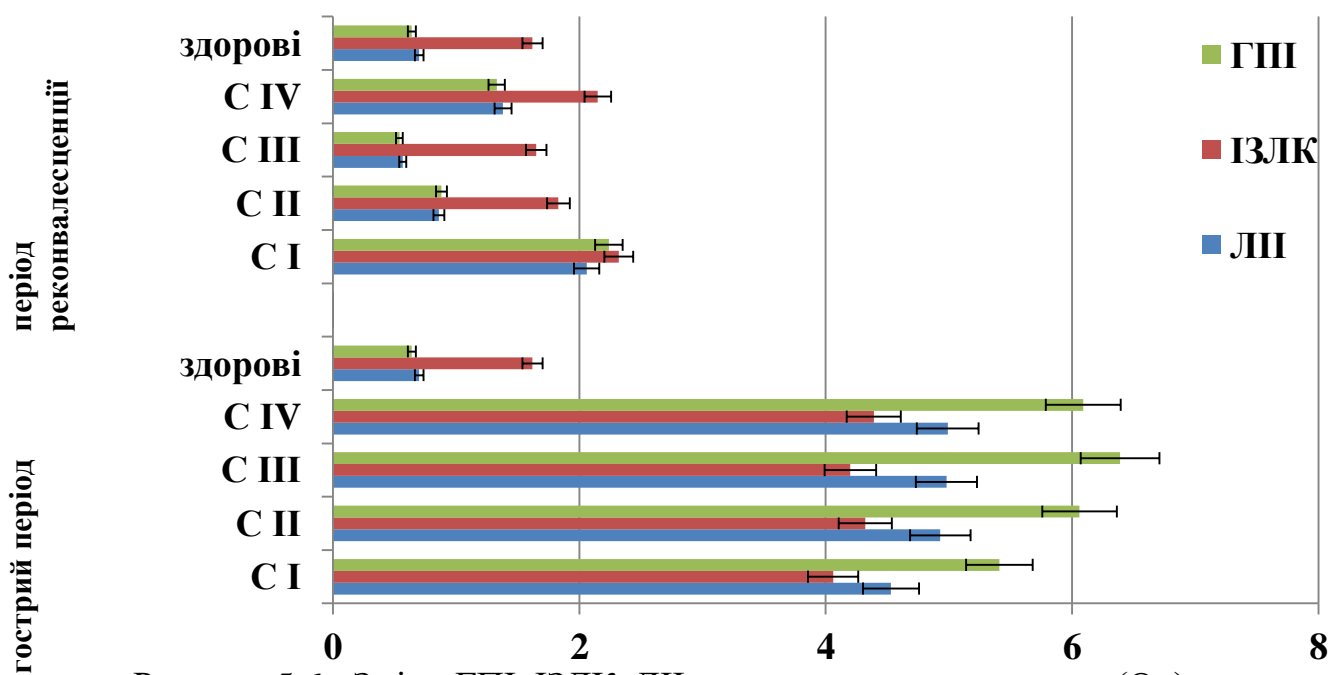


Рисунок 5.6 - Зміни ГШ, ІЗЛК, ЛШ у хворих на сальмонельоз (Од)

Зменшення ступеня ендогенної інтоксикації підтверджує показник РВН, який знизився у всіх групах, однак не прийшов до норми: C I – зниження у 2,1 раза ($p < 0,001$), C IV – у 2,7 ($p < 0,001$), C II – у 2,9 ($p < 0,001$), C III – у 3,0 ($p < 0,001$). Усе це вказує на субкомпенсовану ендогенну інтоксикацію у групі C I, у групах C II, C III, C IV показник відповідає компенсованому стану (рис. 5.7).

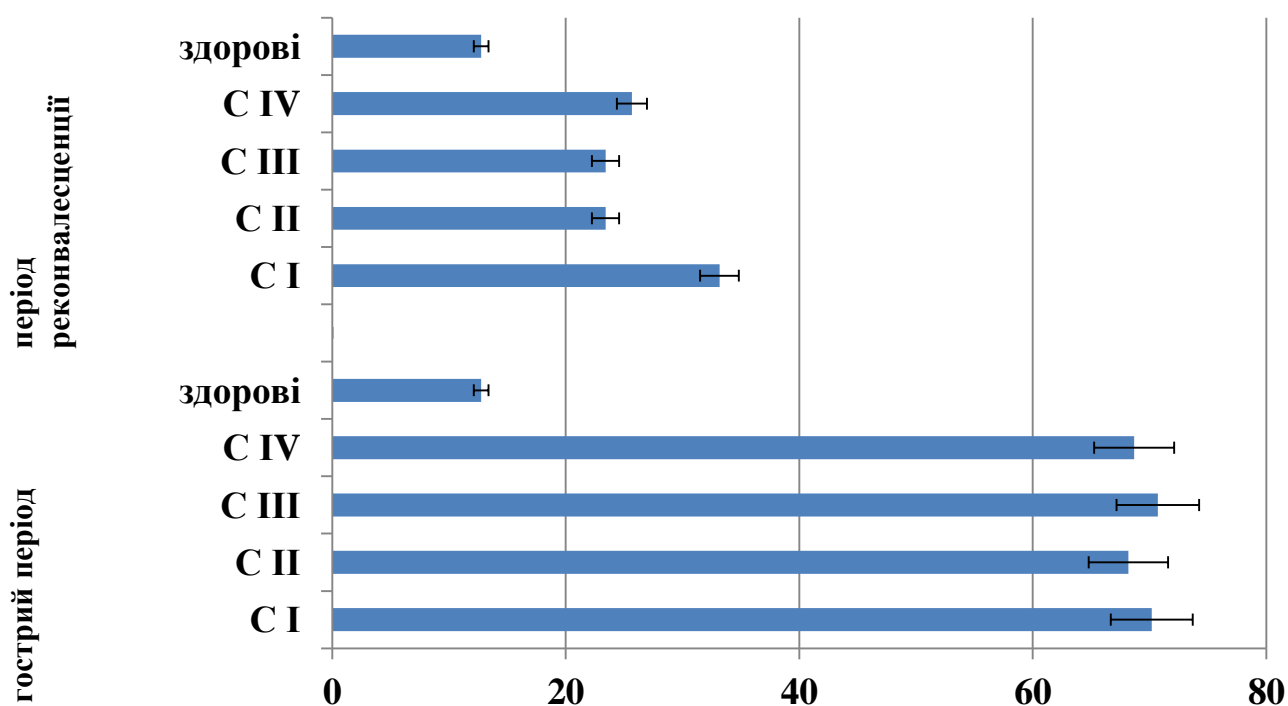


Рисунок 5.7 - Зміни РВН у хворих на сальмонельоз (Од)

ПІ не нормалізувався, проте найкращий показник був у групі СІІІ – у 1,7 рази більше від норми ($p < 0,001$). У групі СІІ він був вищим порівняно з СІІІ – у 2,1 рази ($p < 0,001$), але нижчим у 1,5 рази, ніж в СІV ($p < 0,001$) і найвищий показник був у групі СІ ($p < 0,001$), що разом з РВН показує поступову регресію ендогенної інтоксикації (рис. 5.8).

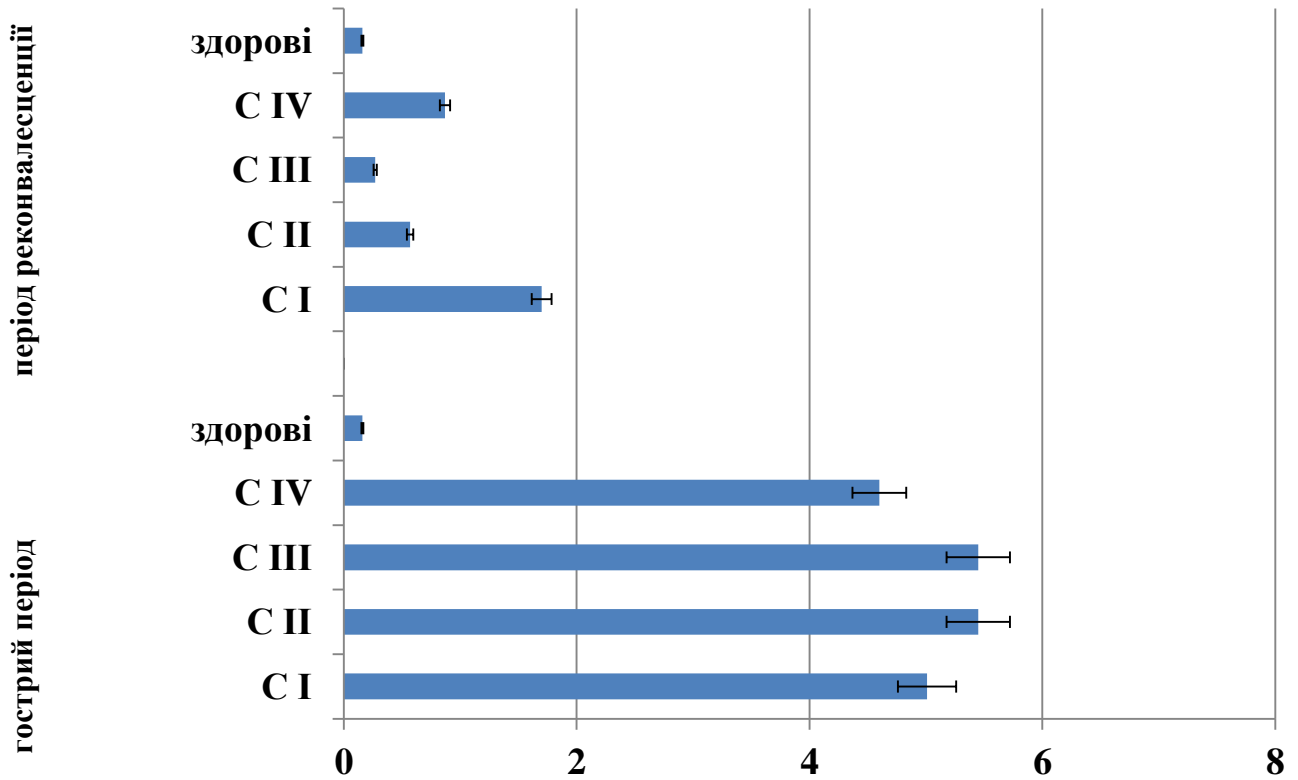


Рисунок 5.8 - Зміни ПІ у хворих на сальмонельоз (Од)

ПР у групах СІІ, СІІІ, СІV незначно збільшувався порівняно з госпіталізацією ($p < 0,01$), а у СІ мав тенденцію до збільшення ($t = 1,47$; $p > 0,05$) і у всіх групах приходив до норми. Це вказує на збільшення клітин-продуцентів цитокінів, підвищення імунологічної реактивності (рис. 5.9).

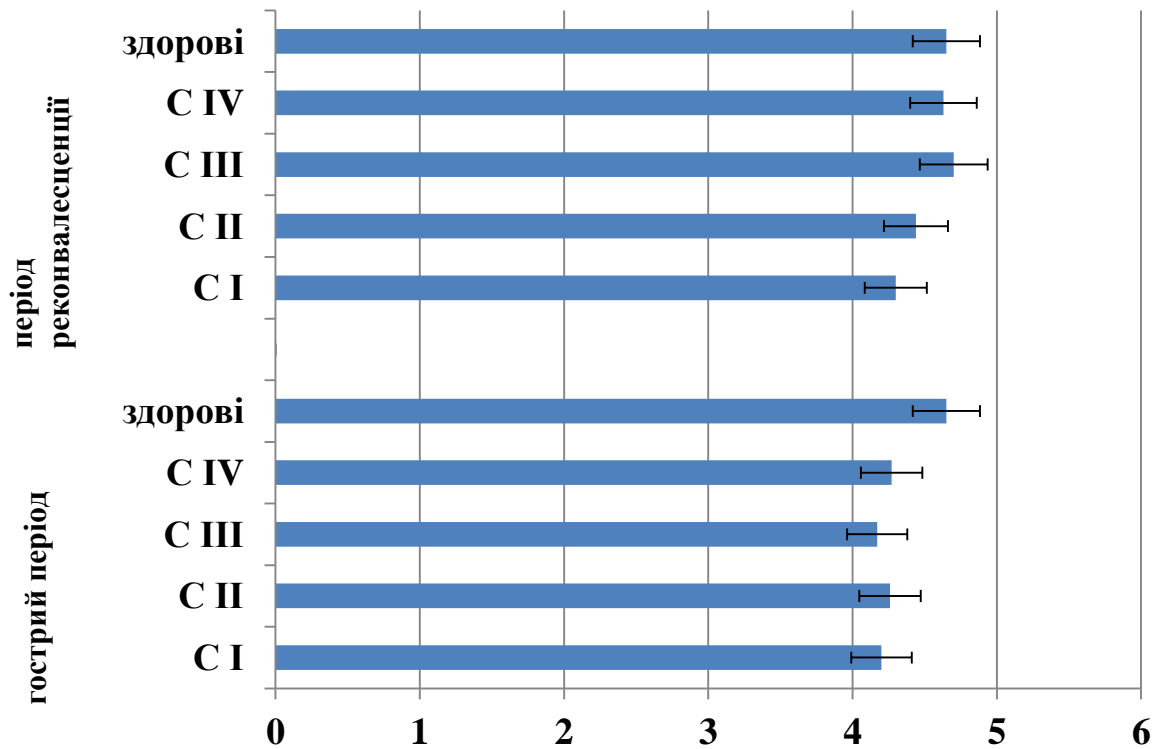


Рисунок 5.9 - Зміни ІР у хворих на сальмонельоз (Од)

ІСНМ набував нормальних значень у групах СІІ та СІІІ ($p < 0,01$), а в СІ та СІV цей показник залишався підвищеним у 1,3 раза ($p < 0,001$). ІСЛМ не змінювався у всіх групах обстежених ($p > 0,05$) (рис. 5.10).

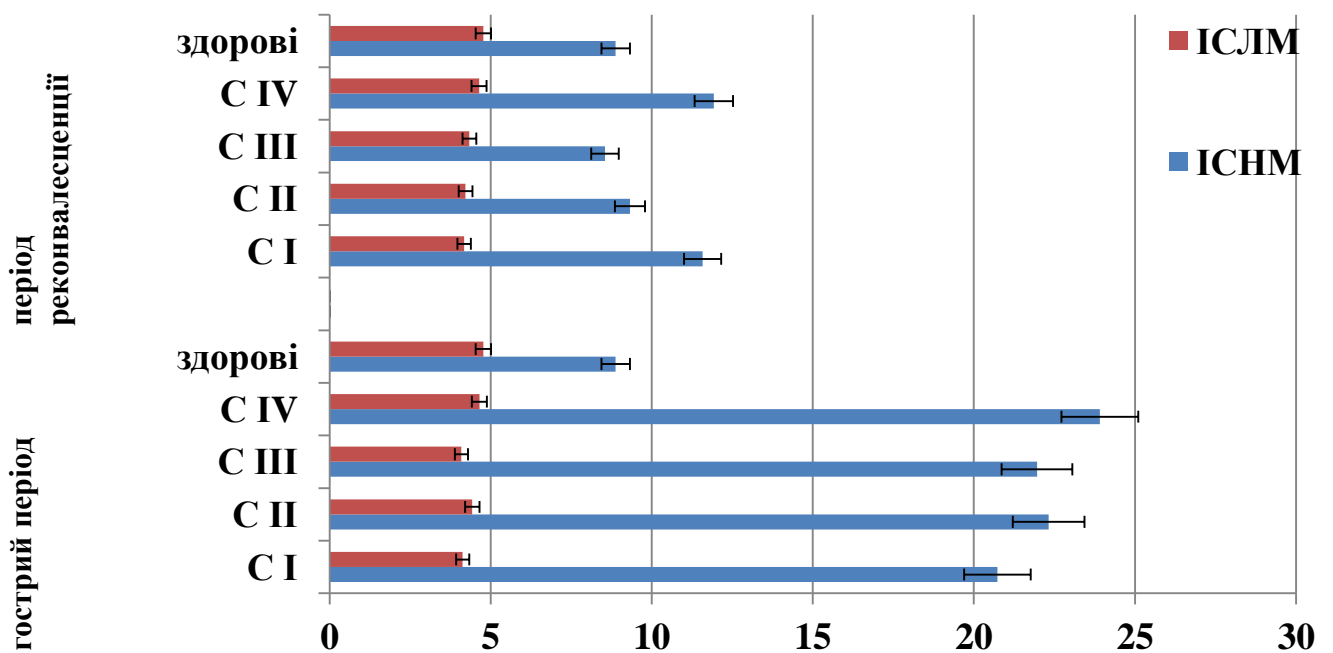


Рисунок 5.10 - Зміни ІСНМ, ІСЛМ у хворих на сальмонельоз (Од)

Ілімф та ІСЕЛ лише у групі СІІ досягли норми, що свідчить про нормалізацію формули та відновлення клітинного імунітету. У пацієнтів групи СІІ показник Ілімф зріс у 2,2 раза та був вищим, ніж у групах СІ та СІV, де він збільшився у 1,6 - 1,8 раза ($p < 0,001$). ІСЕЛ зріс у 1,4 – 2,4 раза в групах СІ, СІV, СІІ але був значно меншим від норми ($p < 0,01$). ІА лише в групі СІІ досяг нормальних значень, у пацієнтів групи СІІ цей показник був вищим у 1,5 - 1,6 раза, ніж у групах СІ та СІV ($p < 0,001$) (рис. 5.11).

ЯІ не нормалізувався у жодній з груп, однак найнижчий показник був у групі СІІ - у 2,2 раза більше від норми ($p < 0,001$), у групах СІІ та СІV у 3,3 – 4 раза ($p < 0,001$), у групі СІ цей показник був збільшений у 4,5 раза ($p < 0,001$). Це вказує на зростання кількості сегментоядерних нейтрофілів і поступову нормалізацію формули (рис. 5.11).

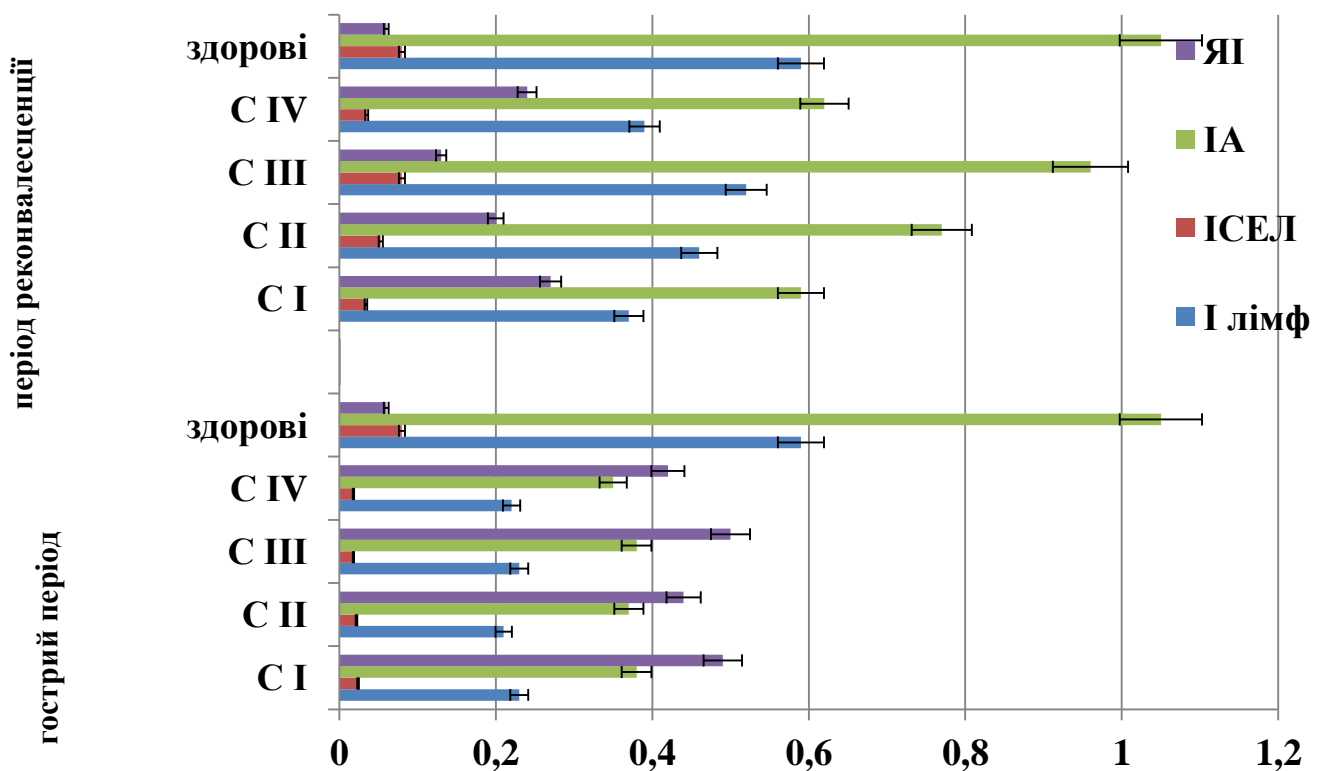


Рисунок 5.11 - Зміни ІЯ, ІА, ІСЕЛ, Ілімф у хворих на сальмонельоз (Од)

Зниження ІК відбулося у всіх пацієнтів: найшвидше він нормалізувався у групі СІІ, незначно вищий, але у межах норми - у СІІ ($p < 0,001$); а в групі СІV показник не нормалізувався та був вищим у 1,3 раза ($p < 0,001$) і найвищим - у

групі СІ ($p < 0,05$), що вказує на збереження інтоксикації легкого ступеня тяжкості (рис. 5.12).

