

УДК 616.9-07/-08(477.52/.54)

КП

№ держреєстрації 0107U001293

Інв. №

Міністерство освіти і науки України  
Сумський державний університет  
(СумДУ)

40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2, тел. (0542)39-23-88

e-mail: [info@sci.sumdu.edu.ua](mailto:info@sci.sumdu.edu.ua)

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з наукової роботи,  
д-р ф.-м. наук, професор

\_\_\_\_\_ А. М. Чорноус

**ЗВІТ  
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ**

**ЗАСТОСУВАННЯ НОВИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ  
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНИХ ТА ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ МЕТОДІВ В  
ЛІКУВАННІ ПОШИРЕНИХ ІНФЕКЦІЙ В УМОВАХ ПІВНІЧНО-СХІДНОГО  
РЕГІОНУ УКРАЇНИ  
(заключний)**

Начальник НДЧ,  
к-т ф.-м. наук, с.н.с.

Д. І. Курбатов

Керівник НДР,  
д-р мед. наук, професор

М. Д. Чемич

2016

Рукопис закінчено 20 грудня 2016 року

Результати цієї роботи розглянуто науковою  
радою СумДУ протокол від 2016.12.23 № 4

**СПИСОК АВТОРІВ**

|  |            |                                    |       |
|--|------------|------------------------------------|-------|
| Керівник роботи<br>д-р мед. наук, професор         | 2016.12.20 | Чемич М. Д.<br>(Розділ 1 - 8)      | _____ |
| Відповідальний виконавець<br>к-т мед. наук, доцент | 2016.12.20 | Ільїна В. В.<br>(Розділ 5)         | _____ |
| к-т мед. наук, доцент                              | 2016.12.20 | Ільїна Н. І.<br>(Розділ 3, 6)      | _____ |
| к-т мед. наук, асистент                            | 2016.12.20 | Малиш Н. Г.<br>(Розділ 1,7)        | _____ |
| к-т мед. наук, асистент                            | 2016.12.20 | Полов'ян К. С.<br>(Розділ 1.3,1.4) | _____ |
| к-т мед. наук, асистент                            | 2016.12.20 | Піддубна А.І.<br>(Розділ 4)        | _____ |
| к-т мед. наук, доцент                              | 2016.12.20 | Сніцарь А. О.<br>(Розділ 8)        | _____ |
| аспірант   | 2016.12.20 | Чемич О. М.<br>(Розділ 1.1,1.2)    | _____ |
| аспірант   | 2016.12.20 | Болецька Т.О.<br>(Розділ 3.2)      | _____ |
| асистент   | 2016.12.20 | Рябіченко В. В.<br>(Розділ 2)      | _____ |
| магістрант   | 2016.12.20 | Бороденко А. О.<br>(Розділ 2.3)    | _____ |
| магістрант   | 2016.12.20 | Лішневська А.Г.<br>(Розділ 2.1)    | _____ |
| магістрант   | 2016.12.20 | Чайка І. С.<br>(Розділ 2.2)        | _____ |

|            |            |                                |       |
|------------|------------|--------------------------------|-------|
| магістрант | 2016.12.20 | Фролова Л. С.<br>(Розділ 3.1)  | _____ |
| магістрант | 2016.12.20 | Шандиба І. О.<br>(Розділ 6)    | _____ |
| магістрант | 2016.12.20 | Лимарь М. О.<br>(Розділ 5)     | _____ |
| магістрант | 2016.12.20 | Сніцарь Н. А.<br>(Розділ 8)    | _____ |
| магістрант | 2016.12.20 | Грищенко С. О.<br>(Розділ 2.4) | _____ |
| магістрант | 2016.12.20 | Капустян М. О.<br>(Розділ 6)   | _____ |
| студент    | 2016.12.20 | Бутенко Д. А.<br>(Розділ 2.2)  | _____ |

## РЕФЕРАТ

ЗВІТ ПО НДР: 169 с., 11 рис., 26 табл., 50 джерел.

Мета дослідження - розробити нові та удосконалити існуючі методи діагностики, прогнозування та лікування поширених інфекцій у Північно-Східному регіоні України.

Об'єкт дослідження - хронічні вірусні гепатити, ВІЛ-інфекція, інфекційний моноклеоз, бешиха, опісторхоз, Лайм-бореліоз, гострі кишкові інфекції, сальмонельоз, гострі респіраторні вірусні інфекції, гарячка невідомого генезу.

Методи дослідження - загальноклінічні, лабораторні, імунологічні, інструментальні, математичні, статистичні.