ІЛ ШОЕ у реконвалесцентів незначно знижався, але не приходив до норми у жодній з груп ($p < 0,01$). ІЛГ підвищився і прийшов у норму в групі СІІІ, показник групи СІІ не нормалізувався ($p < 0,01$), але був кращим, ніж у СІ та СІV ($p < 0,01$), де показники були нижчими від норми на 1,3 – 1,5 одиниць ($p < 0,001$) (рис. 5.12).

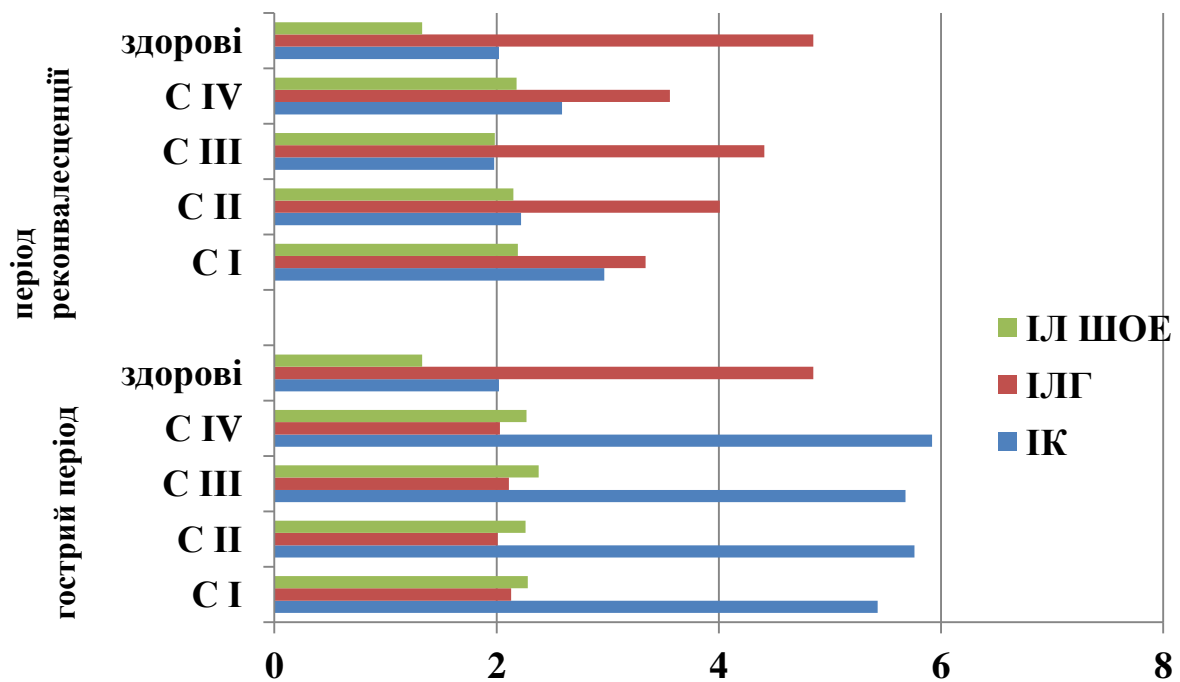


Рисунок 5.12 - Зміни ІК, ІЛГ, ІЛ ШОЕ у хворих на сальмонельоз (Од)

Показники загального білірубину крові у реконвалесцентів різних груп не відрізнялися і були у межах загальноприйнятих норм: СІ – $(14,69 \pm 1,07)$, СІІ – $(14,86 \pm 1,44)$, СІІІ – $(14,01 \pm 0,66)$, СІV – $(14,47 \pm 1,10)$ мкмоль/л. У групі СІ показник АлАТ був вищий ніж у групі СІІІ (відповідно $(31,64 \pm 3,24)$ і $(24,27 \pm 1,57)$ Од/л, $p < 0,05$) з групами СІІ та СІV достовірної різниці не було (відповідно $(24,50 \pm 2,38)$ і $(26,32 \pm 3,03)$ Од/л). Показник АлАТ у групах СІІ, СІІІ та СІV були достовірно нижчим порівняно з гострим періодом (відповідно $(33,69 \pm 3,85)$; $(31,55 \pm 2,37)$; $(34,16 \pm 3,50)$ Од/л, $p < 0,05$).

Різниці показників АсАТ у групах не було: СІ – $(20,45 \pm 1,28)$, СІІ – $(19,13 \pm 2,81)$, СІІІ – $(18,85 \pm 0,97)$, СІV – $(20,94 \pm 2,36)$ Од/л. АсАТ у групі СІІІ був достовірно нижчий ніж у госрому періоді - $(26,76 \pm 1,47)$ Од/л ($p < 0,05$).

5.2.3 Показники мікробіоценозу у період ранньої реконвалесценції залежно від схеми проведеного лікування

При виписуванні у групі СІ кількість біфідобактерій, лактобацил зростали порівняно з гострим періодом ($p < 0,05$), а гемолізуюча *E. coli*, умовнопатогенні знижались ($p < 0,05$), але жодний показник не прийшов до норми ($p < 0,05$). Загальна кількість кишкової палички та кількість грибів роду *Candida* достовірно не відрізнялися від гострого періоду. Результати були найгіршими порівняно з іншими групами (табл. 5.9).

У групі СІV рівень біфідобактерій та лактобацил мав тенденцію до нормалізації і був вищим ніж в групі СІ ($p < 0,05$), загальна кількість кишкової палички прийшла до норми та зникли гемолізуючі мікроорганізми ($p < 0,05$). Всі вищепераховані показники мали достовірну різницю порівняно з госпіталізацією ($p < 0,05$). Кількість умовнопатогенних мікроорганізмів знижалася, порівняно з гострим періодом ($p < 0,05$), була нижчою ніж в групі СІ та достовірно більшою ніж у групі порівняння та СІІ, СІІІ ($p < 0,05$). Рівень грибів роду *Candida* не змінювався і залишався високим (табл. 5.9).

У реконвалесцентів груп СІІ та СІІІ всі показники достовірно відрізнялися від гострого періоду ($p < 0,05$) і лише рівень гемолізуючих мікроорганізмів в групі СІІ не змінювався (табл. 5.9).

В групах СІІ та СІІІ біфідобактерії, лактобацили та загальна кількість кишкової палички нормалізувались ($p < 0,05$), достовірної різниці з контрольною групою не було. У групі СІІІ, де проводилась антибактеріальна терапія, гемолізуючі мікроорганізми зникали ($p < 0,05$), а в групі СІІ залишались збільшеними у 5,4 раза ($p < 0,05$). У групах СІІ та СІІІ рівні умовнопатогенних мікроорганізмів та грибів роду *Candida* мали тенденцію до нормалізації, і були найнижчими у порівнянні з групами СІ, СІV ($p < 0,05$) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 - Динамічні зміни мікробіоценозу кишечника у хворих на сальмонельоз у періоді реконвалесценції

Група		Мікроорганізми (lg КУО/г)/ % хворих						
		біфідо- бактерії	лакто- бацили	загальна кількість E. coli	гемолізу- юча E. coli	інші УПМ	гриби роду Candida	
здорові (n=44)		7,90±0,07/ 100	7,75±0,10/ 100	7,51±0,12/ 100	0,00±0,00	0,51±0,35/ 20,0	0,35±0,24/ 10,0	
хворі	С I (n=52)	Г 100 а	5,60±0,22/ 100 а	5,70±0,15/ 100 а	5,69±0,21/ 100 а	2,19±0,26/ 30,8 а	4,41±0,28/ 42,3 а	2,42±0,23/ 36,5 а
		Р 100 а, в, г, д, е	6,21±0,14/ 100 а, в, г, д, е	6,43±0,18/ 100 а, в, г, д, е	5,96±0,19/ 100 а, в, г, д	1,40±0,16/ 19,2 а, г, д, е	2,95±0,15/ 42,3 а, в, г, д, е	1,90±0,23/ 19,2 а, в, г
	С II (n=29)	Г 100 а	5,50±0,31/ 100 а	5,64±0,34/ 100 а	5,71±0,3/ 100 а	2,0±0,3/ 33,3 а	4,70±0,47/ 33,3 а	2,63±0,26/ 26,7 а
		Р 100 б, д, е	7,71±0,19/ 100 б, д, е	7,47±0,13/ 100 б, д, е	7,25±0,17/ 100 б, е	1,80±0,20/ 16,7 а, г, д	1,33±0,17/ 30,0 а, б, д, е	1,13±0,13/ 26,7 а, б, д, е
	С III (n=83)	Г 100 а	5,48±0,15/ 100 а	5,41±0,17/ 100 а	5,83±0,12/ 100 а	1,79±0,13/ 41,0 а	4,20±0,16/ 48,2 а	2,74±0,12/ 50,6 а
		Р 100 б, д, е	7,79±0,09/ 100 б, д, е	7,63±0,08/ 100 б, д, е	7,23±0,11/ 100 б, е	0,00±0,00 б, в, е	1,30±0,11/ 24,1 а, б, д, е	1,08±0,08/ 14,5 а, б, д, е
	С IV (n=25)	Г 100 а	5,87±0,22/ 100 а	5,73±0,15/ 100 а	5,47±0,17/ 100 а	1,71±0,29/ 28,0 а	4,13±0,40/ 32,0 а	2,56±0,18/ 36,0 а
		Р 100 а, б, в, г, е	6,87±0,17/ 100 а, б, в, г, е	7,00±0,14/ 100 а, б, в, г, е	7,20±0,14/ 100 б, е	0,00±0,00 б, в, е	2,0±0,19/ 32,0 а, б, в, г, е	1,88±0,30/ 32,0 а, в, г

Примітка. Г – гострий період; Р – реконвалесценція. Достовірна різниця показників (p < 0,05–0,001, використано t-критерій Стьюдента): а – щодо здорових осіб; б – щодо групи СI; в – щодо СII; г – щодо СIII; д – щодо СIV; е - щодо гострого періоду

Нижче наводимо приклади клінічного застосування для кожної схеми лікування, використаної для терапії пацієнтів з сальмонельозом.

Приклад 1. Хворий Ш., 1986 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 2122, був госпіталізований через 20 год. від початку захворювання зі скаргами на

підвищення температури тіла до 38,4 °С, загальну слабкість, головний біль, запаморочення, нудоту, що супроводжувалася 2-разовим блюванням, біль у животі ниючого характеру, водяві випорожнення з домішками слизу і крові до 7 разів до моменту госпіталізації. З анамнезу: захворів гостро через 6 год. після вживання свіжого огірка та смаженого яйця, придбаних у магазині. При огляді: загальний стан середньої тяжкості, шкіра та слизові оболонки звичайного кольору. Тургор не порушений. Пульс 84 за хв., задовільних властивостей. Артеріальний тиск 110 і 70 мм рт. ст. Зі сторони серця та легенів патологічних відхилень не виявлено. Язик сухий, густо обкладений білим нальотом. Живіт звичайної форми, при пальпації м'який, доступний глибокій пальпації, болючий у епігастрії та навколупупкової ділянці, урчить за ходом товстої кишки, спазмована сигмовидна кишка. Збільшення розмірів печінки на 1,5 см. Було встановлено діагноз: сальмонельоз, гастроінтестинальна форма, гастроентерит, середньої тяжкості. Зневоднення 1 ст.

У клінічному аналізі крові: еритроцити – $5,01 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 136 – г/л, гематокрит – 0,41 л/л, лейкоцити – $7,7 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 10 мм/год. У лейкоцитарній формулі: п - 24 %, с - 60 %, е - 1%, л - 11 %, м - 4 %. ЛШ - 3,6; ГШ - 4,68; ІЗЛК – 5,67; Ш – 2,52; РВН – 96,0; ІПР – 3,0; ІСНМ – 21,0; ІСЛМ – 2,75; Ілімф – 0,13; ІСЕЛ – 0,09; ІА – 0,35; ЯІ – 0,40; ІК – 7,64; ІЛГ – 1,29; ІЛ ШОЕ – 0,77. При бактеріологічному дослідженні випорожнень була виділена *S. enteritidis*, встановлено дисбіотичні порушення (зниження мікробного числа біфідобактерій до 5,40 lg КУО/г, лактобацил до 5,50 lg КУО/г, загальної кількості *E. Coli* до 5,59 lg КУО/г і наявність гемолізуючої *E. coli* 1,98 lg КУО/г, УПМ 4,15 lg КУО/г, грибів роду *Candida* у кількості 2,27 lg КУО/г).

Проведена загальноприйнята терапія – промивання шлунка і кишечника, дієта № 4, регідратація (трисіль, регідрон), антибактеріальний препарат (норфлуксацин), ферментний препарат (панкреатин) і ентеросорбент (ентеросгель). Усі лікувальні засоби призначали згідно діючих інструкцій до препаратів.

У хворого після зондового промивання шлунку зменшилася нудота та припинилося блювання. Домішки слизу у калі спостерігалися до четвертої доби, крові до третьої доби. Нормалізація сигми спостерігалася на четверту добу. Ознаки зневоднення зникли на третю добу. Нормалізація температури тіла на четверту добу від моменту госпіталізації. Нормалізація випорожнення відбулася на сьому добу. Біль в животі при пальпації зникав на шосту добу. Нормалізація розмірів печінки відбулася на восьму добу. Клінічне видужання наступило на восьму добу перебування в стаціонарі.

По закінченню лікування у клінічному аналізі крові: еритроцити – $4,30 \times 10^{12}/\text{л}$, Нb – 127 г/л, гематокрит – 0,37 л/л, лейкоцити – $6,5 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 7 мм/год. Лейкоцитарна формула: п – 14 %, с – 55 %, б – 1 %, е – 5 %, л – 25 %, м – 5 %. ЛШ - 1,38; ГШ - 1,38; ІЗЛК – 2,37; ПШ – 0,63; РВН – 24,84; ПР – 5,20; ІСНМ – 13,80; ІСЛМ – 5,0; Ілімф – 0,36; ІСЕЛ – 0,040; ІА – 0,60; ЯІ – 0,26; ІК – 2,76; ІЛГ – 3,52; ІЛ ШОЕ – 1,75. Нормалізувався лише ІК. З випорожнень *S. enteritidis* не виділялась. В аналізі калу на дисбактеріоз рівень біфідобактерій підвищився до 6,40 lg КУО/г, лактобацил до 6,60 lg КУО/г, загальної кількості *E. Coli* до 6,10 lg КУО/г і наявні були гемолізуюча *E. coli* 1,56 lg КУО/г, УПМ 2,75 lg КУО/г, грибів роду *Candida* у кількості 1,76 lg КУО/г.

Ліжко-день у даного пацієнта склав 9 діб. Хворий виписаний з видужанням. Був рекомендований прийом комбінованого пробіотичного препарату тривалістю 3 тижні.

Приклад 2. Хворий В., 1979 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 2312, був госпіталізований через 36 год. від початку захворювання зі скаргами на підвищення температури тіла до $38,8^{\circ}\text{C}$, загальну слабкість, головний біль, запаморочення, нудоту, що супроводжувалася 1-разовим блюванням, біль у животі ниючого характеру, водяві випорожнення з домішками слизу і крові до 9 разів до моменту госпіталізації. З анамнезу: захворів гостро через 12 год. після вживання салату з майонезом та ковбаси, придбаної у магазині. При огляді: загальний стан середньої тяжкості, шкіра та слизові оболонки звичайного кольору. Тургор не порушений. Пульс 82 за хв., задовільних властивостей.

Артеріальний тиск 120 і 80 мм рт. ст. Зі сторони серця та легенів патологічних відхилень не виявлено. Язик сухий, обкладений жовтим нальотом. Живіт звичайної форми, при пальпації м'який, доступний глибокій пальпації, болючий у епігастрії та навколопупкової ділянці, урчить за ходом товстої кишки, спазмована сигмовидна кишка. Збільшення розмірів печінки на 2 см. Було встановлено діагноз: сальмонельоз, гастроінтестинальна форма, гастроентероколіт, середньотяжкий перебіг. Зневоднення 1 ст.

У клінічному аналізі крові: еритроцити – $4,80 \times 10^{12}/л$, Нв 140 – г/л, гематокрит – 0,39 л/л, лейкоцити – $8,1 \times 10^9/л$, ШОЕ – 11 мм/год. У лейкоцитарній формулі: п - 26 %, с - 61 %, е - 1%, л - 9 %, м - 3 %. ЛШ - 4,71; ГПШ - 5,70; ІЗЛК – 7,33; ПШ – 4,19; РВН – 132,17; ПР – 3,33; ІСНМ – 29,0; ІСЛМ – 3,0; Ілімф – 0,10; ІСЕЛ – 0,111; ІА – 0,32; ЯІ – 0,42; ІК – 9,67; ІЛГ – 1,02; ІЛ ШОЕ – 0,99. При бактеріологічному дослідженні випорожнень була виділена *S. enteritidis*, встановлено дисбіотичні порушення (зниження мікробного числа біфідобактерій до 5,60 lg КУО/г, лактобацил до 5,45 lg КУО/г, загальної кількості *E. Coli* до 5,70 lg КУО/г і наявність гемолізуючої *E. coli* 1,65 lg КУО/г, УПМ 4,5 lg КУО/г, грибів роду *Candida* у кількості 2,50 lg КУО/г).

Проведено лікування: на тлі загальноприйнятої терапії – промивання кишечника, дієта № 4, без застосування антибактеріального препарату, регідратація (трисіль, регідрон), ферментний препарат (панкреатин), які застосовували згідно діючих інструкцій і ентеросорбент (Атоксил) за 60 хв. до їжі по 4,0 тричі на добу. Хворому призначали і комбінований пробіотик “Лакто” по 1 капсулі тричі на добу через 30 хв. після прийому їжі протягом 5 днів.

У даного пацієнта після зондового промивання шлунку зменшилася нудота. Блювання зникло на першу добу. Домішки слизу у калі спостерігалися до третьої доби, крові до третьої доби. Нормалізація сигми спостерігалася на третю добу. Ознаки зневоднення зникли на третю добу. Біль у животі зник на четверту добу. Нормалізація температури тіла на четверту добу від моменту госпіталізації. Нормалізація випорожнення відбулася на четверту добу. Нормалізація розмірів

печінки відбулася на шосту добу. Клінічне видужання наступило на шосту добу перебування в стаціонарі.

По закінченню лікування у клінічному аналізі крові: $4,50 \times 10^{12}/л$, Нв – 135 г/л, гематокрит – 0,36 л/л, лейкоцити – $6,5 \times 10^9/л$, ШОЕ – 6 мм/год. У лейкоцитарній формулі: п - 11 %, с - 48 %, е - 2%, л - 30 %, м - 9 %. ЛП - 0,60; ГПІ - 0,72; ІЗЛК – 1,56; ПІ – 0,23; РВН – 40,62; ПР – 3,56; ІСНМ – 6,54; ІСЛМ – 3,33; Ілімф – 0,51; ІСЕЛ – 0,07; ІА – 0,88; ЯІ – 0,23; ІК – 1,97; ІЛГ – 4,92; ІЛ ШОЕ – 1,80. ЛП, ГПІ, ІЗЛК, РВН, ПР, Ілімф, ІК, ІЛГ, ІЛ ШОЕ приходили до норми. З випорожнень *S. enteritidis* не виділялась. В аналізі калу на дисбактеріоз рівень біфідобактерій підвищився до 7,80 lg КУО/г, лактобацил до 7,60 lg КУО/г, загальної кількості *E. Coli* до 7,40 lg КУО/г і наявні були гемолізуюча *E. coli* 1,60 lg КУО/г, УПМ 1,35 lg КУО/г, грибів роду *Candida* у кількості 1,10 lg КУО/г.

Ліжко-день у даного пацієнта склав 6 діб. Після проведеного лікування він був виписаний із видужанням.

Приклад 3. Хворий С., 1970 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 2499, був госпіталізований на другу добу від початку захворювання зі скаргами на підвищення температури тіла до $38,1^{\circ} C$, загальну слабкість, нудоту, 1-разове блювання, ниючий біль у животі, що незначно зменшувався після дефекації, часті водяві випорожнення до 12 разів від початку захворювання, кал з домішками крові та слизу. З анамнезу: захворів гостро після вживання супу з курячим м'ясом, винограду, який був придбаний у супермаркеті. При огляді: загальний стан середньої тяжкості, шкіра та слизові оболонки звичайного кольору. Тургор не порушений. Пульс 78 за хв., задовільних властивостей. Артеріальний тиск 130 і 80 мм рт. ст. Зі сторони серця та легенів патологічних відхилень не виявлено. Язик сухий, обкладений жовтим нальотом. Живіт звичайної форми, при пальпації м'який, доступний глибокій пальпації, болючий у епігастрії та навколупупкової ділянці, урчить за ходом товстої кишки, спазмована сигмовидна кишка. Збільшення розмірів печінки на 1,5 см. Було встановлено діагноз: сальмонельоз, гастроінтестинальна форма, гастроентероколіт, середньотяжкий перебіг. Зневоднення 1 ст.

У клінічному аналізі крові: еритроцити – $5,20 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 125 – г/л, гематокрит – 0,41 л/л, лейкоцити – $7,6 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 9 мм/год. У лейкоцитарній формулі: п - 26 %, с - 58 %, е – 1%, л - 10 %, м - 5 %. ЛП - 3,67; ГП - 4,44; ІЗЛК – 5,67; П - 3,10; РВН – 201,07; ПР – 2,20; ІСНМ – 16,80; ІСЛМ – 2, 0; Ілімф – 0,12; ІСЕЛ – 0,10; ІА – 0,34; ЯІ – 0,45; ІК – 8,40; ІЛГ – 1,11; ІЛ ШОЕ – 0,90. При бактеріологічному дослідженні випорожнень була виділена *S. enteritidis*, встановлено дисбіотичні порушення (зниження мікробного числа біфідобактерій до $5,50 \text{ Іг КУО/г}$, лактобацил до $5,20 \text{ Іг КУО/г}$, загальної кількості *E. Coli* до $5,30 \text{ Іг КУО/г}$ і наявність гемолізуючої *E. coli* $1,80 \text{ Іг КУО/г}$, УПМ $5,0 \text{ Іг КУО/г}$, грибів роду *Candida* у кількості $2,10 \text{ Іг КУО/г}$).

Проведено лікування: на тлі загальноприйнятої терапії – промивання кишечника, дієта № 4, регідратація (трисіль, регідрон), антибактеріальний препарат (норфлуксацин), ферментний препарат (панкреатин), які застосовували згідно діючих інструкцій і ентеросорбент (Атоксил) за 60 хв. до їжі по 4,0 тричі на добу. Хворому призначали і комбінований пробіотик “Лакто” по 1 капсулі тричі на добу через 30 хв. після прийому їжі протягом 5 днів.

Спостереження за пацієнтом під час стаціонарного лікування: блювання не було. Домішки слизу у калі спостерігалися до третьої доби, крові до другої доби. Нормалізація сигми відбулась на третю добу. Ознаки зневоднення зникли на третю добу. Біль у животі зник на четверту добу. Нормалізація температури тіла на третю добу від моменту госпіталізації. Нормалізація випорожнення відбулася на четверту добу. Нормалізація розмірів печінки відбулася на п'яту добу. Таким чином, клінічне видужання наступило на п'яту добу перебування в стаціонарі.

Перед виписуванням у клінічному аналізі крові: еритроцити – $4,30 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 120 – г/л, гематокрит – 0,36 л/л, лейкоцити – $5,2 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 4 мм/год. У лейкоцитарній формулі: п - 12 %, с - 55 %, е – 2%, л - 32 %, м - 9 %. ЛП - 0,64; ГП – 0,59; ІЗЛК – 1,68; П – 0,13; РВН – 8,05; ПР – 3,78; ІСНМ – 7,44; ІСЛМ – 3,56; Ілімф – 0,48; ІСЕЛ – 0,06; ІА – 0,82; ЯІ – 0,22; ІК – 2,10; ІЛГ – 4,64; ІЛ ШОЕ – 1,28. ЛП, ГП, ІЗЛК, П, РВН, ПР, ІСНМ, ІСЛМ, Ілімф, ІА, ІК, ІЛГ, ІЛ ШОЕ прийшли до норми. З випорожнень *S. enteritidis* не виділялась. В аналізі калу на

дисбактеріоз рівень біфідобактерій підвищився до 7,90 lg КУО/г, лактобацил до 7,70 lg КУО/г, загальної кількості *E. Coli* до 7,60 lg КУО/г і гемолізуюча *E. coli* не виявлялась, УПМ 1,30 lg КУО/г, грибів роду *Candida* у кількості 1,0 lg КУО/г.

Ліжко-день у даного хворого складав 6 діб. Після проведеного лікування виписаний з одужанням.

Приклад 4. Хворий Ф., 1951 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 2061, був госпіталізований на другу добу від початку захворювання зі скаргами на підвищення температури тіла до 38,4 ° С, загальну слабкість, нудоту, 3-разове блювання, ниючий біль у животі перед дефекацією, часті водяві випорожнення до 9 разів від початку захворювання, кал з домішками крові та слизу. З анамнезу: захворів гостро після вживання млинців, помідорів і огірків, які придбав у магазині. При огляді: загальний стан середньої тяжкості, шкіра та слизові оболонки звичайного кольору. Тургор не порушений. Пульс 80 за хв., задовільних властивостей. Артеріальний тиск 120 і 80 мм рт. ст. Зі сторони серця та легенів патологічних відхилень не виявлено. Язик сухий, обкладений жовтим нальотом. Живіт звичайної форми, при пальпації м'який, доступний глибокій пальпації, болючий у епігастрії та навколупупкової ділянці, урчить за ходом товстої кишки, спазмована сигмовидна кишка. Збільшення розмірів печінки на 2,0 см. Було встановлено діагноз: сальмонельоз, гастроінтестинальна форма, гастроентероколіт, середньотяжкий перебіг. Зневоднення 1 ст.

У клінічному аналізі крові: еритроцити – $4,70 \times 10^{12}/л$, Нь 135 – г/л, гематокрит – 0,42 л/л, лейкоцити – $8,1 \times 10^9/л$, ШОЕ – 8 мм/год. У лейкоцитарній формулі: п - 30 %, с - 56 %, е – 1%, л - 10 %, м - 3 %. ЛП - 4,46; ГП - 4,91; ІЗЛК – 6,69; ПП – 2,89; РВН – 129,23; ІПР – 3,67; ІСНМ – 28,67; ІСЛМ – 3, 33; Ілімф – 0,12; ІСЕЛ – 0,10; ІА – 0,34; ІЯ – 0,54; ІК – 8,60; ІЛГ – 1,15; ІЛ ШОЕ – 0,80. При бактеріологічному дослідженні випорожнень була виділена *S. enteritidis*, встановлено дисбіотичні порушення (зниження мікробного числа біфідобактерій до 5,30 lg КУО/г, лактобацил до 5,20 lg КУО/г, загальної кількості *E. Coli* до 5,10 lg КУО/г і наявність гемолізуючої *E. coli* 2, 0 lg КУО/г, УПМ 4,90 lg КУО/г, грибів роду *Candida* у кількості 1,90 lg КУО/г).

Проведено лікування: на тлі загальноприйнятої терапії – промивання кишечника, дієта № 4, регідратація (трисіль, регідрон), антибактеріальний препарат (норфлуксацин), ферментний препарат (панкреатин), ентеросорбент (ентеросгель), які застосовували згідно діючих інструкцій, комбінований пробіотик (лактовіт форте) по 1 капсулі тричі на добу через 30 хв. після прийому їжі протягом 5 днів.

Спостереження за пацієнтом під час стаціонарного лікування: блювання після промивання шлунку і кишечника не було. Домішки слизу у калі спостерігалися до четвертої доби, крові до третьої доби. Нормалізація сигми спостерігалася на четверту добу. Ознаки зневоднення зникли на третю добу. Біль у животі зник на п'яту добу. Нормалізація температури тіла на четверту добу від моменту госпіталізації. Нормалізація випорожнення відбулася на п'яту добу. Нормалізація розмірів печінки відбулася на сьому добу. Таким чином, клінічне видужання наступило на сьому добу перебування в стаціонарі.

Перед виписуванням у клінічному аналізі крові: еритроцити – $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 127 – г/л, гематокрит – 0,37 л/л, лейкоцити – $6,1 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 6 мм/год. У лейкоцитарній формулі: п - 17 %, с - 50 %, е – 5%, л - 20 %, м - 8 %. ЛШ - 0,50; ГШ - 0,50; ІЗЛК – 2,57; Ш - 0,18; РВН – 6,07; ПР – 3,12; ІСНМ – 8,40; ІСЛМ – 2,50; Ілімф – 0,30; ІСЕЛ – 0,25; ІА – 1,06; ЯІ – 0,34; ІК – 3,35; ІЛГ – 2,78; ІЛ ШОЕ – 1,20. ЛШ, ГШ, Ш, РВН, ІСНМ, ІА, ІЛ ШОЕ прийшли до норми. З випорожнень *S. enteritidis* не виділялась. В аналізі калу на дисбактеріоз рівень біфідобактерій підвищився до 6,80 lg КУО/г, лактобацил до 7,0 lg КУО/г, загальної кількості *E. Coli* до 7,20 lg КУО/г і гемолізуюча *E. coli* не виявлялась, УПМ 1,90 lg КУО/г, грибів роду *Candida* у кількості 2,0 lg КУО/г.

Ліжко-день у даного хворого складав 8 діб. Після проведеного лікування виписаний з одужанням.

Резюме

Повне зникнення симптомів захворювання спостерігалось на 6 - 8 добу. У найкоротший термін у всіх обстежених зникало блювання, тривалість якого не залежала від застосованої терапії ($p > 0,05$). Незалежно від використаного лікування, на третю добу у всіх пацієнтів зникали ознаки зневоднення. Зникнення крові у калі відбулось на 2 – 3 добу, причому найшвидше нормалізація спостерігалась у групі СІІІ ($p < 0,05$). Нормалізація температури відбувалась у групі СІІІ у більш короткий термін порівняно з іншими ($p < 0,05$). Спазм сигми зникав швидше у групах СІІ і СІІІ, де до терапії був доданий досліджуваний пробіотик ($p < 0,05$). Обстежені груп СІІ і СІІІ відмічали відсутність слизу у калі швидше, ніж у групах СІ і СІV ($p < 0,001$). Нормалізація випорожнень у групах СІІ і СІІІ відбувалась найшвидше, у групі СІV пронос зберігався довше ($p < 0,05$), а у пацієнтів групи СІ найдовше ($p < 0,05$). Серед всіх симптомів пізніше всього нормалізувався розмір печінки. У групі СІІІ печінка у найкоротший термін набувала нормальних розмірів ($p < 0,05$). Пізніше всього відбувалась нормалізація у групі СІ ($p < 0,05$) порівняно швидше у групі СІІ ($p < 0,05$).

При виписуванні еритроцити, тромбоцити гематокрит і гемоглобін у групах не відрізнялися і відповідали показникам здорових осіб. У всіх групах залишався лейкоцитоз, найнижчою загальною кількістю лейкоцитів була у групі СІІІ ($p < 0,001$), найвищими показники були в групах СІ та СІV ($p < 0,001$). Кількість паличкоядерних нейтрофілів була найвищою в групах СІ та СІV ($p < 0,001$). Зниження паличкоядерних нейтрофілів, порівняно з групою СІ, спостерігалось в групі СІІ ($p < 0,001$) і найнижчими показники були в групі СІІІ ($p < 0,001$), але в жодній з груп не приходили до норми ($p < 0,001$). Кількість еозинофілів нормалізувалась лише в групі СІІІ ($p < 0,001$), в групах СІІ та СІV цей показник не приходив до норми, але був вищим ніж в групі СІ ($p < 0,001$). Моноцити підвищились у всіх групах, але прийшли до норми лише в групі СІІІ ($p < 0,001$), трохи нижчі показники були в групах СІІ та СІ і найнижчий в групі СІV ($p < 0,05$). Кількість лімфоцитів нормалізувалась лише в групі СІІІ ($p < 0,001$), в групі СІІ цей показник не прийшов до норми, але був вищий ніж в групах СІ та СІV

($p < 0,01$). ШОЕ у всіх групах було вище ніж у здорових осіб: найнижче в групі СІІІ ($p < 0,001$), дещо вищим у групах СІІ та СІV і найвищим у групі СІ ($p < 0,05$).

У реконвалесцентів, що отримували базисну терапію і комбінований пробіотик СІІІ, показники ендогенної інтоксикації ЛП, ІЗЛК, ГПІ, ІК, ІЛГ, ІСНМ, Ілімф, ІСЕЛ, ІА прийшли до норми ($p < 0,001$). ЯІ та ПІ у цій же групі не нормалізувались, але були найнижчими порівняно з іншими ($p < 0,001$). Індекс РВН був найнижчим у групах СІІІ та СІІ. Це свідчить про зменшення ендогенної інтоксикації, нормалізацію лейкоцитарної формули та імунної відповіді.

У групі хворих СІІ, що не отримували антибактеріальних препаратів і використовували комбінований пробіотик нормалізувались ЛП, ІЗЛК, ІК, ІСНМ ($p < 0,001$). ГПІ, ПІ, ІЛГ, Ілімф мали виразнішу тенденцію до нормалізації, ніж у групах СІ та СІV ($p < 0,001$). ІА та ЯІ мали кращу тенденцію до нормалізації у групах СІІ та СІV, ніж у групі СІ.

У групах де лікування проводилося з використанням комбінованого пробіотика (СІІ та СІІІ) зменшується дисбактеріоз кишечника. Найшвидше нормалізується мікробіоценоз у пацієнтів, які отримували досліджувальний пробіотик – групи СІІ та СІІІ ($p < 0,05$). Тенденція до нормалізації спостерігається в осіб пролікованих іншими пробіотиками (СІV) ($p < 0,05$). Найгірші показники отримані при базисній терапії (СІ) ($p < 0,05$).

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Чемич О. М., Мороз Л. В. Зміни інтегральних, інтегративних показників інтоксикації та імунореактивності під час лікування хворих на сальмонельоз. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2016. № 4 (3). С. 426-441.

2. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клінічні особливості сучасного сальмонельозу. Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці: матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України (м. Тернопіль, 7 - 9 жовтня 2015 р.). Тернопіль, 2015. С. 127-129.

3. Чемич О. М. Епідеміологічні особливості сучасного сальмонельозу. Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних

захворювань: матеріали науково – практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, 12 -13 травня 2016 р.) Львів, 2016. С. 233-234.

4. Патент № 119069 України, МПК (2017.01) А61К39/112 (2006.01). “Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих” / Чемич О. М., Мороз Л. В., Чемич М. Д.; заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № и 2017 02814; заявл. 27.03.2017; опубл. 11.09.2017, Бюл. № 17.

5. Chemych O. M., Moroz L. V. Effect of probiotics on the parameters of endogenous intoxication, immunoreactivity and intestinal microbiocenosis patients with salmonellosis. Інфекційні хвороби. 2017. №1. С. 28-34.

6. Чемич О. М., Чемич М. Д., Полов'ян К. С. Ефективність використання комбінованого пробіотика Лакто при сальмонельозі. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 16-18 квітня 2014 р.). Суми, 2014. С. 140-141.

7. Чемич О. М. Клініко-мікробіотична ефективність терапії сальмонельозу. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Суми, 15-16 червня 2016 р.). Суми, 2016. С. 217-222.

8. Чемич О. М., Мороз Л. В. Клінічна ефективність терапії сальмонельозу. Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м. Вінниця, 29-30 вересня 2016 р.). Вінниця, 2016. С. 184-186.

9. Чемич О. М. Вплив пробіотиків на показники ендогенної інтоксикації, імунореактивності при сальмонельозі. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної

конференції, присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ (м. Суми, 25-26 травня 2017 р.). Суми, 2017. С. 288-291.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Кишкові інфекції залишаються однією із найважливіших проблем охорони здоров'я. За даними ВООЗ, найбільш поширеними у світі серед інфекційних хвороб є бактеріальні та вірусні діареї. Проблема сальмонельозу на сьогодні є актуальною - клініка захворювання характеризується частішим розвитком тяжкого та затяжного клінічного перебігу і тривалого бактеріоносійства. Сальмонельози зустрічаються як спорадичні захворювання, так і у вигляді спалахів та посідають провідне місце серед гострих кишкових інфекцій, яких щорічно реєструється біля 94 млн випадків по всьому світі [1]. Повсюдне поширення і значний вплив на здоров'я населення є проблемою у багатьох розвинених країнах Європи, де захворюваність складає 23,4 випадки на 100 тисяч населення [2]. Актуальною ця патологія є і для України [5, 6]. Світова література стверджує, що 1 зареєстрований випадок припадає на 38 незареєстрованих, що вказує на недостатньо розвинутий діагностичний процес [8]. Тому ми вирішили більш детально вивчити діагностичні критерії захворювання.

Серед обстежених нами 297 пацієнтів з гострими кишковими інфекціями у тому числі сальмонельоз - 189 осіб. 97 були пацієнти з гострими кишковими інфекціями викликаними УПМ та 11 з вірусною етіологією. Тому можемо сказати, що УПМ можуть набувати патогенності і викликати захворювання при змінах у співвідношенні облігантної та транзитornoї мікрофлори [245]. У етіологічній структурі цих ГКІ переважала *Kl. pneumoniae* ($p < 0,01$), що говорить про високу адгезивну і колонізаційну активність мікроорганізму і збігається з даними інших дослідників [246-248]. Пацієнтів з вірусною етіологією було найменше і виявляли лише два види вірусів – норовірус та ратавірус.

У подальше дослідження ми вирішили взяти лише пацієнтів з гастроінтестинальною формою сальмонельозу, щоб дослідити можливості пробіотичної терапії на противагу антибактеріальній. Антагоністичну дію нормальної мікрофлори патогенному інвазивному штаму.

Обстежені нами із сальмонельозом – 189 осіб були молодого віку. Серед пацієнтів переважали чоловіки ($p < 0,01$).

У етіології домінували два штами *S. enteritidis* та *S. typhimurium* ($p < 0,01$) з переважанням першого, що відповідає літературним показникам в Україні [2, 5, 32, 33]. Як було проаналізовано *S. enteritidis* частіше викликала захворювання у жінок порівняно з *S. typhimurium* ($p < 0,01$), що можна пов'язати з гендерними особливостями вживання певних продуктів [4, 5].

При аналізі епідеміологічних даних виявлено що харчовий шлях передавання є основним, а контактний виявляється лише в поодиноких випадках. Найбільш контаміновані продукти, на які вказували переважно чоловіки, це яйця птиці, що відповідає літературним даним і вказує на безперервну циркуляцію збудника серед сільськогосподарської птиці (кури, качки, гуси), зокрема, властивості збудника проникати через непошкоджену шкарлупу яєць всередину [61-63]. На другому місці, як ймовірний фактор передавання, були молокопродукти та м'ясо ($p < 0,05$). Також значна кількість госпіталізованих вказували на овочі, рибу, що говорить про недостатність гігієнічних навичок та відсутність термічної обробки [48, 56, 57]. Дещо частіше жінки вказували на контактний шлях і в анамнезі споживання тортів та тістечок ($p < 0,05$). Усі пацієнти виділяли одразу декілька факторів передавання.

Госпіталізація відбувалась протягом всього року, проте пік припадав на липень і серпень місяці, що свідчить про стимулюючий вплив температури довкілля на розмноження і накопичення сальмонел у зовнішньому середовищі [5, 49].

Вищеперераховані продукти створюють сприятливі інкубаційні умови для розмноження, особливо у теплу пору року, за даними літератури існує прямий кореляційний зв'язок між захворюваністю та температурою довкілля вище 20 °C [5, 49]. Яйця та рибодукти частіше виявлялися при сальмонельозі викликаному *S. typhimurium*, тоді як овочі частіше при *S. enteritidis* ($p < 0,05$). Молочні продукти, м'ясо, ковбаси як фактори зустрічалися з однаковою частотою,

з незначним переважанням *S. enteritidis*, що свідчить про домінування штаму на території України [48, 56, 57].

Аналізуючи особливості перебігу, клінічний варіант не мав залежності від етіології та статі. Найчастіше ми реєстрували гастроентеритний варіант, на другому місці гастроентероколітний ($p < 0,01$). Маніфестація симптоматики гастриту із залученням тонкого кишечника є характерною, у той же час коли ураження товстого не є специфічним при даному захворюванні. Саме тому рідше зустрічалися ентеритний та ентероколітний варіанти. Поширення запального процесу відбувалося внаслідок зниження захисної мукозної флори у дистальному відділі кишечника і спричиняло деструкцію стінки [68-71]. Як відомо сальмонела після потрапляння в організм конкурує з нормальною мікрофлорою і для того щоб продовжити зростання використовує водень, який продукують інші мікроорганізми. Потім секретує ефекторний білок третього типу, що запускає потужні запальні реакції [146].

Провідними і характерними скаргами у всіх пацієнтів були: слабкість, підвищення температури та діарея. Діарея, як правило, інвазивного типу із наявністю запалення в ентероцитах тонкого і товстого кишечника. У свою чергу слабкість і підвищення температури, як наслідок розвитку ЕІ, обумовлена дією біологічно активних речовин, таких як гістамін та ендотоксин сальмонел [73, 74]. На другому місці нудота та блювання ($p < 0,01$), як вияв токсикозу і гіпермоторної дискінезії шлунку і кишечника внаслідок дії ендотоксину та порушенням роботи вегетативної нервової системи. Як ознака ендотоксикозу, головний біль виникав у половини пацієнтів (47,09 %) [73-75]. Біль у животі виникав у всіх пацієнтів і одночасно в декількох ділянках, найчастіше локалізувався у мезогастральній та епігастральній ділянках, дещо рідше у правій здухвинній. Біль у вищеперерахованих ділянках є специфічним і відповідає так званому «сальмонельозному трикутнику» і збігається з даними інших авторів [9, 76, 77]. На домішки слизу у калі вказувало більше половини (57,14 %) хворих, а кров виявляли рідше ($p < 0,01$) лише у третини хворих, що підтверджує ураження товстого кишечника. І, відповідно, на переймоподібний біль у гіпогастрій та лівій

здухвинній ділянках скаржились третина хворих, що є характерним при гастроентероколітному варіанті.