Вперше досліджені когнітивні розлади у хворих на хронічні вірусні гепатити, встановлена залежність між підвищенням рівня антимітохондріальних антитіл, ступенем активності, стадією фіброзу та алелів ІЛ-28В; вивчений поліморфізм генів цитокінів у популяції ВІЛ-інфікованих мешканців регіону та їх зв'язок з перебігом ВІЛ-інфекції; вивчена етіологічна структура діарейних інфекцій у Сумській області, комплексно досліджений мікробіоценоз кишечника хворих на гострі кишкові інфекції, встановлені фактори патогенності домінуючих збудників, запропоновані нові підходи до лікування.

Встановлено необхідність: проведення автоімунного скринінгу протягом противірусної терапії у хворих на хронічні вірусні гепатити; застосування розробленої схеми ведення пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами з метою попередження розвитку когнітивних розладів; використання поліморфізму генів для прогнозу перебігу ВІЛ-інфекції; застосування у лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції колоїдного срібла та комбінованого пробіотика; дослідження інтегративних показників ендогенної інтоксикації та профілю цитокінів у хворих на діарейні інфекції для своєчасної корекції дисбіотичних порушень.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ С і В, ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ, ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОКЛЕОЗ, БЕШИХА, ОПІСТОРХОЗ, ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ, ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ, САЛЬМОНЕЛЬОЗ, ГРИП, ГЕРПЕСВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ, ГАРЯЧКА.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ  
І ТЕРМІНІВ**

|       |   |
|-------|---|
| АІА   | - антиінтерферонова активність                |
| АІТ   | - автоімунний тиреоїдит                       |
| АКА   | - антикомплементарна активність               |
| АлАТ  | - аланінамінотрансфераза                      |
| АМА   | - антимітохондриальні антитіла                |
| АсАТ  | - аспартатамінотрансфераза                    |
| АТ    | - антитіла                                    |
| АТПО  | - антитіла до пероксидази щитоподібної залози |
| АТТГ  | - антитіла до тиреоглобуліну                  |
| ВІЛ   | - вірус імунодефіциту людини                  |
| ВООЗ  | - всесвітня організація охорони здоров'я      |
| ГВІ   | - герпесвірусні інфекції                      |
| ГГТ   | - гамамаглютамілтранспептидаза                |
| ГКІ   | - гострі кишкові інфекційні захворювання      |
| ГНГ   | - гарячка невідомого генезу                   |
| ГПІ   | - гематологічний показник інтоксикації        |
| ГРВІ  | - гострі респіраторні вірусні інфекції        |
| ДНК   | - дезоксирибонуклеїнова кислота               |
| ЕКГ   | - електрокардіографія                         |
| ЗПСШ  | - хвороби, що передаються статевим шляхом     |
| ІА    | - індекс алергізації                          |
| ІЗЛК  | - індекс зсуву лейкоцитів                     |
| ІР    | - індекс імунореактивності                    |
| ІК    | - імунні комплекси                            |
| ІЛГ   | - індекс лімфоцитарно-гранулоцитарний         |
| Ілімф | - лімфоцитарний індекс                        |

|        |  |
|--------|--|
| ІЛ ШОЕ | - індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ                                   |
| ІМ     | - інфекційний мононуклеоз  |
| ІСЕЛ   | - індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів                           |
| ІСЛМ   | - індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів                             |
| ІСНМ   | - індекс співвідношення нейтрофілів  |
| ІФА    | - імуноферментний аналіз   |
| ІХС    | - ішемічна хвороба серця   |
| ЛБ     | - Лайм бореліоз  |
| ЛЖВ    | - люди що живуть з ВІЛ   |
| ЛШ     | - лейкоцитарний індекс інтоксикації  |
| ЛФ     | - лужна фосфатаза  |
| МО     | - міжнародні одиниці   |
| ОЧП    | - органи черевної порожнини  |
| ПБП    | - черезшкірна пункційна біопсія печінки                                    |
| ПВТ    | - протівірусна терапія   |
| ПІ     | - показник інтоксикації  |
| ПКТ    | - прокальцитонін   |
| ПЛР    | - полімеразна ланцюгова реакція  |
| РВН    | - реактивна відповідь нейтрофілів  |
| РНК    | - рибонуклеїнова кислота   |
| СЕІ    | - синдром ендогенної інтоксикації  |
| СІН    | - споживачі ін'єкційних наркотиків   |
| СНІД   | - синдром набутого імунодефіциту   |
| СОІКЛ  | - Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й.<br>Красовицького |
| СПА    | - середній показник адгезії  |
| СППР   | - системи підтримки прийняття рішення                                      |
| СРП    | - С-реактивний протеїн   |
| ТВА    | - тест вербальних асоціацій  |
| УЗД    | - ультразвукове дослідження  |

|               |   |
|---------------|---|
| УПМ           | - умовно патогенні мікроорганізми                         |
| ХВГС, В, D    | - хронічний вірусний гепатит С, В, D                      |
| ЧНСК          | - особи, які мали численні незахищені сексуальні контакти |
| ШКТ           | - шлунково-кишковий тракт                                 |
| ШОЕ           | - швидкість осідання еритроцитів                          |
| ЩЗ            | - щитоподібна залоза                                      |
| ЯІ            | - ядерний індекс  |
| ANA           | - антинуклеарні антитіла                                  |
| CDR           | - клінічна рейтингова шкала деменції                      |
| CER           | - коефіцієнт витратної ефективності                       |
| EBV           | - Епштейна – Бара вірус                                   |
| F             | - фіброз  |
| HCV           | - вірус гепатиту С  |
| HSV           | - вірус простого герпесу                                  |
| Ig            | - імуноглобуліни  |
| IL            | - інтерлейкін   |
| KP            | - когнітивні розлади                                      |
| MMSE          | - шкала ментального статусу                               |
| SNP           | - дослідження поліморфізму генів цитокінів                |
| SIg           | - секреторний імуноглобулін                               |
| TNF- $\alpha$ | - туморнекротизуючий фактор                               |
| VZV           | - вірус оперізуючого герпесу                              |

## ЗМІСТ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ВСТУП .....</b>  | <b>10</b> |
| <b>1 ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ: КЛІНІЧНІ, ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ. ОБГРУНТУВАННЯ РАЦІОНАЛЬНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ .....</b>                         | <b>26</b> |
| 1.1 ГКІ, спричинені умовно патогенними збудниками, сальмонелами та вірусами .....   | 26        |
| 1.2 Дослідження факторів патогенності домінуючих збудників ГКІ .....  | 33        |
| 1.3 Дослідження ефективності різних схем лікування ГКІ, викликаних УПМ .....  | 36        |
| 1.4 Вплив пробіотиків на показники ендогенної інтоксикації, імунореактивності та мікробіоценоз кишечника хворих на сальмонельоз .....                         | 42        |
| <b>2 СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С ..</b>  | <b>51</b> |
| 2.1 Вплив протівірусної терапії хронічних вірусних гепатитів на автоімунний статус хворих .....   | 51        |
| 2.2 Дослідження когнітивних функцій у хворих на хронічний вірусний гепатит С .....  | 61        |
| 2.3 Перебіг хронічного вірусного гепатиту С, асоційованого з ураженням щитоподібної залози .....  | 65        |
| 2.4 Клініко- епідеміологічні аспекти перебігу хронічного гепатиту С спричиненого 2 та 3 генотипами HCV .....  | 68        |
| <b>3 ПРИРОДНО-ОСЕРЕДКОВІ ІНФЕКЦІЇ СУМЩИНИ .....</b>   | <b>70</b> |
| 3.1 Особливості перебігу опісторхозу в природному осередку .....  | 70        |
| 3.2 Лайм-бореліоз .....   | 73        |
| <b>4 КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ, УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ МЕДИЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ .....</b> | <b>79</b> |
| <b>5 КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕРПЕСВІРУСНИХ</b>   |           |



|  |            |
|--|------------|
| <b>ІНФЕКЦІЙ .....</b>  | <b>93</b>  |
| <b>6 РЕЦИДИВНА БЕШИХА: КЛІНІЧНІ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ<br/>ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ .....</b>   | <b>103</b> |
| <b>7 ВІРУСОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ЯК СКЛАДОВА<br/>ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ГРИПОМ ТА ГОСТРИМИ<br/>РЕСПІРАТОРНИМИ ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ .....</b> | <b>109</b> |
| <b>8 ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ГАРЯЧОК .....</b>  | <b>116</b> |
| <b>ВИСНОВКИ .....</b>  | <b>121</b> |
| <b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>  | <b>128</b> |
| <b>СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР .....</b>   | <b>131</b> |
| <b>СПИСОК ПОСИЛАНЬ .....</b>   | <b>165</b> |

## ВСТУП

*Актуальність.* Внаслідок значного поширення гострі кишкові інфекційні захворювання (ГКІ) залишаються однією з найбільш актуальних проблем медичної науки та охорони здоров'я України [1]. Сьогодні доведена провідна роль умовно патогенних мікроорганізмів (УПМ) родини Enterobacteriaceae у виникненні ГКІ [2, 3].