Порівнюючи виразність скарг, знайдено певні особливості симптоматики за гендерною ознакою. Встановлено превалювання наступних скарг: у жінок - на нудоту, біль у епігастральній і лівій здухвинній ділянках ($p < 0,05$), головний біль, домішки слизу у калі ($p < 0,05$). У чоловіків частіше були скарги на біль у гіпогастрії ($p < 0,05$). Що, можливо, пов'язано з превалюванням різних етіологічних факторів.

Так при об'єктивному обстеженні ми оцінювали загальний стан пацієнтів за інтегральними маркерами [101]. У всіх пацієнтів була характерна симптоматика – зневоднення та біль у животі при пальпації. Локалізація болю відповідала ураженим відділам: шлунок, тонкий кишечник, рідше товстий кишечник. Болючість виявлялась у декількох ділянках одночасно і найчастіше це мезогастральна та епігастральна ($p < 0,01$), що співпадало з літературними даними [9, 75-77]. Трохи рідше у правій здухвинній ділянці ($p < 0,01$). Найрідше біль локалізувався у гіпогастрії та лівій здухвинній ділянці, лише у третини хворих що підтверджує ураження дистального відділу кишечника ($p < 0,01$). Біль поєднувався з урчанням у кишечнику та у поодиноких випадках зі спазмом сигмоподібної кишки, що відповідає літературним даним і свідчить не тільки про локальну запальну реакцію спричинену колонізацією та інвазією сальмонел, а й дією термолабільного та термостабільного ендотоксину на роботу вегетативної нервової системи, зокрема стимуляцію парасимпатики і підвищенням перистальтики [81-84].

Встановлена залежність клінічної симптоматики від статі, зокрема у чоловіків частіше і значніше змінювалися розміри печінки, виявлявся біль у гіпогастральній ділянці і спазм сигмоподібної кишки ($p < 0,05$), що свідчить про частіше ураження товстого кишечника. Від етіології залежала лише локалізація болю: при *S. typhimurium* незначно частіше визначався больовий синдром у мезогастральній і гіпогастральній ділянках, тоді як у правій здухвинній ділянці він зустрічався рідше ($p < 0,05$), що є закономірним, адже *S. typhimurium* частіше

була етіологічною причиною захворювання у чоловіків. Тому, можливо, етіологічний чинник можемо пов'язати з більш частим ураженням товстого кишечника.

Характерною симптоматикою, що визначає ступінь тяжкості є висота гарячки і тривалість діареї. На догоспітальному етапі у всіх хворих гарячка була більш вираженою ($p < 0,01$) і коливалась у межах $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, а вже при госпіталізації не піднімалась вище $37,8\text{ }^{\circ}\text{C}$, що говорить про більш виражену ЕІ у перші години захворювання, виражену реакцію терморегуляційного центру на ендотоксин. Секреторна діарея ізотонічного типу спостерігалась у всіх пацієнтів і її частота коливалась від 8 до 10 разів на добу, що відповідало середньому ступеню тяжкості згідно з літературними даними [76].

Сальмонельозний ентеротоксин, активуючи аденілатциклазу ентероцитів, призводить до наростання внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозинмонофосфату, фосфоліпідів, простагландинів та інших біологічно-активних речовин. Це призводить до порушення транспорту іонів Na і Cl через мембрану клітин кишкового епітелію з накопиченням їх в просвіті кишки. При виникненні осмотичного градієнту вода виходить з ентероцитів [85, 86]. Секреція води і солей у кишці значно переважає над їх всмоктуванням, тому відповідно зміни спостерігалися і в клінічному аналізі крові: збільшення кількості еритроцитів у 1,2 раза, вмісту гемоглобіну - у 1,1 раза, гематокриту - у 1,1 раза ($p < 0,05$), що свідчить про згущення крові і в свою чергу підтверджує наявність зневоднення, що є характерною ознакою сальмонельозу [89, 90].

Спостерігалася відповідна реакція білої крові на бактеріальну інфекцію і у всіх пацієнтів незначно збільшувалась загальна кількість лейкоцитів та були значні зрушення у лейкоцитарній формулі (зсув вліво): збільшення паличкоядерних нейтрофілів у 6,8 раза; зменшення кількості еозинофілів у 7,6 раза, моноцитів - у 1,7 раза, лімфоцитів - у 1,9 раза. Прискорення ШОЕ відбувалося у 3,3 раза відносно групи порівняння ($p < 0,05-0,001$), отже наявна запальна реакція. У пацієнтів чоловічої статі у 1,1 раза був вищий гематокрит, гемоглобін та кількість паличкоядерних нейтрофілів порівняно з жінками, отже

зневоднення було більш виражене ($p < 0,05$). Щодо етіологічних особливостей, то при *S. enteritidis* збільшення кількості незрілих форм лейкоцитів - паличкоядерних нейтрофілів було вищим у 1,3 раза порівняно з *S. typhimurium* ($p < 0,05$).

У залежності від призначення лікувальних засобів усі обстежені були розподілені на чотири групи : CI ($n = 52$), CII ($n = 29$), CIII ($n = 83$), CIV ($n = 25$). У всіх групах переважали чоловіки ($p < 0,05$). Всі пацієнти були молодого віку, достовірної різниці між групами не було ($p > 0,01$). Етіологічним чинником у всіх групах частіше була *S. enteritidis*, *S. typhimurium* виявлялась втричі рідше ($p < 0,01$).

Клінічний аналіз крові вказував на згущення, зокрема збільшення показника гематокриту і гемоглобіну, кількості еритроцитів ($p < 0,01$). Збільшення загальної кількості лейкоцитів було незначне у 1,3-1,4 раза, проте достовірно порівняно з здоровими особами ($p < 0,01$). Зрушення у лейкоцитарній формулі відбувалися за рахунок збільшення незрілих форм – паличкоядерних нейтрофілів (зсув вліво) у 6,5-7 разів ($p < 0,01$), а кількість сегментоядерних нейтрофілів залишалася незмінною ($p > 0,01$) [93, 94]. Що говорить нам про адаптивну реакцію на інфекційний процес, збільшення фагоцитарної активності. Відбувалось зменшення кількості еозинофілів, моноцитів, лімфоцитів (у 6,8-10,4; 1,5-2; 1,8-1,9 раза відповідно; $p < 0,01$), це свідчить про слабку активність клітинного імунітету, відповідно зменшення продукування антитіл. Плазматичні клітини зникали ($p < 0,01$). ШОЕ підвищувалося у 3,1 – 3,4 раза ($p < 0,01$), що підтверджує наявність запальної реакції [249]. Достовірної різниці між групами не було ($p > 0,01$).

Розраховані інтегративні гематологічні індекси, проведена їх статистична обробка, здійснена оцінка СЕІ і неспецифічної реактивності. Також здійснено співставлення отриманих результатів з використанням MS Excel та Android-додатку. Встановлено, що показники ЛШ, ІЗЛК, ГПШ, ПШ, РВН, ІСНМ, ІЛ ШОЕ, ЯІ - підвищувалися; а індекси ІЛГ, Ілімф, ІСЕЛ, ІА – знижувалися ($p < 0,05$). Не відбувалось достовірних змін ІІР та ІСЛМ ($p > 0,05$). Не встановлено залежності показників від статі та етіології ($p > 0,05$).

Встановлено збільшення при госпіталізації: ЛП - у 6,5 - 7,1 раза, ГП - у 8,5 - 10, ІЗЛК - у 2,5 – 2,7 ($p < 0,05$), що говорить про наявність ендогенної інтоксикації та запальної реакції у шлунково-кишковому тракті хворих усіх груп. Спостерігається зменшення числа еозинофілів, лімфоцитів та моноцитів і відповідно зростання кількості сегментоядерних форм лейкоцитів.

ІК був збільшений у 2,7 – 2,9 раза ($p < 0,05$), що вказує на розвиток інтоксикації, запальної реакції середнього ступеня тяжкості. ІЛ ШОЕ збільшився у 1,7 – 1,8 ($p < 0,05$), ІЛГ знизився у 2,2 – 2,4 раза ($p < 0,05$). ІСНМ збільшився у 2,3 – 2,7 раза ($p < 0,05$). Показники відображають зрушення лейкоцитарної формули вліво, активацію неспецифічного запального процесу та можливий розвиток автоімунних процесів [21, 112, 113]. Одночасне підвищення ІЗЛК та зниження ІЛГ свідчить про розвиток ендогенної інтоксикації та порушення імунологічної реактивності внаслідок автоінтоксикації організму при деструкції власних клітин та при дії бактеріальних ендо- і екзотоксинів [106, 109-111], ІР, ІСЛМ не змінювалися ($p > 0,05$).

РВН був значно збільшений у всіх обстежених у 5,3 – 5,5 раза ($p < 0,05$), що свідчить про декомпенсовану ендогенну інтоксикацію [22, 107, 108].

Ілімф знижався у 2,6 - 2,8 раза ($p < 0,05$) - це вказує на активну адаптивну реакцію білої крові та імунодефіцитний стан клітинного типу, зокрема на зниження неспецифічного протиінфекційного захисту внаслідок інтоксикації. ІСЕЛ знизився у 3,3 – 4,4 раза ($p < 0,05$), ІА – у 2,8 - 3 ($p < 0,05$). Зниження ІСЕЛ відображає переважання реакцій уповільненого типу над гіперчутливістю негайного типу, що призводить до запуску алергічних механізмів на тлі інтоксикації та знаходить своє підтвердження у змінах ІА [115 - 117].

ЯІ був підвищеним у 7 – 8,3 раза ($p < 0,05$), що відображає запальну реакцію середнього ступеня тяжкості, зміни білого паростка крові на антигенну і цитокінову стимуляцію. Зростання засвідчує інтоксикацію та порушення здатності нейтрофілів елімінувати антиген у зв'язку із збільшенням кількості молодих форм (паличкоядерних нейтрофілів) [22, 106].

Наявність гострого запального процесу відображає ПІ, який збільшився у 28,8 – 34 разів ($p < 0,05$) [22, 107, 108].

Всі вищепераховані показники допомагають лікарю у діагностиці, оскільки сьогодні верифікація діагнозу проводиться на підставі здебільшого бактеріологічного дослідження випорожнень, результати якого є остаточними лише через декілька днів [74]. Тому на первинному етапі лікарю призначати лікування доводиться опираючись на епідеміологічні та клінічні данні, і терапія має бути максимально безпечною. Оцінка ендогенної інтоксикації допомагає визначити деякі аспекти патогенезу захворювання, сприяти більш об'єктивній оцінці ступеня тяжкості, повноти одужання і уточнити необхідність призначення патогенетичних засобів [123].

При дослідженні мікробіоценозу кишечника в гострому періоді було виявлено, що в усіх групах хворих кількість біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички була на два-три порядки меншою, ніж у контрольній групі, при збільшеному на три-шість Ig КУО/г рівнів інших представників УПМ, гемолізуючої кишкової палички та грибів роду *Candida*. Достовірної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Було встановлено, що гемолізуючі мікроорганізми, умовнопатогенні мікроорганізми і гриби роду *Candida* частіше виявлялися у групі, де етіологічним фактором захворювання була *S. enteritidis* ($p < 0,05$), що говорить про можливі більш тісні симбіотичні зв'язки.

Виявлено кореляційні зв'язки між індексами інтоксикації ЛП, ІЗЛК, ГПІ, ПІ, РВН та тривалістю діареї, тривалістю гарячки ($p < 0,001$). ЛП, ГПІ, ПІ, РВН зв'язані з виразністю гарячки ($p < 0,001$). Індекси інтоксикації ЛП, ІЗЛК, ГПІ, ПІ, РВН між собою теж мали кореляційні зв'язки ($p < 0,05$). Що підтверджує інтоксикаційний синдром, та тісний зв'язок клінічної симптоматики і гематологічних змін [21].

Клінічна характеристика запального синдрому підтверджується кореляційними зв'язками між ІЛГ та ІЛ ШОЕ ($p < 0,001$). При наявності запальної реакції ІЛГ знижується а ІЛ ШОЕ підвищується. Кореляційний зв'язок виявлено

між ІЛГ, ІЛ ШОЕ та тривалістю болю у животі при пальпації ($p < 0,05$). Встановлено кореляційний зв'язок спазму сигми з ІК ($p < 0,01$), наявність домішок слизу з ІК ($p < 0,05$).

Також наявний зв'язок клінічної симптоматики: тривалістю болю у животі при пальпації та спазмом сигми ($p < 0,001$); між наявністю болю та домішками слизу ($p < 0,01$), домішками крові ($p < 0,01$). Сильні кореляційні зв'язки між спазмом сигми та домішками слизу ($p < 0,001$), крові ($p < 0,001$). Зв'язки симптоматики і індексів запалення підтверджують наявність запального процесу у кишечнику.

Рівень біфідобактерій мав прямий кореляційний зв'язок з ІЛГ та Ілімф, з ІЛ ШОЕ ($p < 0,05$). Рівень лактобактерій також мав прямий кореляційний зв'язок з Ілімф ($p < 0,05$), ІА ($p < 0,001$). Тобто при зниженні біфідобактерій та лактобактерій знижався рівень лімфоцитів і відповідно активність клітинного імунітету, підвищувався рівень інтоксикації. Це підтверджує стимулюючий вплив на імунореактивну систему та дезінтоксикаційні і протизапальні властивості мукозної флори кишечника [108, 118].

У свою чергу рівень гемолізуючих мікроорганізмів мав прямий кореляційний зв'язок з ПІ ($p < 0,001$), ІСНМ ($p < 0,01$), ГПІ ($p < 0,01$), ЛПІ ($p < 0,01$), РВН ($p < 0,01$), ІЗЛК ($p < 0,05$). УПМ мали прямий кореляційний зв'язок з ЛПІ ($p < 0,05$), ІЗЛК ($p < 0,05$), ГПІ ($p < 0,05$), ПІ ($p < 0,01$). Гриби роду *Candida* з ЛПІ ($p < 0,05$), РВН ($p < 0,05$), ІЗЛК ($p < 0,05$), ІК ($p < 0,05$), ГПІ ($p < 0,05$), ПІ ($p < 0,05$). Це доводить, що гемолізуючі мікроорганізми, УПМ та гриби роду *Candida* мають стимулюючий вплив на розвиток ендогенної інтоксикації, запальних реакцій і алергізуючий вплив. Впливають на зміни у формулі крові, зокрема зростає рівень незрілих форм нейтрофілів (паличкоядерні), знижається кількість еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів та підвищується ШОЕ, що говорить про наявність запальної реакції, дефіцит клітинного захисту [120, 121].

Аналізуючи мікробіоценотичні зміни було виявлено прямі кореляційні зв'язки між біфідобактеріями і лактобактеріями ($p < 0,05$). І негативні зв'язки між біфідобактеріями і гемолізуючими мікроорганізмами ($p < 0,05$), УПМ ($p < 0,05$) та

грибами роду *Candida* ($p < 0,05$). Також негативний кореляційний зв'язок між лактобактеріями на гемолізуючими мікроорганізмами ($p < 0,05$). Це говорить про підтримуючий вплив біфідо- і лактобактерій, при зниженні рівня яких активізується просвітня мікрофлора, що підсилює патологічний запальний процес у кишечнику та синдром ендогенної інтоксикації.

Поділивши пацієнтів на чотири групи залежно від лікування, ми вивчали ефект терапії базисної (CI), терапії без антибіотика, але з додаванням досліджуваного пробіотика (CII), базисної терапії з досліджуваним пробіотиком (CIII), та базисної терапії з іншими пробіотиками (CIV). Ми досліджували ефект пробіотичної терапії для того, щоб максимально відійти від антибактеріальної, так як резистентність сальмонел до препаратів, складає значну проблему для охорони здоров'я [135]. Стійкість до фторхінолонів і цефалоспоринов широкого спектру дії, розвивається на фоні втрати чутливості до ампіциліну, хлорамфеніколу, котримоксазолу, тетрацикліну, гентаміцину і значно обмежують можливості терапії, що складає значну небезпеку при ускладнених сальмонельозах [136-138]. Лікування з використанням офлоксацину та ципрофлоксацину дає позитивний ефект при збільшенні дози препарату, або продовженні терміну лікування [134]. Також не варто забувати про ускладнення антибіотикотерапії, до яких належить ідіосинкразія, алергічні реакції, токсичні ефекти, реакції, пов'язані з біологічною дією (дисбактеріоз, кандидози, суперінфекція, реакція бактеріолізу тощо), можливий розвиток антибіотикоасоційованої діареї (ААД) [144, 145].

Повне зникнення симптомів захворювання спостерігалось на 6 - 8 добу. У найкоротший термін у всіх обстежених зникало блювання, тривалість якого не залежала від застосованої терапії ($p > 0,05$). Незалежно від використаного лікування, на третю добу у всіх пацієнтів зникали ознаки зневоднення. Що говорить про ефективно проведену загальноприйнятту регідратаційну та дезінтоксикаційну терапію [76, 124].

Зникнення крові у калі відбулось на 2 – 3 добу, причому найшвидше нормалізація спостерігалась у групі CIII ($p < 0,05$). Нормалізація температури відбувалась у групі CIII у більш коротший термін порівняно з іншими ($p < 0,05$).

Спазм сигми зникав швидше у групах СІІ і СІІІ, де до терапії був доданий досліджуваний пробіотик ($p < 0,05$). Обстежені груп СІІ і СІІІ вказували на відсутність слизу у калі швидше, ніж у групах СІ і СІV ($p < 0,001$). Нормалізація випорожнень у групах СІІ і СІІІ відбувалась найшвидше, у групі СІV пронос зберігався довше ($p < 0,05$), а у пацієнтів групи СІ найдовше ($p < 0,05$). Серед всіх симптомів пізніше всього нормалізувався розмір печінки. У групі СІІІ печінка у найкоротший термін набувала нормальних розмірів ($p < 0,05$). Пізніше всього відбувалась нормалізація у групі СІ ($p < 0,05$) порівняно швидше у групі СІІ ($p < 0,05$). Судячи з динаміки клінічної симптоматики, швидших репараційних процесів, пробіотики мають здатність зменшувати запальні та алергічні реакції, при захворюваннях спричинених надмірною реакцією імунної системи, пригнічуючи ефекторні клітини і індукуючи механізми толерантності, які пригнічують запальні процеси у кишечнику, що підтверджують дані сучасної літератури [187, 194, 195].

У реконвалесцентів, що отримували базисну терапію і комбінований пробіотик (СІІІ), показники ендогенної інтоксикації ЛШ, ІЗЛК, ГШ, ІК, ІЛГ, ІСНМ, Ілімф, ІСЕЛ, ІА прийшли до норми ($p < 0,001$). ЯІ та Ш у цій же групі не нормалізувались, але були найнижчими порівняно з іншими ($p < 0,001$). Індекс РВН був найнижчим у групах СІІІ та СІІ. Це свідчить про зменшення ендогенної інтоксикації, нормалізацію лейкоцитарної формули та імунної відповіді [22, 106].

У групі хворих СІІ, що не отримували антибактеріальних препаратів і використовували комбінований пробіотик нормалізувались ЛШ, ІЗЛК, ІК, ІСНМ ($p < 0,001$). ГШ, Ш, ІЛГ, Ілімф мали виразнішу тенденцію до нормалізації, ніж у групах СІ та СІV ($p < 0,001$). ІА та ЯІ мали кращу тенденцію до нормалізації у групах СІІ та СІV, ніж у групі СІ.

У групах де лікування проводилося з використанням комбінованого пробіотика (СІІ та СІІІ) зменшується дисбактеріоз кишечника. Найшвидше нормалізується мікробіоценоз у пацієнтів, які отримували досліджувальний пробіотик – групи СІІ та СІІІ ($p < 0,05$). Тенденція до нормалізації спостерігається

в осіб пролікованих іншими пробіотиками (CIV) ($p < 0,05$). Найгірші показники отримані при базисній терапії (CI) ($p < 0,05$).

Отже, пробіотичні бактерії при взаємодії з епітеліальними клітинами кишечника стимулюють проліферацію імунних клітин і їх активність, зокрема продукцію цитокінів та антитіл, тим самим підвищують ефективність імунної відповіді, спрямованої проти патогенів та протизапальну дію [191, 192].