Залишаються нез'ясованими особливості реагування імунної системи при ГКІ, викликаних УПМ [4]. У вирішенні даної проблеми є суттєвим здобутком моніторингу сироваткових рівнів цитокінів для оцінки стану імунної реактивності, ефективності фармакотерапії і для раннього виявлення осіб, що мають ризик розвитку ускладнень ГКІ [5].

Через зростання чисельності полірезистентних штамів УПМ клініцистами переглянуто підходи до етіотропного лікування ГКІ [6]. Це сприяло розробці напрямків, що спрямовані на пріоритет патогенетичної терапії при даній недугі [7]. З цієї точки зору, наукову та практичну зацікавленість викликає застосування біологічних, бактеріальних препаратів і нанорозмірних срібловмісних субстанцій [8].

За сучасними даними, застосування колоїдного срібла є безпечним, оскільки нанометрові розміри дозволяють у сотні разів знизити концентрацію діючих розчинів [9]. Виявлено біосумісність наночастинок срібла зі штамми *B. bifidum* в умовах *in vitro* та засвідчено відсутність ДНК-ушкоджувальної дії у тестовій культурі еукаріотичних клітин. В останні роки підкреслюється необхідність призначення полікомпонентних пробіотиків у комплексному лікуванні хворих з ГКІ будь-якої етіології [10].

Таким чином, пошук патогенетично обґрунтованих підходів до діагностики та лікування хворих з ГКІ, спричиненими УПМ, є актуальним і перспективним. Досі не здійснювалося вивчення клінічного перебігу, змін імунологічних і мікробіотичних показників при даній недугі на тлі поєднаного застосування комбінованого

пробіотика і колоїдного срібла. У свою чергу, для об'єктивізації прийняття рішення стосовно вибору лікувальної тактики є потреба у створенні інформаційно-програмного забезпечення та проведенні фармакоеконічного аналізу. Це дозволить вчасно спрогнозувати та попередити небажані наслідки при даному захворюванні, визначити найбільш оптимальну за ефективністю та витратністю схему лікування.

180 млн чоловік у всьому світі мають хронічну HCV-інфекцію і схильні до ризику захворюваності та смертності від цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [11]. У зв'язку з швидкими темпами поширеності інфекції, відсутністю специфічної профілактики, високою частотою хронізації інфекції (від 50,0 % до 85,0 %), частими несприятливими наслідками захворювання, високовартісним лікуванням хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) та його ускладнень, проблема є не тільки медичною, але й соціально-еконічною [12, 13, 14].

Щодо захворюваності на гепатит С, слід зазначити, що, за даними Американського центру контролю і запобігання захворювань (CDC), у США в середньому у 230 000 людей щороку вперше реєструють гепатит С. У країні близько 10000 людей щороку помирають від цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, спричинених HCV. Щорічні витрати, пов'язані з цим захворюванням, у США сягають понад 600 млн доларів. За результатами досліджень Ph. Rosenthal (2006), у США антитіла до HCV виявлено у 0,2 % дітей до 12 років та у 0,4 % підлітків від 12 до 19 років [15].

Частота інфікування HCV у Європі змінюється від 0,4 % до 3,5 % залежно від географічної зони. Більш високі рівні захворюваності реєструються на півдні та сході [16]. HCV-інфекція рідше всього зустрічається у Великобританії та країнах Скандинавії. За даним ВООЗ, Україна відноситься до країн із середнім рівнем поширення вірусного гепатиту С – інфіковано від 1,0 % до 2,5 % громадян, що становить  $\approx$  1 млн. 170 тис. осіб. Ці дані не висвітлюють справжній рівень захворюваності, при вибірковому моніторингу груп ризику, рівень інфікування деяких з них сягає від 40,0 до 60,0 % і значно перевищує середньосвітові показники. Згідно даних Київського міського центру крові, за 13 років спостереження

виявляється тенденція до збільшення кількості донорів, в яких виявили антитіла до ВГС, що свідчить про активність епідемічного процесу в Україні [17].