Загалом, аналізуючи показники індексів ендогенної інтоксикації та їх динаміку можемо стверджувати, що пробіотики стимулюють природний імунітет, а також пригнічують активність патогенної мікрофлори; підвищують фагоцитарну активність; підсилюють неспецифічні бар'єрні функції епітелію. Підтверджують свій протизапальний ефект, так як за даними літератури, конкуруючи з патогенами за вплив на дендритні клітини, перешкоджають активації Т-хелперів і продукції прозапальних цитокінів, а також підсилюють синтез протизапальних інтерлейкінів - 1, -4, -10; продукують коротколанцюгові жирні кислоти, які є енергетичним ресурсом для епітеліоцитів, що регулюють ріст і диференціювання клітин, а також здійснюють власне протизапальну дію. Одним з основних механізмів дії пробіотиків вважається їх конкурентна взаємодія з патогенною мікрофлорою, яка активує імунну відповідь [198-200], що доводить динаміка змін мікробіоценозу кишечника у наших дослідженнях.

Ефективність запропонованої нами терапії, де у схемах є досліджуваний пробіотик достовірно вища. У групах де лікування проводилося з використанням комбінованого пробіотика (CII та CIII) зменшується дисбактеріоз кишечника. Найшвидше нормалізується мікробіоценоз у пацієнтів, які отримували досліджувальний пробіотик – групи CII та CIII ($p < 0,05$). Тенденція до нормалізації спостерігається в осіб пролікованих іншими пробіотиками (CIV) ($p < 0,05$). Найгірші показники отримані при базисній терапії (CI) ($p < 0,05$). Отже ефективність досліджуваного пробіотика оцінюється не тільки динамікою у клініці але й лабораторно.

Особливістю запропонованого нами препарату є дріжджі *S. boulardii*, які входять у склад, і їх здатністю до самоелімінації. Дані мікроорганізми

розглядають як тимчасову кишкову мікрофлору, що здатна до підтримки та регулювання еубіозу, яку через 3-5 днів після останнього введення не знаходять у випорожненнях. *S. boulardii* є прямими антагоністами стосовно УПМ і патогенних мікроорганізмів, знижують виділення у просвіт кишечника води та електролітів, збільшують активність дисахаридаз, перешкоджають дії екзотоксинів факультативної і транзиторної мікрофлори (особливо *C. difficile*) шляхом конкурентного блокування рецепторів на ентероцитах, стимулюють синтез sIg A, мають трофічну дію на слизову оболонку кишечника внаслідок стимуляції вивільнення поліамінів (сперміну та спермідину) [196, 197].

Отже, ряд виділених нами епідеміологічних та клінічних особливостей перебігу сальмонельозу дозволить швидше поставити клінічний діагноз. При аналізі інтегративних індексів інтоксикації та імунореакивності лікар може легко проаналізувати стан пацієнта і визначитися з схемою терапії.

Нами запропоновані оптимальні схеми лікування, які максимально вкорочують тривалість захворювання і сприяють швидкому відновленню кишкової мікрофлори. Схема лікування сальмонельозу без антибактеріального препарату з додаванням досліджуваного пробіотика відкриває нові можливості і перспективи у боротьбі з антибіоткорезистентністю.

ВИСНОВКИ

1 Сальмонельоз займає провідне місце серед гострих кишкових інфекцій. В Україні рівень захворюваності становить 20,91 на 100 тис. населення. Сьогодні діагностичні критерії ступеня тяжкості сальмонельозу на тлі дослідження клінічних параметрів і показників ендогенної інтоксикації остаточно не сформовані, а терапія, яка б сприяла регресії клініко-лабораторних параметрів і відновленню стану мікробіоценозу товстої кишки, достатньою мірою не розроблена. Отже, проведення таких досліджень дозволить виявити патогенетичні особливості перебігу хвороби залежно від обраної терапії, об'єктивізувати визначення ступеня тяжкості та довести ефективність призначеної терапії.

2 У хворих на сальмонельоз провідним етіологічним чинником є *S. enteritidis* (74,10 %), яка викликає частіше захворювання у жінок (у 1,3 раза, $p < 0,01$), на відміну від *S. typhimurium*, яка частіше виявляється у чоловіків (у 2,4 раза, $p < 0,01$). *S. enteritidis* є збудником сальмонельозу в осіб більш молодшого віку, ніж *S. typhimurium* (відповідно $(39,35 \pm 1,79)$ року і $(44,59 \pm 1,51)$ року; $p < 0,05$). Основними ймовірними факторами передачі сальмонельозу у чоловіків частіше, ніж у жінок є яйця птиці (47,97 % проти 28,79 %, $p < 0,05$), молокопродукти (30,89 % проти 27,27 %, $p < 0,05$), а в жінок частіше, ніж у чоловіків – рибопродукти (19,70 % проти 13,82 %, $p < 0,05$), споживання кондитерських виробів (7,58 % проти 3,25 %, $p < 0,05$). При сальмонельозі збудником якого є *S. typhimurium* факторами передачі частіше є яйця (46,94 % проти 39,29 %, $p < 0,05$) та рибопродукти (18,37 % проти 12,86 %, $p < 0,05$), а при виявленні *S. enteritidis* – овочі (у 1,9 раза частіше, $p < 0,05$).

3 При гастроінтестинальній формі сальмонельозу переважають гастроентеритний (51,85 %) і гастроентероколітний (32,28 %) варіанти. Вираженість симптоматики залежить від гендерної ознаки та етіологічного чинника. У жінок на відміну від чоловіків частіше превалюють скарги на нудоту (89,39 % проти 73,17 %, $p < 0,05$), біль в епігастральній (66,67 % порівняно із 60,98 %, $p < 0,05$) і лівій здухвинній ділянках (37,88 % порівняно з 33,33 %, $p < 0,05$), головний біль (53,03 % порівняно із 43,90 %, $p < 0,05$) та домішки слизу

в калі (63,64 % порівняно з 53,66 %, $p < 0,05$). У чоловіків частіше, ніж у жінок, виявляються збільшення розмірів печінки (43,09 % порівняно з 28,79 %, $p < 0,05$), біль у гіпогастральній ділянці (35,77 % порівняно з 27,27 %, $p < 0,05$) і спазм сигмоподібної кишки (17,07 % порівняно із 6,06 %, $p < 0,05$). При сальмонельозі, спричиненому *S. typhimurium*, частіше, ніж при виявленні *S. enteritidis*, визначається больовий синдром у мезогастральній (83,67 % порівняно із 71,43 %, $p < 0,05$) і гіпогастральній (38,78 % порівняно з 30,17 %, $p < 0,05$) ділянках, тоді як у правій здухвинній ділянці він діагностується рідше (53,06 % порівняно із 63,57 %, $p < 0,05$). Мікробіотичні зміни характеризуються зменшенням кількості біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички (на 2–3 lg, $p < 0,001$), при збільшеному (на 3–6 lg, $p < 0,001$) рівні гемолізуючих і умовнопатогенних мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, а частота змін превалює при *S. enteritidis* ($p < 0,05–0,001$). Гематологічні зміни у хворих на сальмонельоз, спричинений *S. enteritidis*, характеризуються більшою кількістю паличкоядерних нейтрофілів (на 21,20 %) та меншим умістом гемоглобіну (на 4,10 %), тромбоцитів (на 6,14 %) ($p < 0,05$).

4 У гострому періоді сальмонельозу, незалежно від статі та етіології, виражені СЕІ і зміни неспецифічної реактивності підтверджувалися підвищенням ЛШ (у 6,9 раза), ІЗЛК (у 2,6), ГПШ (у 9,4), ПШ (у 32,6), РВН (у 5,5), ІСНМ (у 2,5), ІЛШОЕ (в 1,7), ЯІ (у 8,0 раза) та зниженням ІЛГ (у 2,3 раза), Ілімф (у 2,5), ІСЕЛ (у 4,0), ІА (у 2,8) ($p < 0,05$). Роль СЕІ і змін неспецифічної реактивності у клінічному перебігу сальмонельозу підтверджують корелятивні зв'язки між індексами ендогенної інтоксикації та тривалістю діарейного синдрому і гарячки (r від +0,35 до +0,89; $p < 0,01$), між тривалістю больового синдрому та індексами запалення ($r = +0,38$; $r = +0,51$; $p < 0,05–0,001$), між спазмом сигмоподібної кишки, наявністю домішок слизу і крові у калі та індексом запалення ($r = +0,53$; +0,48; +0,28; $p < 0,05–0,001$). Інформативними клініко-лабораторними параметрами при створенні математичної моделі ступеня тяжкості хвороби та [Android](#)-додатка виявилися кількість випорожнень хворого за 1 добу, температура тіла, показники ЛШ і ІЗЛК.

5 У хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу при госпіталізації зменшена кількість у кишечнику біфідобактерій (на 2,3 lg), лактобацил (на 2,2 lg) і кишкової палички (на 1,8 lg) при збільшенні гемолізуючих (на 1,9 lg) і УПМ (на 3,8 lg) та грибів роду *Candida* (на 2,3 lg), порівняно зі здоровими особами, з частішим виявленням зазначених змін при сальмонельозі, спричиненому *S. enteritidis* (40,71; 46,43; 46,43 %; *S. typhimurium* – 20,41; 30,61; 26,53 % відповідно) ($p < 0,05-0,001$). Вплив змін мікробіоценозу товстої кишки на вираженість ендогенної інтоксикації й неспецифічної реактивності підтверджують кореляційні зв'язки ($p < 0,05-0,001$) між рівнем біфідобактерій та індексом запалення ($r = -0,42$); біфідобактерій та лактобактерій з індексами неспецифічної реактивності, індексами активності запалення ($r =$ від +0,41 до +0,69); розвиток і вираженість ендогенної інтоксикації, запальних реакцій та алергізацію – зв'язок індексів інтоксикації, неспецифічної реактивності та алергізації з гемолізуючими мікроорганізмами ($r =$ від +0,45 до +0,84); УПМ ($r =$ від +0,41 до +0,56); грибами роду *Candida* ($r =$ від +0,41 до +0,47).

6 Залучення до базисного лікування хворих на сальмонельоз комбінованого пробіотика як під час проведення антибактеріальної терапії (група СІІІ), так і без неї (група СІІ) сприяє пришвидшенню нормалізації клініко-лабораторних параметрів. У пацієнтів групи СІІІ зникнення симптомів відбувалося у 1,2–1,6 раза швидше, а в групі СІІ – в 1,1–1,6 раза швидше порівняно з групами СІ та СІV ($p < 0,05-0,001$). У хворих СІІ та СІІІ груп, на відміну від обстежених СІ та СІV груп, на момент завершення курсу лікування встановлено нормалізацію кількості біфідобактерій (відповідно $(7,71 \pm 0,19)$, $(7,79 \pm 0,09)$ lg КУО/г), лактобацил (відповідно $(7,47 \pm 0,13)$, $(7,63 \pm 0,08)$ lg КУО/г) та загальної кількості кишкової палички (відповідно $(7,25 \pm 0,17)$, $(7,23 \pm 0,11)$ lg КУО/г); зникнення гемолізуючих мікроорганізмів у хворих групи СІІІ; зменшення кількості УПМ та грибів роду *Candida* у пацієнтів груп СІІ ($(1,33 \pm 0,17)$, $(1,13 \pm 0,13)$ lg КУО/г) та СІІІ ($(1,30 \pm 0,11)$, $(1,08 \pm 0,08)$ lg КУО/г), $(2,0 \pm 0,19)$, $(1,88 \pm 0,30)$ lg КУО/г) ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 При встановленні діагнозу і ступеня тяжкості хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу необхідно враховувати особливості їх перебігу залежно від статі пацієнтів, етіологічного чинника захворювання та епідеміологічних даних. У жінок превалюють скарги на нудоту, біль в епігастральній і лівій здухвинній ділянках, головний біль, домішки слизу в калі; у чоловіків – скарги на біль у гіпогастрії, збільшення розмірів печінки, спазм сигмоподібної кишки, значно збільшені показники гематокриту, гемоглобіну та кількість паличкоядерних нейтрофілів порівняно з жінками. Серед хворих на сальмонельоз, спричинений *S. enteritidis*, переважають жінки з імовірним фактором передачі через овочі, з локалізацією болю у правій здухвинній ділянці та значною кількістю паличкоядерних нейтрофілів. При сальмонельозі, спричиненому *S. typhimurium*, переважають чоловіки з імовірним фактором передачі через яйця, рибопродукти з локалізацією болю в мезогастральній та гіпогастральній ділянках.

2 Для швидкого об'єктивного оцінювання ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу необхідно використовувати запропоновані високоінформативні діагностичні критерії (кількість випорожнень хворого за 1 добу, температура тіла, ЛП і ІЗЛК). Визначення показників СЕІ, неспецифічної реактивності потрібно здійснювати в автоматичному режимі за допомогою створених мобільних додатків для операційної системи Android «Індекси ендогенної інтоксикації» і «Ступінь тяжкості сальмонельозу».

3 Під час вибору схеми лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу потрібно враховувати результат показника, розрахованого за допомогою створеного мобільного додатка. Якщо він відповідає середньому або легкому ступеню тяжкості, необхідно призначати схему лікування – базисну терапію без антибактеріального препарату з додаванням досліджуваного КП (живі ліофілізовані *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$; спори *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*) $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$). Пацієнтам із

середнім ступенем тяжкості, в яких температура не досягла нормальних показників до третьої доби та випорожнення не нормалізувалися до четвертої доби, або з тяжким перебігом, за розрахунками, призначати базисну терапію, антибактеріальний препарат і досліджуваний КП.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. International Collaboration on Enteric Disease ‘Burden of Illness’ Studies: The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. / Majowicz SE, Musto J, Scallan E et al. *Clin Infect Dis*. 2010. 50(6). P. 882–889.
2. EU summary report on zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks 2014. *EFSA Journal*. 2015. 13(12). P. 4-5.
3. Farm animal contact as risk factor for transmission of bovine-associated *Salmonella* subtypes / J. Kevin, D. Lorin et al. *Emerging Infectious Diseases CME*. 2012. 18 (12). P. 1929-1936
4. Андрейчин М. А. Небезпечна динаміка інфекційної захворюваності в Україні. *Інфекційні хвороби*. 2017. 2 (88). С. 4-8.
5. Інформаційний бюлетень про розповсюдженість сальмонел серед людей (хворих та носіїв) та в об’єктах середовища життєдіяльності людини на території України у 2015 році : інформаційний лист. – К. : ДЗ «Центральна санітарно-епідеміологічна станція» МОЗ України, 2016. – 9 с.
6. Бубало В.О. Сучасний стан захворюваності на сальмонельози в Україні. *Український медичний альманах*. 2013. Т. 16, № 3. С. 26-28.
7. Heymann DL editor. *Control of Communicable Diseases Manual*. 19th ed. Washington, D.C.: American Public Health Association; 2008.
8. Web-based surveillance and global *Salmonella* distribution, 2000-2002 / E.Galanis, D.Wong, M.E. Patric et al. *Emerg.Infect.Dis*. 2006. V.12. P.1-7.
9. Estimates of foodborne illness-related hospitalizations and deaths in Canada for 30 specified pathogens and unspecified agents. / Thomas M. K., Murray R., Flockhart L., et al. *Foodborne Pathogens and Disease* 2015. 12 (10). P. 820–827. 10.1089/fpd.2015.1966
10. Herman K. M. Outbreaks attributed to fresh leafy vegetables, United States, 1973-2012. / Herman K. M., Hall A. J., Gould L. H. *Epidemiology & Infection* 2015. 143 (14). P. 3011–3021.

11. Чемич М. Д., Андрейчмн М. А., Захлебаєва В. В. Інтегративні показники ендогенної інтоксикації організму та гематологічні зміни при шигельозі. Інфекційні хвороби. 2009. 2. Р. 42–47.
12. Guillir L., Danan C. Use of quantitative microbial risk assessment when investigating foodborne illness outbreak . International journal of microbiology. 2013. V. 166. P. 471-478.
13. Mellou K., Sideroglou T. Evaluation of underreporting of salmonellosis and shigellosis hospitalized cases in Greece, 2011. BMC Public Health. 2013. № 13. P. 875-877.
14. Salmonella: a review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance / Eng S. K., Pusparajah P., Ab Mutalib N. S., et al. Frontiers in Life Science. 2015. 8 (3). P. 284–293.
15. Dewaal C. S., Grooters S. Antibiotic Resistance in Foodborne Pathogens. Washington, DC: Center for Science in the Public Interest. 2013. P. 1–22.
16. Bacteriophages Contribute to the Spread of Antibiotic Resistance Genes among Foodborne Pathogens of the Enterobacteriaceae Family – A Review / Anna Colavecchio, Brigitte Cadieux, Amanda Lo, et al. Frontiers in Microbiology. 2017. 8: 1108. doi: 10.3389/fmicb.2017.01108
17. Martinez R. C. R., Bedani R., Saad S. M. I. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. The British journal of nutrition. 2015. 114(12). P. 1993-2015. doi: 10.1017/S0007114515003864.
18. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. / Fontana L., Bermudez-Brito M., Plaza-Diaz J., et al. Br J Nutr. 2013 - 109 (2). P. 35–50.
19. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника / Яковенко А. В., Иванов А. Н., Прянишникова А. С. и др. Лечащий Врач : журнал. 2011. № 07. С. 10-14.

20. Lewis S. J., Heaton K. W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997. 32 (9). P. 920–924. DOI:10.3109/00365529709011203.
21. Разнатовская Е. Н. Интегральные индексы эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2012. 2(9). P. 119-120.
22. Сипливый В. А., Конь Е. В., Евтушенко Д. В. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита. *Клінічна хірургія.* 2009. № 9. С. 21-26.
23. Android Studio. The Official IDE for Android [электронный ресурс] – режим доступа: <https://developer.android.com/studio/index.html> – nazva z ekranu.
24. Start Android [электронный ресурс] – режим доступа: <http://startofandroid.com> (дата звернення 31.08.2017).
25. Gerbert Shildt. *Java 8. The Complete Reference, 9th Edition.* — М.: «Vilyams». 2015. 1376 pp.
26. Key S. Horstmann, Gari Kornell. *Core Java, Volume I: Fundamentals, 9th Edition.* — М.: «Vilyams». 2013. 864 pp.
27. Ильенко Л. И., Холодова И. Н. Дисбактериоз кишечника у детей. *Лечебное дело.* 2008. № 2. С. 3–13.
28. Malorny B., Hauser E., Dieckmann R. New approaches in subspecies-level *Salmonella* classification. In: Porwollik S., editor. *Salmonella From Genome to Function.* Norfolk, UK: Academic Press. 2011. 1–23 pp.
29. Соколов Д.М., Соколов М.С. Ускоренные методы выявления бактерий рода *Salmonella* в пищевых продуктах и сырье. *Вопросы питания.* 2013. Т. 82, № 1. С. 33–40.
30. *Salmonella: A foodborne pathogen* / Pui C.F., Wong W.C., Chai L.C. et al. *International Food Research Journal.* 2011. № 18. P. 465–473.
31. Подборнов В. М., Подборнов А. М. Бактерии сальмонеллы и сальмонеллезы. – М.: БИНОМ, 2010. 117 с.

32. Serovar distribution, antimicrobial resistance profiles, and PFGE typing of *Salmonella enterica* strains isolated from 2007–2012 in Guangdong, China / Bixia Ke, Jiufeng Sun, Dongmei He et al. *BMC Infectious Diseases*. 2014. 14:338. doi: 10.1186/1471-2334-14-338.
33. Sources of human non-typhoid salmonellosis: a review. / Neto F. O. C., Filho P. R. A, Barrow P. et al. *Braz J Poult Sci*. 2010. 12. P. 1–11.
34. Епідеміологічні особливості сальмонельозів на території Запорізької області / Н. М. Поліщук, В. Г. Козирєва, Л. С. Ковязіна та ін. *Запорожский медицинский журнал*. 2012 . 5(74). С. 46-48.
35. Genomic characterisation of invasive non-typhoidal *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar *Bovismorbificans* isolates from Malawi. / Bronowski C., Fookes M. C., Gilderthorp R., et al. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2013. 7 (11): e2557. doi: 10.1371/journal.pntd.0002557
36. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive *Salmonella* Infections. / John A. Crump, Maria Sjölund-Karlsson, Melita A. Gordon, et al. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015. 28 (4). P. 901–937.
37. Identification by PCR of Non-typhoidal *Salmonella enterica* Serovars Associated with Invasive Infections among Febrile Patients in Mali. / Sharon M. Tennant, Souleymane Diallo, Haim Levy, et al. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2010. 4 (3): e621. doi: 10.1371/journal.pntd.0000621
38. Laboratory-based surveillance of non-typhoidal *Salmonella* infections in Guangdong Province, China. / Deng X., Ran L., Wu S. et al. *Foodborne pathogens and disease*. 2012. 9 (4). P. 305-312. doi: 10.1089/fpd.2011.1008.
39. The Molecular Epidemiological Characteristics and Genetic Diversity of *Salmonella Typhimurium* in Guangdong, China, 2007–2011. / Jiufeng Sun, Bixia Ke, Yanhui Huang, et al. *PLoS One*. 2014. 9 (11): e113145. doi: 10.1371/journal.pone.0113145

40. Prevalence and Characterization of Monophasic Salmonella Serovar 1,4,[5],12:i:- of Food Origin in China. / Xiaojuan Yang, Qingping Wu, Jumei Zhang, et al. PLoS One. 2015. 10 (9): e0137967. doi: 10.1371/journal.pone.0137967
41. EFSA, ECDC, The European Union summary report on trend and sources of zoonoses, zoonotic agents and foodborne outbreaks in 2011. EFSA J. 2013. 11. P. 3129–379.
42. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2010. EFSA Journal. 2012. 10:2597.
43. Foodborne illness acquired in the United States-major pathogens. / Scallan E., Hoekstra R. M., Angulo F. J. et al. Emerg Infect Dis. 2011. 17 (1). P. 7-15.
44. Surveillance for foodborne disease outbreaks - United States, 1998-2008. / Gould L. H., Walsh K. A., Vieira A. R., et al. MMWR Surveillance Summaries. - 2013. 62. P. 1-34.
45. Salmonella: A foodborne pathogen. / Pui C. F., Wong W. C., Chai L. C., et al. International Food Research Journal. 2011. 18. P. 465-473.
46. Andino A., Hanning I.. Salmonella enterica: Survival, Colonization, and Virulence Differences among Serovars. Scientific World Journal. 2015. 2015: 520179. doi: 10.1155/2015/520179
47. Centers for Disease Control and Prevention. Compendium of measures to prevent disease associated with animals in public settings, 2011: National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. MMWR Recommendations and reports. 2011. 60 (RR-04). 1-24 pp.
48. Малиш Н.Г., Зарицький А. М., Глушкевич Т. Г. Сальмонельози в Україні: проблемні питання епідеміологічного нагляду. Профілактична медицина. 2016. №1-2. С. 33-40.
49. Чемич М.Д., Малиш Н. Г. Сучасні епідеміологічні особливості шигельозу та сальмонельозу. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2014. № 1. С. 56-63.

50. Pegues D., Miller S. *Salmonella* Species, including *Salmonella* Typhi. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2010. P. 2887-2903.
51. Pickering L. K. editor. Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases . 29th ed.: American Academy of Pediatrics; 2012. 1-25 pp.
52. Informing source attribution of enteric disease: an analysis of public health inspectors' opinions on the "most likely source of infection". / Dumoulin D., Nesbitt A., Marshall B, et al. *Environ Health Review*. 2012. 55 (1). P. 27-36.
53. Investigation of the Concurrent Emergence of *Salmonella* Enteritidis in Humans and Poultry in British Columbia, Canada, 2008-2010. / Taylor M., Leslie M., Ritson M., et al. *Zoonoses Public Health*. 2012. 59(8). P. 584–592.
54. Braden C. R. *Salmonella enterica* serotype Enteritidis and eggs: a national epidemic in the United States. *Clin Infect Dis*. 2006. 43(4). P. 512–517.
55. Center for Disease Control and Prevention (CDC) Foodborne Outbreak Online Database (FOOD). 2013. Available from: <http://wwwn.cdc.gov/foodborneoutbreaks/Default.aspx>.
56. Раков А. В., Шубин Ф. Н., Кузнецова Н. А. Завоз в Приморский край продуктов, контаминированных сальмонеллами, и их реализация в заболеваемости населения. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2015. № 5(63). С. 26-30.
57. Оценка эпидемиологической значимости и условий микробной контаминации овощных салатов как факторов передачи возбудителей острых кишечных инфекций в современных условиях / Сергеев В. И., Ладейщикова Ю. И., Девятков М. Ю., и др. / *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011. 1. С. 31-35.
58. Епізоотологічний моніторинг та діагностика бактеріальних хвороб птиці в Одеській області / Селіщева Н. В., Степанова Н. О., Андрієнко Ю. В. та ін. *Ветеринарна медицина*. 2015. В. 100. С. 118 – 120.
59. Pires S., de Knecht L., Hald T. Estimation of the relative contribution of different food and animal sources to human *Salmonella* infections in the European

Union, Question No EFSA-Q-2010-00685. Parma: European Food Safety Agency. 2012. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/184e.pdf>

60. Using In Vitro Immunomodulatory Properties of Lactic Acid Bacteria for Selection of Probiotics against Salmonella Infection in Broiler Chicks. / Junchang Feng, Lihong Wang, Luoxiong Zhou, Xin Yang, et al. / PLoS One. 2016. 11(1): e0147630. Published online .

61. Risk Factors for Human Salmonellosis Originating from Pigs, Cattle, Broiler Chickens and Egg Laying Hens: A Combined Case-Control and Source Attribution Analysis. / Lapo Mughini-Gras, Remko Enserink, Ingrid Friesema, et al. PLoS One. 2014. 9 (2): e87933. Published online . doi: 10.1371/journal.pone.0087933

62. Salmonella pathogenicity and host adaptation in chicken-associated serovars. / Foley S. L., Johnson T. J., Ricke S. C., et al. / Microbiol Mol Biol Rev. 2013. 77. P. 582–607. doi:10.1128/MMBR.00015-13

63. Шубин Ф.Н. Зоонозный сальмонеллез в России: основные аспекты проблемы. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. №14 (1). С. 28-30.

64. Якубчак О. М., Кобиш А. І. Salmonella enteritidis – збудник емерджентної харчової токсикоінфекції. Ветеринарія. 2012. №7 (116). С. 9-12.

65. Probiotics/direct fed microbials for Salmonella control in poultry. / Tellez G., Pixley C., Wolfenden R. E., et al. Food Res Int . 2012. 45. P. 628–633.

66. The relationship between the numbers of Salmonella Enteritidis, Salmonella Heidelberg, or Salmonella Hadar colonizing reproductive tissues of experimentally infected laying hens and deposition inside eggs. / Gast R. K, Guraya R., Guard J., Holt P. S. Avian Dis. 2011. 55. P. 243–247. doi:10.1637/9540-092810-Reg.1.

67. Інфекційні хвороби: класифікація, схеми діагностики та лікування: навч. посіб. / Чемич М.Д., Ільїна Н.І., Захлебаєва В.В., Троцька І.О.. – Суми : Сумський державний університет, 2010. С. 67-214.

68. Effects of Climate Change on Salmonella Infections. / Luma Akil, H. Anwar Ahmad, Remata S. Reddy / Foodborne Pathog Disease. 2014 . 11 (12). P. 974–980. doi: 10.1089/fpd.2014.1802

69. Rapid Genoserotyping Tool for Classification of Salmonella Serovars. / Kristyn Franklin, Erika J. Lingohr, Catherine Yoshida, et al. *Journal of clinical microbiology*. 2011. 49 (8). P. 2954–2965. doi: 10.1128/JCM.02347-10
70. Clinical Features of Human Salmonellosis Caused by Bovine-Associated Subtypes in New York./ Kevin J. Cummings, Lorin D. Warnick, Yrjö T. Gröhn, et al. *Foodborne Pathogens and Disease*. 2012. 9 (9). P. 796–802. doi: 10.1089/fpd.2012.1158
71. Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. / Nicholas A. Feasey, Gordon Dougan, Robert A. Kingsley, et al. *Lancet*. 2012. 379 (9835). P. 2489–2499.
72. Renato Lima Santos. Pathobiology of Salmonella, Intestinal Microbiota, and the Host Innate Immune Response. *Frontiers in immunology*. 2014. 5: 252. doi: 10.3389/fimmu.2014.00252
73. Бондаренко В.М. Сальмонеллы – возбудители брюшного тифа и пищевой токсикоинфекции. Руководство по медицинской микробиологии. Кн. 2 // Бондаренко В.М., Батуро А.П. – М.: БИНОМ, 2010. С. 461–476.
74. Діагностична цінність клінічних і окремих лабораторних показників у виявленні сальмонельозу у дітей. / Безруков Л. О., Гарас М. Н., Болтенков В. Л., та ін. *Інфекційні хвороби*. 2013. № 2. С. 70-73.
75. Крамарев С. А. Клиника, диагностика, лечение и профилактика инфекционных заболеваний у детей: справочник врача. – К.: Здоровье Украины, 2010. 273 с.
76. Малий В. П. Сальмонельоз: клініка, діагностика, лікування. *Інфекційні хвороби*. 2013. С. 103-111.
77. Getachew Tadesse. Prevalence of human Salmonellosis in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014. 14: 88. doi: 10.1186/1471-2334-14-88
78. Amanda J. Griffin, Stephen J. McSorley. Development of protective immunity to Salmonella, a mucosal pathogen with a systemic agenda. *Mucosal Immunology*. 2011. 4 (4). P. 371–382. doi: 10.1038/mi.2011.2

79. Romney M. Humphries, Andrea J. Laboratory Diagnosis of Bacterial Gastroenteritis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015. 28(1). P. 3–31. doi: 10.1128/CMR.00073-14

80. Случай гастроинтестинального сальмонеллеза, осложненного перитонитом / Навроцкий А. Н., Сафонов А. Д., Горчаков В. В. и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011. №3. С. 54-56.

81. Andrea R. McWhorter, Dianne Davos, and K. K. Chousalkar. Pathogenicity of Salmonella Strains Isolated from Egg Shells and the Layer Farm Environment in Australia. *Appl Environ Microbiol*. 2015. 81(1): 405–414. doi: 10.1128/AEM.02931-14

82. Палій Д. В. Дослідження лікувальної, профілактичної дії антибактеріальних засобів на моделі сальмонельозу. Матеріали II наук. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 17-18 трав. 2011 р. Вінниця, 2011. С. 123.

83. Common and distinct structural features of Salmonella injectisome and flagellar basal body. / Kawamoto A., Morimoto Y. V., Miyata T., et al. / *Scientific Reports*. 2013. 3: 3369 . doi: 10.1038/srep03369.

84. C. M. Anjam Khan. The Dynamic Interactions between Salmonella and the Microbiota, within the Challenging Niche of the Gastrointestinal Tract. *International Scholarly Research Notices Published online*. 2014. doi: 10.1155/2014/846049

85. Understanding the sequential activation of Type III and Type VI Secretion Systems in Salmonella typhimurium using Boolean modeling./ Chandrani Das, Anirban Dutta, Hannah Rajasingh, et al. *Gut Pathogens*. 2013. 5: 28. doi: 10.1186/1757-4749-5-28/

86. Нифуроксазид в лечении сальмонеллеза у детей / Солдаткин П. К., Марунич Н. В., Грибанова О. В., и др. *Практическая медицина*. 2014. 9 (85). С. 197-199.

87. Горелов Н. В., Усенко Ю. В., Плоскирева А. Л. Роль пробиотиков в профилактике диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков . *Педиатрия. Приложение к Consilium medicum*. 2011. № 4. С. 27-30.

88. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. / Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, et al. *Gut*. 2013. 62. P.159–176.

89. Актуальные вопросы острых кишечных инфекций в последние годы / Бобровицкая А.И., Беломеря Т.А., Данилюк А.Н., и др. *Актуальная инфектология*. 2014. № 1 (2). С. 21-26.

90. Comparison of clinical and biochemical markers of dehydration with the clinical dehydration scale in children: a case comparison trial. / Ron K. Tam, Hubert Wong, Amy Plint, et al. *BMC Pediatrics*. 2014. 14: 149. doi: 10.1186/1471-2431-14-149

91. Маржохова М. Ю., Шаова А. А., Маржохова А. Р. Развитие эндотоксикоза при некоторых инфекционных заболеваниях и методы его коррекции. *Доклады АМАН*. 2013. 14(3). С. 77-80.

92. The biology of the cytolethal distending toxins. / Guerra L., Cortes-Bratti X., Guidi R., et al. *Toxins (Basel)*. 2011. 3. P. 172–190.

93. Sidel'nikova V. I., Chernitskiy A. E., Retsky M. I. Endogenous intoxication and inflammation: reaction sequence and informativity of the markers. *Сельськохозяйствена біологія [AGRICULTURAL BIOLOGY]*. 2015. V. 50, 2. P. 152-161. P. 2313-4836.

94. Host–Pathogen Interaction in Invasive Salmonellosis. / Hanna K. de Jong, Chris M. Parry, Tom van der Poll, et al. *PLoS Pathogens*. 2012. 8(10): e1002933. doi: 10.1371/journal.ppat.1002933

95. Окислювальна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів при ГКІ сальмонельозної та ротавірусно-сальмонельозної етіології / Одінець Т. М., Карімов І. З., Шмойло Д. К. та ін. *Інфекційні хвороби*. 2012. 1. С.14-18.

96. Павелкина В. Ф., Еровиченков А. А., Пак С .Г. Совершенствование патогенетической терапии при заболеваниях бактериальной этиологии. *Журнал инфектологии*. 2012. 4, (3). С. 67-75.

97. Correction Parameters of Endogenous Intoxication in Experimental Burn Disease at the Stage of Toxemia / Chornenka N. M., Raetska YA. B., Savchuk O. M.

et al. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2016. 7 (5). – P. 1042-1047.

98. Kuznetsov P.L., Borzunov V. M. Syndrome of endogenous intoxication in the pathogenesis of viral hepatitis. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2013. 4. P. 44-50.

99. Коваленко Л. А., Суходолова Г. Н. Интегральные гематологические индексы и иммунологические показатели при острых отравлениях у детей. *Общая реаниматология.* 2013. IX; 5. С. 24-28.

100. Загорская А. А., Омаров Т. С. Интегральные коэффициенты в оценке степени тяжести больных экземой. *Дерматология та венерология.* 2011. 4 (54). С. 80-83.

101. Samieva G. U., Karabaev Kh. E. The influence of endogenous intoxication on the clinical picture of various forms of acute stenosinglaryngotracheitis in the children. *Vestn Otorinolaringol.* 2016. 81 (1). P. 37-39.

102. Применение индексов интоксикации для оценки тяжести течения эндогенной интоксикации у больных с деструктивным туберкулезом легких. / Лебедь Л. В., Киреев И. В., Потейко П. И., и др. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2012. 7 (1). С. 184-188.

103. Minimization of endogenous intoxication syndrome by individual choice of drugs for therapy of chronic hepatitis. / Vasil'eva D. K., Goriacheva L. G., Kotiv MІa, et al. / *Antibiot Khimioter.* 2011. 56 (3-4). P. 46-50.

104. Боднар Г. Б. Клініко-біохімічні маркери синдрому ендогенної інтоксикації особливостей при хронічних запорах у дітей. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2013. XII, 1 (43). С. 39-41.

105. Бондаренко Ю. І., Придруга С. М. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів травматичної хвороби та їх корекція Тіотриазоліном. *Клінічна та експериментальна паологія.* 2013. XII, 1 (43). С. 42-45.

106. Сперанский И. И., Самойленко Г. Е. , Лобачева М. В. Общий анализ крови — все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее

осложнений и эффективности проводимого лечения. *Здоровье Украины*. 2009. 6 (19). С. 51-57.

107. Мордык А. В., Батищева Т. Л., Пузырева Л. В. Диагностические индексы крови как критерий оценки эффективности лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных социально сохраненных больных. *ЛАБОРАТОРИЯ ЛПУ*. 2015. №6. С. 36-39.

108. Kholodkovskaya V. D., Barabanov A. L. Using integral hematological indices to assess severity of endogenous toxicosis in chronic dermatoses. *International Scientific and Practical Conference "WORLD SCIENCE"*. 2015. 3 (3), Vol.2. P. 69-72.

109. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity. / Sheng-Qiang Gao, Li-Dong Huang, Rui-Jie Dai, et al. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015. 8 (11). P. 14779-14785.

110. Preoperative neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios reflect immune cell population rearrangement in resectable pancreatic cancer. / Marek Sierzega, Marzena Lenart, Magdalena Rutkowska, et al. *Annals of Surgical Oncology*. 2017. 24(3). P. 808–815.

111. Peripheral blood lymphocyte to monocyte ratio identifies high-risk adult patients with sporadic Burkitt lymphoma. / Wang L., Wang H., Xia Z. J., et al. *Annals of hematology*. 2015. 94. P. 1645–1654.

112. Островська Л. Й., Мошель Т. М., Іваницький І. О. Аналіз показників гемограм у пацієнтів із запальними і запально-дистрофічними змінами тканин пародонта. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. 1 (126). С 360-363.

113. Зубченко С. О., Акімова В. М., Лаповець Л. Є. Виявлення донозологічних порушень на підставі змін інтегральних гематологічних індексів у пацієнтів з латентною стадією хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. 4, 1 (113). С. 125-128.

114. Іващук С. І. Імунологічна реактивність організму хворих на гострий панкреатит залежно від генезу. *Буковинський медичний вісник*. 2014. 18, 4 (72). С. 38-42.

115. Джурак В. С. Клітинна реактивність та рівень адапційного напруження організму хворих на негоспітальну пневмонію. Клінічна та експериментальна патологія. 2015. XIV, 4 (54). С 32-35.

116. Індивідуалізований прогноз інфікованої форми гострого панкреатиту. / Сипливий В. О., Робак В. І., Конь К. В., та ін. Клінічна хірургія. 2011. №4. С 25-27.

117. Іващук С. І. Клітинна реактивність і рівень адапційного напруження у хворих на гострий панкреатит. Медицина транспорту України. 2014. 3. С. 16-21.

118. Левандовський Р. А. Клітинна та імунологічна реактивність організму у пацієнтів після резекції верхньої та нижньої щелеп з приводу видалення злоякісних пухлин. Клінічна та експериментальна патологія. 2014. XII, 2 (48). С. 83-87.

119. Гострі кишкові захворювання на Буковині: досвід застосування Біонорму / В. Д. Москалюк, А. С. Сидорчук, Н. А. Богачик, та ін. Клінічна та експериментальна патологія . 2014. XII, 2 (48). С. 168-170.

120. Герасимчук М. Р. Роль лейкоцитів та їхніх індексів в оцінці ендогенної інтоксикації при експериментальній абдомінальній патології. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2014. 18 (2). С. 350-353.

121. Зміни деяких показників ендогенної інтоксикації при різних ступенях порушень функції кишок при перитоніті / Войтів Я. Ю., Улянівський В. С., Молокус І. В. Молодий вчений. 2015. № 1 (16). С. 146-148.

122. Показники ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із цукровим діабетом 1-го типу / Мазур О. О., Оленович О. А., Плаксивий О. Г., та ін. Буковинський медичний вісник. 2017. 21, 1 (81). С. 76-80.

123. Интоксикационный синдром при сальмонеллезе и его коррекция. / Павелкина В. Ф., Альмяшева Р. З., Амплеева Н. П., и др. Практическая медицина. 2014. 7 (83). С. 54-58.

124. Сальмонельозна інфекція у дітей - клініко-генетична та морфологічна характеристика, сучасні підходи до лікування: дисертація д-ра мед. наук: 14.01.13

/ Незгода Ірина Іванівна ; Вінницький національний медичний ун-т ім. М. І. Пирогова. - Вінниця, 2002. 396 арк. арк. 360-390.

125. Дворская Ю. Є., Фотіна Т.І. Контамінація кормів мікотоксинами та сальмонельоз бройлерів - випадок на виробництві. – Збірник праць Львівського НАУ. 2013. 8. С. 45-47.

126. Sources of Human Non-Typhoid Salmonellosis: A Review/ Freitas Neto O. C. de, Penha Filho RAC, Barrow P., et al. *Brazilian Journal of Poultry Science*. 2010. 12 (1). P. 1-11.

127. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів / Гаркавенко Т. О., Неволько О. М., Ординська Д. О., та ін. *Ветеринарна медицина України*. 2015. 3 (229). С. 13-16.

128. WHO . Geneva: WHO; 2012. [cited 2012 Oct 04]. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Available from:http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf.

129. A Multistate Investigation of Antibiotic-Resistant *Salmonella enterica* Serotype I 4,[5],12:i:- Infections as Part of an International Outbreak Associated with Frozen Feeder Rodents. / E. J. Cartwright, T. Nguyen, C. Melluso, et al. *Zoonoses Public Health*. 2016. 63 (1). P. 62–71.

130. Comparative Genomic Analysis and Virulence Differences in Closely Related *Salmonella enterica* Serotype Heidelberg Isolates from Humans, Retail Meats, and Animals. / Maria Hoffmann, Shaohua Zhao, James Pettengill, et al. *Genome Biol Evol*. 2014. 6 (5). P. 1046–1068. doi: 10.1093/gbe/evu079

131. Studies on extended spectrumbeta lactamase (ESBL) producing salmonella isolates from clinical samples of Nepal. / Gautam K. , Pokhrel B. M., Bhatta D. R., et al. *Nepal Med Coll J*. 2012. 14. P. 204–206.

132. Сучасні аспекти епідеміології та клінічних проявів сальмонельозу у Львівській області / Гринаш Ю. І., Надрага О. Б., Дашо М. Б., та ін. *Здоров'є ребенка*. 2008. 3 (12). С. 113-115.

133. Characterization of putative multidrug resistance transporters of the major facilitator-superfamily expressed in *Salmonella Typhi*. / Shaheen A., Ismat F., Iqbal M., et al. *J Infect Chemother*. 2015. 21. P. 357-362.

134. Gatifloxacin versus ofloxacin for the treatment of uncomplicated enteric fever in Nepal: an open-label, randomized, controlled trial. / Koirala S., Basnyat B., Arjyal A., et al. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2013. 7 (10): e2523.

135. Prevalence of drug resistance and virulence features in *Salmonella* spp. isolated from foods associated or not with salmonellosis in Brazil. / Ruth Estela Gravato Rowlands, Christiane Asturiano Ristori, Alice A. Ikuno, et al. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014. 56 (6). P. 461–467.