На сьогоднішній день вивчений вплив вірусу гепатиту С та специфічного лікування на автоімунний стан щитоподібної залози. Противірусна терапія хронічних вірусних гепатитів асоційована з ризиком серйозних ускладнень, у числі яких фігурують і різні варіанти ураження ЩЗ. При цьому часто вже до моменту первинної діагностики ХВГ В або С виявляється патологія органу у вигляді автоімунного тиреоїдиту. Дану форму ураження ЩЗ у хворих ХВГ В і С зазвичай пов'язують з позапечінковими ознаками. Однак нерідко патологія ЩЗ клінічно дебютує саме в період етіопатогенетичної терапії ХВГС. У цьому випадку від патології ЩЗ залежить подальша терапевтична тактика. Практика терапії ХВГ показує, що приблизно у 1/3 пацієнтів, що отримують у якості складового (або єдиного) елемента терапії  $\alpha$ - інтерферони, виникають ті чи інші порушення функції ЩЗ [18].

Зокрема, істотну роль може мати оцінка автоімунних порушень при проведенні інтерферонотерапії, оскільки відомо, що інтерферон і інтерфероногенні препарати здатні зі значною частотою індукувати автоімунний процес [19]. Крім того, частина хворих на вірусні гепатити може спочатку мати автоімунні захворювання у маніфестній або латентній формі. У даний час для оцінки автоімунного гепатиту Міжнародною групою з вивчення автоімунного гепатиту запропонована бальна система діагностики. Однак, на думку ряду фахівців, дана класифікація є неефективною при практичному використанні, оскільки була розроблена експертами на основі розрізнених літературних даних, а не на системних дослідженнях, не враховує особливості перебігу АІГ у дітей, а також наявність атипичних форм і асоційованих захворювань. При цьому всі використовувані серологічні маркери не в повній мірі є гепатоспецифічними, що робить можливими різні перехресні реакції при патологічних станах, які пов'язані з ураженням печінки [20].

Когнітивні функції – це найбільш складні функції головного мозку, за допомогою яких відбувається процес раціонального пізнання світу. Ознаками

когнітивного здоров'я людини є такі поняття, як реалістичність сприйняття, ясне мислення, здатність до проблемної концентрації, адекватність самооцінки, прогностична компетентність. Когнітивні порушення проявляються порушенням пам'яті, мови, рахунку, просторово-часової орієнтації, зниження здатності до абстрактного мислення і т. д. [21]. У хворих з когнітивною дисфункцією, у тому числі помірною, відмічається підвищена смертність. За результатами досліджень, майже 1/3 пацієнтів з помірними когнітивними розладами за 6-річний період спостережень померли [22]. Розповсюдженість ВГ на Земній кулі, за офіційними даними, займає друге місце після грипу, випереджаючи його по числу тяжких випадків, економічних витрат та неблагоприємним наслідкам [23, 24]. Враховуючи той факт, що більшість форм первинного інфікування вірусами гепатиту перебігає без будь-яких клінічних ознак, приблизно у 80 % хворих його вперше діагностують на стадії хронічного процесу [21, 22, 23]. Серед хворих на ХВГ В, ХВГ Д, ХВГ С найбільш висока частота виникнення первинного раку печінки. Одним з основних ускладнень даної патології є ураження центральної нервової системи з розвитком порушень різного ступеня важкості [25, 26]. Виявлення когнітивних порушень має важливе практичне значення і є основою для більш детального соматичного обстеження пацієнта і подальше проведення терапії соматичних захворювань.

Опісторхоз - природно-осередкове захворювання. Великий ендемічний осередок його знаходиться у Західному Сибіру та Східному Казахстані. Другим за величиною осередком опісторхозу є басейн Дніпра і його притоки (Псел, Сула, Сейм, Ворскла та ін.). Рівень ураженості населення коливається від 10 до 15 % у Полтавській та Чернігівській областях і до 71-82 % - в окремих районах Сумської області [27]. Зараженість опісторхозом м'ясоїдних тварин (переважно котів) в басейні Дніпра і його приток складає 32 %, Південного Бугу - 28 %, Сіверського Дінця - 25 %, Дністра - 19 %. Зараженість моллюсків церкаріями в басейнах Дніпра, Ворскли і Десни коливається від 0,3 до 1,5 %, риб з родини карпових метацеркаріями - від 3 до 18 %. У деяких регіонах СНД є потенційні осередки опісторхозу людини. Це русла таких річок: Воронеж, Усмань, Дністер, Південний Буг, Кубань, Північна Двина, Вятка, малі річки Казахстану. Зараження людини

відбувається при споживанні в їжу слабо провареної чи смаженої, в'яленої та сирії риби. Серед різних груп населення найбільш ураженими опісторхозом є рибалки, члени їх сімей [28].