136. Ivan C. V. J. Imperial, Joyce A. Ibana Imperial Addressing the Antibiotic Resistance Problem with Probiotics: Reducing the Risk of Its Double-Edged Sword Effect. *Frontiers in Microbiology*. 2016. 7. P. 1983. doi: 10.3389/fmicb.2016.01983

137. Лотоцька С. В., Андрейчин С. М. Оцінка клінічних проявів і лабораторних показників синдрому ендогенної інтоксикації при хронічному обструктивному захворюванні легень. *Вісник наукових досліджень*. 2014. 4. С. 48-50.

138. Antibiotic resistant *Salmonella* and *Vibrio* associated with farmed *Litopenaeus vannamei*. / Banerjee S., Ooi M. C., Shariff M., et al. *Sci. World J*. 2012. P. 130–136. doi: 10.1100/2012/130136.

139. Бегайдарова Р. Х., Абилкасимов З. Е. Этиотропная терапия сальмонеллеза у детей с оценкой чувствительности к антибактериальным препаратам клинического штамма *S. typhimurium*. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013. №3. С. 49-54.

140. M. A. Eheita Sarrionandia, S. H. Leon, C. S. Baamonde. Invasive gastroenteritis, anything new? *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2011. Suppl. 3. P. 55-60.

141. Epidemiology, clinical presentation, and patterns of drug resistance of *Salmonella Typhi* in Karachi, Pakistan / M. I. Khan, S. B. Soofi, R. L., Ochiai et al. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2012. 6, 10. P. 704-714.

142. Virulence gene profiling and pathogenicity characterization of non-typhoidal *Salmonella* accounted for invasive disease in humans./ Suez J., Porwollik S., Dagan A, et al. PLoS One. 2013. 8 (3); PMC3591323.

143. *Slc11a1* limits intracellular growth of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium by promoting macrophage immune effector functions and impairing bacterial iron acquisition / M. Nairz, G. Fritsche, M.L. Crouch et al. Cell Microbiol. 2009. 11. P. 1365- 1381

144. Одинець Т. М., Карімов І. З.. Одинець. Особливості антиендотоксичного імунітету і ендогенної метаболічної інтоксикації при гострих кишкових інфекціях ротавірусної етіології і ротавірусно-бактеріальної етіології. Інфекційні хвороби. 2013. 1 (71). С. 11-15.

145. Гук-Лешневська З. О., Осік І. М. Небажані ефекти антибіотикотерапії Рациональная фармакотерапия. 2013. 3 (28). С. 53-55.

146. Anjam Khan C. M. The Dynamic Interactions between *Salmonella* and the Microbiota, within the Challenging Niche of the Gastrointestinal Tract. International Scholarly Research Notices. 2014. 2014: 846049.

147. König J., Brummer R. J. Alteration of the intestinal microbiota as a cause of and a potential therapeutic option in irritable bowel syndrome. Benef Microbes. 2014. 5. P. 247–261.

148. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. / Korpela K., Salonen A., Virta L. J. et al. Nature Communications. 2016. 7:10410. doi: 10.1038/ncomms10410

149. Varankovich N. V., Nickerson M. T., Korber D. R. Probiotic-based strategies for therapeutic and prophylactic use against multiple gastrointestinal diseases. Front. Microbiol. 2015. 6:685 doi:10.3389/fmicb.2015.00685

150. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment. / Yael R. Nobel, Laura M. Cox, Francis F. Kirigin, et al. Nature Communications. 2015. 6: 7486.

151. Vrieze A. et al. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *Journal of Hepatology*. 2014. 60(4). P. 824-831. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.034.
152. The effect of selected synbiotics on microbial composition and short-chain Fatty Acid production in a model system of the human colon / G.C. van Zanten, A. Knudsen, H. R yti  et al. *PLoS One*. 2012. 7, 10: e. 47212.
153. O'Sullivan O. Alterations in intestinal microbiota of elderly Irish subjects post-antibiotic therapy / O. O'Sullivan, M. Coakley, B. Lakshminarayanan et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012. - [Epub ahead of print].
154. Weichert S., Schrotten H., Adam R. The role of prebiotics and probiotics in prevention and treatment of childhood infectious diseases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012. 31 (8). P. 856-862.
155. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. / Round J. L., Lee S. M., Li J., et al. *Science*. 2011. 332. P. 974–977.
156. Qin J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.. *Nature*. 2010. 464. P. 59–65. doi: 10.1038/nature08821. nature08821 [pii]
157. F. Baldi, M. A. Bianco, G. Nardone, A. Pilotto, E. Zamparo. Focus on acute diarrhoeal disease. *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15 (27). P. 3341 – 3348.
158. Population-level analysis of gut microbiome variation. / Falony G., Joossens M., Vieira-Silva S et al. *Science*. 2016. 352. P. 560–564.
159. Rapid evolution of the human gut virome. / Minot S., Bryson A., Chehoud C. et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. 2013. 110. P.12450–12455.
160. Classification and quantification of bacteriophage taxa in human gut metagenomes. / Waller A. S., Yamada T., Kristensen D. M. et al. *The ISME journal*. 2014. 8. P. 1391–1402
161. Healthy human gut phageome. / Manrique P, Bolduc B, Walk ST et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. 2016. 113. P. 10400–10405.

162. Enterotypes of the human gut microbiome. / Arumugam M., Raes J., Pelletier E., et al. *Nature*. 2011. 473. P. 174–180.

163. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. / Lozupone C. A., Stombaugh J. I., Gordon J. I. et al. *Nature*. 2012. 489. P. 220–230.

164. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. / Li J, Jia H, Cai X et al. *Nature Biotechnology*. 2014. 32. P. 834–841.

165. DuPont A. W., DuPont H. L. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2011 . 8 (9). P. 523-31.

166. PATRIC: The Comprehensive Bacterial Bioinformatics Resource with a Focus on Human Pathogenic Species. / Joseph J. Gillespie, Alice R. Wattam, Stephen A. Cammer, et al. *Infection and immunity*. 2011. 79 (11). P. 4286–4298. doi: 10.1128/IAI.00207-11.

167. Козько В. М., Юрко К. В., Бондаренко А. В. Терапія гострих кишкових інфекцій норбактином. *Інфекц. хвороби*. 2007. 1. С. 25-29.

168. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome--focus on lactic acid bacteria. / Clarke G, Cryan JF, Dinan TG, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012. 35. P. 403–413.

169. Formation of colon microbiocenosis in preterm infants with low and extremely low birth weight in hospital / Malygina O. G., Bazhukova T. A., Lobanova E. V., et al. *Human Ecology*. 2013. 3 (10). P.28-33

170. Replenishing our defensive microbes. / Ursell L. K., Van Treuren W., Metcalf J. L., et al. *Bioessays*. 2013. 35. P. 810–817.

171. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. / David L. A. , Maurice C. F., Carmody R. N., et al. *Nature*. 2014. 05 (7484). P. 559–563.

172. Intestinal microbiome landscaping: insight in community assemblage and implications for microbial modulation strategies. *FEMS Microbiology Reviews*. 2017. 41 (2). P. 182–199.

173. Tremaroli V., Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012. 489. P. 242–249.

174. Вивчення впливу умов білкового навантаження та зміни рН середовища на антимікробну активність декаметоксину та його композицій / Палій Г. К., Назарчук О. А., Палій Д. В. та ін. Буковинський медичний вісник. – 2010. 14, 4 (56). С. 125-128.

175. Human gut microbiome viewed across age and geography. / Yatsunenکو T., Rey F. E. , Manary M. J. et al. *Nature*. 2012. 486. P. 222–227

176. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. / Claesson M. J., Jeffery I. B., Conde S. et al. *Nature*. 2012. 488. P. 178–184.

177. Probiotics and prebiotics: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. / Guarner F., Khan A. G., Garisch J., et al. 2011. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>.

178. Prophylactic Effect of Probiotics on the Development of Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis. / Chang-Suk Chae, Ho-Keun Kwon, Ji-Sun Hwang, et al. *PLoS One*. 2012. 7(12): e52119.

179. Куринная Е. Г. Пробиотики, пребиотики и кишечная микрофлора: современный взгляд. *Сучасна гастроентерологія* 2014. 5 (79). С. 111-118.

180. Nino Binns. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota: ILSI Europe Concise Monograph Series. 2013. ISBN 9789078637394. — ISSN 2294-5490

181. Evaluation of safety and tolerance of microencapsulated *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 in a yogurt formulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. / Jones M. L., Martoni C. J. , Tamber S., et al. *Food Chemical Toxicology*. 2012. 50. P . 2216–2223.

182. Probiotics and irritable bowel syndrome. / Dai C., Zheng C. Q., Jiang M., et al. / *World Journal of Gastroenterology*. 2013. 19. P. 5973–5980.

183. Chung H. Microbiota-stimulated immune mechanisms to maintain gut homeostasis. / *Current opinion immunology*. 2010; 22 (4). P. 455-60. doi: 10.1016/j.coi.2010.06.008.

184. The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. / Barbara A. Methé, Karen E. Nelson, Mihai Pop, et al. *Nature*. 2012. 486. P. 215–221.
185. Moyane J. N., Jideani AIO. The physicochemical and sensory evaluation of commercial sour milk (amasi) products. *Afr J Food Sci*. 2013. 7. P. 56–62.
186. Hati S., Mandal S., Prajapati J. B. Hati S. Novel starters for value added fermented dairy products. *Current Res Nutr Food Sci*. 2013. 1. P. 83–91.
187. A Study on the Prevention of Salmonella Infection by Using the Aggregation Characteristics of Lactic Acid Bacteria. / Min-Soo Kim, Yeo-Sang Yoon, Jae-Gu Seo, et al. *Toxicological Research*. 2013. 29 (2). P. 129–135.
188. Amanda J. Griffin, Stephen J. McSorley. Development of protective immunity to *Salmonella*, a mucosal pathogen with a systemic agenda. *Mucosal Immunol*. 2011. 4(4). P. 371–382. doi: 10.1038/mi.2011.2
189. Куринная Е. Г. Пробиотики, пребиотики и кишечная микрофлора: современный взгляд Часть II. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. 1 (81). С. 96-102.
190. Web-based surveillance and global Salmonella distribution, 2000-2002 / E. Galanis, D. Wong, M. E. Patric et al. *Emerg.Infect.Dis*. 2006.12. P.1-7.
191. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. / Atarashi K., Tanoue T., Oshima K., et al. *Nature*. 2013. 500. P. 232–36.
192. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. / Atarashi K., Tanoue T., Shima T., et al. *Science*. 2011. 31. P. 337–341.
193. Stephen J. McSorley. Immunity to intestinal pathogens: lessons learned from Salmonella. *Immunological Reviews*. 2014. 260 (1). P. 168–182.
194. Probiotic yeasts: anti-inflammatory potential of various non-pathogenic strains in experimental colitis in mice. / Foligne B, Dewulf J, Vandekerckove P, et al. *World J. Gastroenterol*. 2010. 16(17). P. 2134–2145.
195. Abrupt suspension of probiotics administration may increase host pathogen susceptibility by inducing gut dysbiosis. / Zhi Liu, Wenshu Liu, Chao Ran, et al. *Scientific Reports*. 2016. 6: 23214.

196. Sabina Fijan. Microorganisms with Claimed Probiotic Properties: An Overview of Recent Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2014. 11 (5). P. 4745–4767.

197. TroyGut Immune Maturation Depends on Colonization with a Host-Specific Microbiota. / Hachung Chung, Sünje J. Pamp, Jonathan A. Hill, et al. *Cell*. – 2012. 149 (7). P. 1578–1593. doi: 10.1016/j.cell.2012.04.037

198. Эффективность пробиотиков в терапии воспалительных заболеваний кишечника. / Халиф И. Л., Головенко А. О., Дикштейн И. И., и др. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013. 3. С. 3-10.

199. Safety and Protective Effectiveness of Two Strains of *Lactobacillus* with Probiotic Features in an Experimental Model of Salmonellosis. / Raphael S. Steinberg, Lilian C. S. Silva, Tássia C. Souza, et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2014. 11(9). P. 8755–8776.

200. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. / Allen S. J. , Martinez E. G. , Gregorio G. V., et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010, Issue 11.

201. Gastroenteritis Therapies in Developed Countries: Systematic Review and Meta-Analysis. / Stephen B. Freedman, Dion Pasichnyk, Karen J. L. Black, et al. *PLoS One*. 2015. 10(6): e0128754. doi: 10.1371/journal.pone.0128754

202. Oral Rehydration Therapy in the Second Decade of the Twenty-first Century. / Henry J. Binder, Ian Brown, B. S. Ramakrishna, et al. *Current Gastroenterology Reports*. 2014. 16(3). P. 366-376 . doi: 10.1007/s11894-014-0376-2

203. Крамарьов С. О., Євтушенко В. В., Євтушенко О. М. Сучасні підходи до регідратаційної терапії при інфекційних захворюваннях у дітей. *Семейная медицина*. 2016. 1 (63). С. 130-132.

204. Alternative rehydration methods: a systematic review and lessons for resource-limited care. / Rouhani S, Meloney L, Ahn R, et al. *Pediatrics*. 2011. 127 (3): e748–e757.

205. Parents' Attitudes toward Oral Rehydration Therapy in Children with Mild-to-Moderate Dehydration. / Vered Nir, Erez Nadir, Yaffa Schechter, et al. *The Scientific World Journal*. 2013. 2013: 828157. doi: 10.1155/2013/828157
206. Ольховская О. Н., Зимина М. С., Кузнецов С. В. Синдром токсикоза с эксикозом у детей раннего возраста. *Перинатология и педиатрия*. 2013. 4 (56). С. 121-126.
207. Use of oral rehydration therapy in the treatment of childhood diarrhoea in Douala, Cameroon. / NE Essomba, DC Kedy Koum, D Adiogo, et al. *Malawi Medical Journal*. 2015. 27 (2). P. 60–64.
208. Progress and barriers for the control of diarrhoeal disease. / Santosham M., Chandran A., Fitzwater S., et al. *Lancet*. 2010. 376. P. 63–67. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60356-X.
209. World Health Organization Diarrhoeal Diseases. 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/index.html> Available at. Accessed January 14, 2014.
210. Sara J. Allen. Fluid Therapy and Outcome: Balance Is Best. *The Journal of Extra Corporeal Technology*. 2014. 46 (1). P. 28–32.
211. Козловский В. А., Шмалый В. И., Говоруха М. А. Проблема антибиотик-ассоциированной диареи: фокус на сорбенты. *Практикуючий лікар*. 2012. №4. С. 51-54.
212. Christopher M. Parry. A retrospective study of secondary bacteremia in hospitalized adults with community acquired non-typhoidal *Salmonella* gastroenteritis / Christopher M. Parry, Sherine Thomas, Esther J Aspinall et al. *BMC Infectious Diseases*. 2013. 13. P. 107-112. doi: 10.1186/1471-2334-13-107
213. Боброва І. А. Ентеросорбенти вчора і сьогодні: аспекти застосування. *Новости медицины и фармации в Украине*. 2015. 3 (532). С. 12-15.
214. Optimization of physico-chemical properties of carbon enterosorbents and evaluation of their sorption activity for use in the treatment of paraneoplastic syndrome and other endogenous intoxications in cancer patients. / Sarnatskaya V. V., Sidorenko A. S., Klymchuk D. A., et al. *Exp Oncol*. 2013. 35 (2). P. 83-88.

215. Доклиническое изучение энтеросорбентов: химико-фармацевтический аспект. / Николаев В.Г., Геращенко И.И., Картель Н.Т., и др. Поверхность. 2011. 3 (18). С. 310-319.
216. Юлиш Е. И., Кривущев Б. И. Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации. Здоровье ребёнка. 2011. 4 (31). С. 76-82.
217. К вопросу о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у детей, коррекция терапии / Федорова О. В., Федулова Э. Н., Тутина О. А. и др. Леч. врач. – М.:Открытые системы, 2011. 2. С. 74-78.
218. Крамарев С. О., Дмитрієва О. А. Ентеросорбція при гострих кишкових інфекціях у дітей. Інфекції у дітей. 2011. 2 (29). С. 77-79.
219. Carbon adsorbents: achievements and perspectives / Nikolaev V. G., Sakhno L. A., Snezhkova E. A. et al. Experimental Oncology. 2011. 33 (1). P. 2-8.
220. Лотоцька С. В. Обґрунтування використання ентеросорбентів у лікуванні синдрому ендогенної інтоксикації при різноманітних захворюваннях (огляд літератури) Буковинський медичний вісник. 2015. 19, 1 (73). С. 222-226.
221. Бездетко Т. В., Хохуда О. Н. Оценка эффективности и безопасности энтеросорбента Атоксил в комплексном лечении крапивницы. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2013. 5 (64). С. 37-40.
222. Полях Я. А. Дезинтоксикационные средства в комплексной терапии розацеа. Журнал дерматовенерології та косметології ім. М.О.Торсуєва. 2012. 1-2 (28). С. 127-132.
223. Щекина М. И., Панчук М. С. Аспекты применения энтеросорбентов при интоксикациях различного генеза в амбулаторной практике. Мед. совет. 2013. 3. С. 67-70.
224. Nontyphoidal Salmonella (NTS) Infection: Information for Clinicians ОАНРР. 2010. P. 1-3.
225. Особливості перебігу гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами та вірусами, в сучасних умовах / Чемич О. М., Полов'ян К. С., Ільїна Н. І., Малиш Н. Г. Інфекційні хвороби. 2015. №4. С. 40-45.

226. Мороз Л. В., Чемич О. М., Холодило О. В. Зміни мікробіоценозу товстої кишки при сальмонельозі та гострих кишкових інфекціях, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами, вірусами. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2015. №25. С.159-163.

227. Нозологическая структура острых кишечных инфекций, эндогенные факторы риска / Малыш Н. Г., Доан С. И., Холодило Е. В., Чемич О. Н., Поддубная А. И. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2015. № 3. С. 40-46.

228. Мікробіотичні аспекти гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами та вірусами / Чемич О. М., Ільїна Н. І., Малиш Н. Г., Холодило О. В., Белай Л. В. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 23-24 квітня 2015 р.). Суми, 2015. С. 193.

229. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні особливості гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, вірусами та сальмонельозів. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Суми, 27–28 травня 2015 р.). Суми, 2015. С. 131-134.

230. Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного android-додатку/ Чемич О. М., Мороз Л. В., Берест О. Б., Яровий О. Д., Давиденко В. В., Чемич М. Д. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2016. № 4 (4). С. 572-582.

231. Chemych O. M., Chemych M. D., Moroz L. V. Gender and etiological features of modern salmonellosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. 6 (10). P. 455-470.

232. Чемич О. М. Клініко-епідеміологічні, лабораторні та мікробіотичні аспекти сучасних сальмонельозів. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2015. № 3(2). С. 299-308.

233. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні та етіологічні особливості сучасного сальмонельозу. Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (м. Тернопіль, жовтень 2014 р.). Тернопіль, 2014. С. 199-201.

234. Мікробіотичні аспекти сальмонельозу, спричиненого *S. enteritidis* і *S. typhimurium* / Чемич О. М., Чемич М. Д., Полов'ян К. С., Белей Л. В., Холодило О. В. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини (м. Суми, 4-5 червня 2014 р.). Суми, 2014. С. 126-128.

235. Чемич О. М., Чемич М. Д., Мороз Л. В. Вплив ендогенної інтоксикації у гострому періоді сальмонельозу на стан імунологічної реактивності хворих. Коморбідні стани - міждисциплінарна проблема: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Харків, 19 травня 2017 р.). Харків, 2017. С. 146-148.

236. Чемич О. М., Мороз Л. В. Зміни інтегральних, інтегративних показників інтоксикації та імунореактивності під час лікування хворих на сальмонельоз. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2016. № 4 (3). С. 426-441.

237. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клінічні особливості сучасного сальмонельозу. Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці: матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України (м. Тернопіль, 7-9 жовтня 2015 р.). Тернопіль, 2015. С. 127-129.

238. Чемич О. М. Епідеміологічні особливості сучасного сальмонельозу. Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань: матеріали науково – практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, 12-13 травня 2016 р.) Львів, 2016. С. 233-234.

239. Патент № 119069 України, МПК (2017.01) А61К39/112 (2006.01). “Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих” / Чемич О. М., Мороз Л. В., Чемич М. Д.; заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № у 2017 02814; заявл. 27.03.2017; опубл. 11.09.2017, Бюл. № 17. 11 с.

240. Chemych O. M., Moroz L. V. Effect of probiotics on the parameters of endogenous intoxication, immunoreactivity and intestinal microbiocenosis patients with salmonellosis. Інфекційні хвороби. 2017. №1. С. 28-34.

241. Чемич О. М., Чемич М. Д., Полов'ян К. С. Ефективність використання комбінованого пробіотика Лакто при сальмонельозі. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 16-18 квітня 2014 р.). Суми, 2014. С. 140-141.

242. Чемич О. М. Клініко-мікробіотична ефективність терапії сальмонельозу. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Суми, 15-16 червня 2016 р.). Суми, 2016. С. 217-222.

243. Чемич О. М., Мороз Л. В. Клінічна ефективність терапії сальмонельозу. Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м. Вінниця, 29-30 вересня 2016 р.). Вінниця, 2016. С. 184-186.

244. Чемич О. М. Вплив пробіотиків на показники ендогенної інтоксикації, імунореактивності при сальмонельозі. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ (м. Суми, 25-26 травня 2017 р.). Суми, 2017. С. 288-291.

245. Генетические маркеры патогенности условно-патогенных энтеробактерий в оценке их этиологической значимости при острых кишечных инфекциях у детей / Е. В. Анганова, Е. Д. Савилов, А. В. Духанина и др.

Инфекция и иммунитет: мат-лы X съезда ВНПОЭМП, 12-13 апр. 2012 г. – Москва, 2012. С. 237.

246. Анганова Е. В., Духанина А. В., Савилов Е. Д. Бактерии рода *Klebsiella* в этиологической структуре бактериальных ОКИ, оценка их патогенности на уровне фено- и генотипа. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. 6 (61). С. 62–65.

247. Проблема гострих кишкових інфекційних захворювань в Україні / Балута І. М., Мізін В. В., Вальчук С. І. та ін. Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: мат-ли XV з'їзду українського наук.-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011 р., Харків. – Х.: НТМТ, 2011. С. 57–58.

248. Полов'ян К. С., Чемич М. Д. Гострі кишкові інфекції, Викликані умовно патогенними мікроорганізмами: перспективи досліджень. Сучасні інфекції. 2010. 2. С. 91-99.

249. Ждан В. М., Зазикіна Д. С., Лебідь В. Г. Аспекти практичної гематології: методичні рекомендації. Полтава: Українська медична стоматологічна академія, 2010. С. 11-20.

ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача

Список публікацій, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Chemych O. M., Moroz L. V. Effect of probiotics on the parameters of endogenous intoxication, immunoreactivity and intestinal microbiocenosis patients with salmonellosis. Інфекційні хвороби. 2017. № 1. С. 28–34.
2. Chemych O. M., Chemych M. D., Moroz L. V. Gender and etiological features of modern salmonellosis. Journal of Education, Health and Sport. 2016. № 6 (10). P. 455–470.
3. Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного android-додатку/ Чемич О. М., Мороз Л. В., Берест О. Б., Яровий О. Д., Давиденко В. В., Чемич М. Д. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2016. № 4 (4). С. 572–582.
4. Чемич О. М., Мороз Л. В. Зміни інтегральних, інтегративних показників інтоксикації та імунореактивності під час лікування хворих на сальмонельоз. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2016. № 4 (3). С. 426–441.
5. Нозологическая структура острых кишечных инфекций, эндогенные факторы риска / Малыш Н. Г., Доан С. И., Холодило Е. В., Чемич О. Н., Поддубная А. И. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 3. С. 4–46.
6. Мороз Л. В., Чемич О. М., Холодило О. В. Зміни мікробіоценозу товстої кишки при сальмонельозі та гострих кишкових інфекціях, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами, вірусами. Biomedical and biosocial anthropology. – 2015. №25. С.159–163.

7. Особливості перебігу гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами та вірусами, в сучасних умовах / Чемич О. М., Полов'ян К. С., Ільїна Н. І., Малиш Н. Г. Інфекційні хвороби. 2015. № 4. С. 40–45.

8. Чемич О. М. Клініко-епідеміологічні, лабораторні та мікробіотичні аспекти сучасних сальмонельозів. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2015. № 3 (2). С. 299–308.

9. Патент № 119069 України, МПК (2017.01) А61К39/112 (2006.01). Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих / Чемич О. М., Мороз Л. В., Чемич М. Д.; заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № u201702814 ; заявл. 27.03.2017 ; опубл. 11.09.2017, Бюл. № 17.

Список публікацій, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Чемич О. М. Вплив пробіотиків на показники ендогенної інтоксикації, імунореактивності при сальмонельозі. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ (м. Суми, 25–26 травня 2017 р.). Суми, 2017. С. 288–291.

2. Чемич О. М., Чемич М. Д., Мороз Л. В. Вплив ендогенної інтоксикації у гострому періоді сальмонельозу на стан імунологічної реактивності хворих. Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема : матеріали науково-практичної конференції за міжнародної участі (м. Харків, 19 травня 2017 р.). Харків, 2017. С. 146–148.

3. Чемич О. М., Мороз Л. В. Клінічна ефективність терапії сальмонельозу. Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м. Вінниця, 29–30 вересня 2016 р.). Вінниця, 2016. С. 184–186.

4. Чемич О. М. Епідеміологічні особливості сучасного сальмонельозу. Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних

захворювань: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, 12–13 травня 2016 р.) Львів, 2016. С. 233–234.

5. Чемич О. М. Клініко-мікробіотична ефективність терапії сальмонельозу. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Суми, 15–16 червня 2016 р.). Суми, 2016. С. 217–222.

6. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні особливості гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, вірусами та сальмонельозів. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Суми, 27–28 травня 2015 р.). Суми, 2015. С. 131–134.

7. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клінічні особливості сучасного сальмонельозу. Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці: матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України (м. Тернопіль, 7–9 жовтня 2015 р.). Тернопіль, 2015. С. 127–129.

Список публікацій, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Мікробіотичні аспекти гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами та вірусами / Чемич О. М., Ільїна Н. І., Малиш Н. Г., Холодило О. В., Белай Л. В. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.). Суми, 2015. С. 193.

2. Чемич О. М., Чемич М. Д., Полов'ян К. С. Ефективність використання комбінованого пробіотика Лакто при сальмонельозі. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 16–18 квітня 2014 р.). Суми, 2014. С. 140–141.

3. Мікробіотичні аспекти сальмонельозу, спричиненого *S. enteritidis* і *S. typhimurium* / Чемич О. М., Чемич М. Д., Полов'ян К. С., Белай Л. В., Холодило О. В. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини (м. Суми, 4–5 червня 2014 р.). Суми, 2014. С. 126–128.

4. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні та етіологічні особливості сучасного сальмонельозу. Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (м. Тернопіль, жовтень 2014 р.). Тернопіль, 2014. С. 199–201.

ДОДАТОК В

Апробація результатів дослідження:

- IX з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Тернопіль, 7–9 жовтня 2015 р.);
- Всеукраїнська науково-практична конференція - «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (м. Харків, жовтень 2014 р.);
- Всеукраїнська науково-практична конференція - «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 27–28 травня 2015 р.);
- Всеукраїнська науково-практична конференція - «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 15–16 червня 2016 р.);
- Всеукраїнська науково-практична конференція - «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (м. Вінниця, 29–30 вересня 2016 р.);
- Всеукраїнська науково-практична конференція - «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 25–26 травня 2017 р.);
- IV Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 21-22 квітня 2016 р.);
- V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 20–21 квітня 2017 р.);
- Науково–практична конференція з міжнародною участю – «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань» (м. Львів, 12–13 травня 2016 р.);
- Науково – практична конференція з міжнародною участю – «Коморбідні стани - міждисциплінарна проблема» (м. Харків, 19 травня 2017 р.).

ДОДАТОК Г

Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар
 Комунальна установа «Запорізька обласна
 інфекційна клінічна лікарня» Запорізької
 обласної ради

20 березня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: «РОЗРАХУВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ СТВОРЕННОГО ANDROID-ДОДАТКУ».

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

¹Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, 40007, Україна

²Вінницький Національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна

О. М. Чемич¹, Л. В. Мороз², О. Б. Берест¹, О. Д. Яровий¹, В. В. Давиденко¹, М. Д. Чемич¹

3 Джерело інформації: Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного ANDROID-додатку / О. М. Чемич, Л. В. Мороз, О. Б. Берест, О. Д. Яровий, В. В. Давиденко, М. Д. Чемич // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – 4(4) – С. 572-582.

4 Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу):

КУ «Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР

Термін впровадження: грудень 2016 – лютий 2017

Загальна кількість спостережень: 19

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 19

- не визначені: 0

- негативні: 0


Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри інфекційних хвороб

Запорізького державного медичного університету
 професор

 О.В. Рябоконт

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар
Хмельницької інфекційної лікарніО.В.Піддубна
2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: “ ЗМІНИ ІНТЕГРАЛЬНИХ, ІНТЕГРАТИВНИХ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САЛЬМОНЕЛЬОЗ ”.

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

¹Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, 40007, Україна

²Вінницький Національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна

О. М. Чемич¹, Л. В. Мороз²

3 Джерело інформації: Зміни інтегральних, інтегративних показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності під час лікування хворих на сальмонельоз / О. М. Чемич, Л. В. Мороз // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – 4(3) – С. 426-441.

4 Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу):

Хмельницька інфекційна лікарня

Термін впровадження: жовтень 2016 – лютий 2017

Загальна кількість спостережень: 16

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 16

- не визначені: 0

- негативні: 0

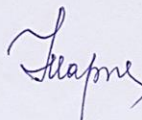
Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря

з лікувальної роботи



Н.З.Марцонь

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

КЗОЗ «Обласна клінічна інфекційна
лікарня», м. Харків

П. В. Нартов

28 березня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: "РОЗРАХУВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ СТВОРЕННОГО ANDROID-ДОДАТКУ".

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

¹Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, 40007, Україна

²Вінницький Національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна

Чемич Оксана Миколаївна¹Мороз Лариса Василівна²Берест Олег Борисович¹Яровий Олександр Дмитрович¹Давиденко Володимир Вікторович¹Чемич Микола Дмитрович¹

3 Джерело інформації: Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного ANDROID-додатку / О. М. Чемич, Л. В. Мороз, О. Б. Берест, О. Д. Яровий, В. В. Давиденко, М. Д. Чемич // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – 4(4) – С. 572-582.

4 Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу):

КЗОЗ «Обласна клінічна інфекційна лікарня», м. Харків

Термін впровадження: грудень 2016 – лютий 2017

Загальна кількість спостережень: 35

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 35

- не визначені: 0

- негативні: 0

Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри інфекційних хвороб ХНМУ,
к. мед. н.

Н. Ф. Меркулова

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар
 ОКЗ «Сумська обласна клінічна
 інфекційна лікарня імені З. Й. Красовицького
 _____ А. О. Сніцарь
 10 вересня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: “РОЗРАХУВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ СТВОРЕННОГО ANDROID-ДОДАТКУ”.

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

¹Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, 40007, Україна

²Вінницький Національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна

Оксана Миколаївна Чемич¹

Лариса Василівна Мороз²

Олег Борисович Берест¹

Олександр Дмитрович Яровий¹

Владислав Вікторович Давиденко¹

Микола Дмитрович Чемич¹

3 Джерело інформації: Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного ANDROID-додатку / О. М. Чемич, Л. В. Мороз, О. Б. Берест, О. Д. Яровий, В. В. Давиденко, М. Д. Чемич // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – 4(4) – С. 572-582.

4 Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу):

ОКЗ «Сумська обласна клінічна інфекційна лікарня імені З. Й. Красовицького»

Термін впровадження: грудень 2016 – вересень 2017

Загальна кількість спостережень: 111

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 111

- не визначені: 0

- негативні: 0

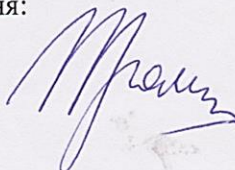
Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря

з лікувальної роботи



І. О. Троцька

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар
 ОКЗ «Сумська обласна клінічна
 інфекційна лікарня ім. З. Й. Красовицького
 А. О. Сніцарь
 29 листопада 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: “Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих”.

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

¹Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, 40007, Україна

²Вінницький Національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна

Оксана Миколаївна Чемич¹

Лариса Василівна Мороз²

Микола Дмитрович Чемич¹

3 Джерело інформації: Патент № 119069 України, МПК (2017.01) А61К39/112 (2006.01). “Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих” / Чемич О. М., Мороз Л. В., Чемич М. Д.; заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № u 2017 02814; заявл. 27.03.2017; опубл. 11.09.2017, Бюл. № 17.

Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу):

ОКЗ «Сумська обласна клінічна інфекційна лікарня імені З. Й. Красовицького»

Термін впровадження: вересень 2017 – листопад 2017

Загальна кількість спостережень: 10

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 10

- не визначені: 0

- негативні: 0

Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції: відсутні

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря

з лікувальної роботи

І. О. Троцька

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
«14» лютого 2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного ANDROID-додатку».

2. Ким і коли запропонований ¹Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, 40007, Україна

²Вінницький Національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна

Чемич Оксана Миколаївна¹

Мороз Лариса Василівна²

Берест Олег Борисович¹

Яровий Олександр Дмитрович¹

Давиденко Володимир Вікторович¹

Чемич Микола Дмитрович¹

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.) Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного ANDROID-додатку / О. М. Чемич, Л. В. Мороз, О. Б. Берест, О. Д. Яровий, В. В. Давиденко, М. Д. Чемич // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – № 4(4) – С. 572-582.

4. Де і коли введено В лекційний курс і практичні заняття кафедри інфекційних хвороб ХНМУ за темою «Загальна характеристика інфекцій з фекально-оральним механізмом передачі», протокол засідання кафедри № 2 від 12.01.2017.

5. Результати застосування методу за період з 05.09.16 по 20.01.17 рр.
позитивні

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) 100 %

7. Зауваження, пропозиції не має

Відповідальний за впровадження

Доцент кафедри інфекційних хвороб ХНМУ
д-р. мед. наук.



К. В. Юрко

Завідувач кафедри інфекційних хвороб ХНМУ
д-р. мед. наук., професор



В. М. Козько

_____ (дата)

_____ (підпис)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медичного університету

професор В. А. Візір
“24” лютого 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в навчальний процес

Цим підтверджується, що матеріали наукового дослідження аспіранта кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету О. М. Чемич (Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного ANDROID-додатку / О. М. Чемич, Л. В. Мороз, О. Б. Берест, О. Д. Яровий, В. В. Давиденко, М. Д. Чемич // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – 4(4) – С. 572-582.) впроваджено в навчальний процес на кафедрі інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету

Теми практичних занять з інфекційних хвороб: загальна характеристика групи інфекційних хвороб із фекально-оральним механізмом передавання. Черевний тиф. Паратифи А та В; діарейний синдром у клініці інфекційних хвороб. Сальмонельоз. Харчові токсикоінфекції. Інфекційні хвороби вірусної етіології з переважно фекально-оральним механізмом передавання (ентеровірусні хвороби, ротавірусна інфекція). Поліомієліт; види порушень водно-електролітного балансу. Дегідратаційний шок. Холера; кишкові інфекційні хвороби з переважним ураженням товстої кишки: шигельоз, амебіаз. Протозойні кишкові інвазії: лямбліоз, балантидіаз; невідкладні стани у хворих на інфекційні хвороби з фекально-оральним механізмом передавання.

Тема лекції з інфекційних хвороб: загальна характеристика інфекцій з фекально-оральним механізмом передачі. Сальмонельоз.

Відповідальний за впровадження:
доцент кафедри інфекційних хвороб

Т. Є. Оніщенко

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
професор

О. В. Рябоконт

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор Сумського
державного університету

В. Д. Карпуца

“24” травня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в навчальний процес

Цим підтверджується, що матеріали наукового дослідження аспіранта кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету О. М. Чемич (Зміни інтегральних, інтегративних показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності під час лікування хворих на сальмонельоз / О. М. Чемич, Л. В. Мороз // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – 4(3) – С. 426-441.) впроваджено в навчальний процес на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету.

Теми практичних занять з інфекційних хвороб: загальна характеристика групи інфекційних хвороб із фекально-оральним механізмом передавання. Черевний тиф. Паратифи А та В; діарейний синдром у клініці інфекційних хвороб. Сальмонельоз. Харчові токсикоінфекції. Інфекційні хвороби вірусної етіології з переважно фекально-оральним механізмом передавання (ентеровірусні хвороби, ротавірусна інфекція). Поліомієліт; види порушень водно-електролітного балансу. Дегідратаційний шок. Холера; кишкові інфекційні хвороби з переважним ураженням товстої кишки: шигельоз, амєбіаз. Протозойні кишкові інвазії: лямбліоз, балантидіаз; невідкладні стани у хворих на інфекційні хвороби з фекально-оральним механізмом передавання.

Тема лекції з інфекційних хвороб: загальна характеристика інфекцій з фекально-оральним механізмом передачі. Сальмонельоз.

Відповідальний за впровадження:
Доцент кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією СумДУ

Н. І. Ільїна

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією СумДУ

М. Д. Чемич

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор Сумського
державного університету

В. Д. Карпюча

“26” *прод.* 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в навчальний процес

Цим підтверджується, що матеріали наукового дослідження аспіранта кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету О. М. Чемич (Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного ANDROID-додатку / О. М. Чемич, Л. В. Мороз, О. Б. Берест, О. Д. Яровий, В. В. Давиденко, М. Д. Чемич // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – 4(4) – С. 572-582.) впроваджено в навчальний процес на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету.

Теми практичних занять з інфекційних хвороб: загальна характеристика групи інфекційних хвороб із фекально-оральним механізмом передавання. Черевний тиф. Паратифи А та В; діарейний синдром у клініці інфекційних хвороб. Сальмонельоз. Харчові токсикоінфекції. Інфекційні хвороби вірусної етіології з переважно фекально-оральним механізмом передавання (ентеровірусні хвороби, ротавірусна інфекція). Поліомієліт; види порушень водно-електролітного балансу. Дегідратаційний шок. Холера; кишкові інфекційні хвороби з переважним ураженням товстої кишки: шигельоз, амєбіаз. Протозойні кишкові інвазії: лямбліоз, балантидіаз; невідкладні стани у хворих на інфекційні хвороби з фекально-оральним механізмом передавання.

Тема лекції з інфекційних хвороб: загальна характеристика інфекцій з фекально-оральним механізмом передачі. Сальмонельоз.

Відповідальний за впровадження:
Доцент кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією СумДУ

Н. І. Ільїна
Н. І. Ільїна

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією СумДУ

М. Д. Чемич
М. Д. Чемич

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор Сумського
державного університету

В. Д. Карпуша

“ 8 ” вересня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в навчальний процес

1. Цим підтверджується, що матеріали наукового дослідження аспіранта кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету О. М. Чемич (Патент № 119069 України, МПК (2017.01) А61К39/112 (2006.01). “Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих” / Чемич О. М., Мороз Л. В., Чемич М. Д.; заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № u 2017 02814; заявл. 27.03.2017; опубл. 11.09.2017, Бюл. № 17.) впроваджено в навчальний процес на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету.

Теми практичних занять з інфекційних хвороб: загальна характеристика групи інфекційних хвороб із фекально-оральним механізмом передавання. Черевний тиф. Паратифи А та В; діарейний синдром у клініці інфекційних хвороб. Сальмонельоз. Харчові токсикоінфекції. Інфекційні хвороби вірусної етіології з переважно фекально-оральним механізмом передавання (ентеровірусні хвороби, ротавірусна інфекція). Поліомієліт; види порушень водно-електролітного балансу. Дегідратаційний шок. Холера; кишкові інфекційні хвороби з переважним ураженням товстої кишки: шигельоз, амебіаз. Протозойні кишкові інвазії: лямбліоз, балантидіаз; невідкладні стани у хворих на інфекційні хвороби з фекально-оральним механізмом передавання.

Тема лекції з інфекційних хвороб: загальна характеристика інфекції з фекально-оральним механізмом передачі. Сальмонельоз.

Відповідальний за впровадження:
Доцент кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією СумДУ

Н. І. Ільїна

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією СумДУ

М. Д. Чемич

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
проф. О.В. Власенко
“ 12 ” листопада 2017 р.




**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
в навчальний процес**

Цим підтверджується, що матеріали наукового дослідження аспіранта кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету О. М. Чемич (Зміни інтегральних, інтегративних показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності під час лікування хворих на сальмонельоз / О. М. Чемич, Л. В. Мороз // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – 4(3) – С. 426-441.) впроваджено в навчальний процес на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.


Теми практичних занять з інфекційних хвороб: загальна характеристика групи інфекційних хвороб із фекально-оральним механізмом передавання. Черевний тиф. Паратифи А та В; діарейний синдром у клініці інфекційних хвороб. Сальмонельоз. Харчові токсикоінфекції. Інфекційні хвороби вірусної етіології з переважно фекально-оральним механізмом передавання (ентеровірусні хвороби, ротавірусна інфекція). Поліомієліт; види порушень водно-електролітного балансу. Дегідратаційний шок. Холера; кишкові інфекційні хвороби з переважним ураженням товстої кишки: шигельоз, амебiaz. Протозойні кишкові інвазії: лямбліоз, балантидіаз; невідкладні стани у хворих на інфекційні хвороби з фекально-оральним механізмом передавання.

Тема лекції з інфекційних хвороб: загальна характеристика інфекцій з фекально-оральним механізмом передачі. Сальмонельоз.

Відповідальний за впровадження:
доцент кафедри інфекційних хвороб
з курсом епідеміології ВНМУ ім. М.І. Пирогова

 О.С. Андросова

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
з курсом епідеміології ВНМУ ім. М.І. Пирогова

 Л.В. Мороз