Лайм-бореліоз (ЛБ) є важливою медичною проблемою інфектології на сучасному етапі. За темпами розповсюдження ЛБ займає перше місце серед природно-осередкових захворювань. Перші випадки ЛБ в Україні були виявлені ще в 1989 – 1993 роках, а після введення офіційної реєстрації ЛБ у 2000 році, вивченням цієї проблеми активно займаються установи санітарно-епідеміологічної служби та лікувальної мережі. Починаючи з 2000 року, рівень захворюваності на ЛБ в Україні збільшився у 66,33 рази. Щорічно окрім 2004 та 2014 років спостерігається позитивний абсолютний приріст захворюваності. [29].

Також це захворювання превалює у представників певних професій, таких як працівники лісових господарств, мисливців, робітників сільського господарства та ін., які за родом своєї діяльності пов'язані з перебуванням на ендемічних територіях [30]. Але в результаті розповсюдження антропоургічних осередків ЛБ, на території міст почастишали випадки інфікування людей при відвідуванні міських парків та приміських зон відпочинку [31, 32].

Наявність механізмів, які допомагають збуднику уникати імунної відповіді людини шляхом переходу у внутрішньоклітинні L-форми та паразитування у складно-доступних для антибактеріальних препаратів тканинах (спино-мозкова рідина, речовина мозку, суглоби), здатність забезпечити дисбаланс клітинної та гуморальної ланокіміунітету, створює сприятливі умови для тривалої персистенції борелій в організмі з подальшим прогресуванням хвороби і розвитком Лайм-артритів, Лайм-кардитів, Лайм-гепатитів, нейробореліозу, психо-неврологічної симптоматики. Навіть своєчасна діагностика та адекватне лікування не гарантують повної елімінації збудника [33-36].

ВІЛ-інфекція є однією з найбільших соціальних та медичних проблем у всіх країнах світу, а розробка та впровадження заходів протидії захворюванню визнані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) одним з найважливіших завдань [37, 38]. Незважаючи на те, що темп зростання глобальної епідемії

ВІЛ/СНІДу стабілізувався, рівні поширення нових випадків все ще залишаються значними, а зниження смертності призвело до збільшення числа людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ) у всьому світі [39].. Україна належить до країн, у яких відбувається стрімке поширення недуги у суспільстві – епіцентр епідемії у Східній Європі. За даними UNAIDS, показник розповсюдження ВІЛ серед дорослих у державі вищий, ніж у будь-якому іншому регіоні Європи або Азії [38].

На сьогодні не знаходить однозначного вирішення проблема вивчення механізмів патогенезу недуги і особливостей перебігу захворювання [40, 41]. Актуальним нині залишається дослідження при ВІЛ-інфекції продукції медіаторів імунітету – цитокінів, баланс яких відіграє важливу роль у регулюванні гомеостазу імунної системи і впливає на перебіг недуги, а дослідження змін цитокінового статусу у ВІЛ-інфікованих осіб дозволяє краще зрозуміти патогенез захворювання і надає додаткову інформацію про механізм прогресування інфекції [42]..

Генетична та імунологічна неоднорідність населення вказує на актуальність дослідження імуногенетичних параметрів у якості прогностичних критеріїв у різних популяційних групах ЛЖВ [43]. На сучасному етапі пошуку та вивчення генів-маркерів схильності-резистентності при особливостях перебігу та швидкості прогресування ВІЛ-інфекції важливе місце посідає дослідження поліморфізму генів цитокінів (SNP). Параметри стану імунної системи у ВІЛ-інфікованих з різними варіантами перебігу інфекційного процесу знаходяться в залежності від рівнів продукції цитокінів та характеру розподілу алельних варіантів відповідних генів. Визначення SNP у ВІЛ-інфікованих осіб може бути використано у якості додаткових діагностичних критеріїв вірогідності трансмісії збудника, прогнозу і темпів прогресування хвороби, ризику розвитку опортуністичних інфекцій та ефективності противірусного лікування.

На сучасному етапі комплексне дослідження цитокінового ланцюга та SNP у популяції ВІЛ-інфікованих українців залишаються не вивченими, що спонукає до з'ясування закономірностей зв'язку між рівнем про- і протизапальних цитокінів та поширеністю алельних варіантів їх генів у ВІЛ-інфікованих осіб з клінічною картиною та показниками клітинного імунітету. На сьогодні залишається

актуальним питання удосконалення епідемічного нагляду за ВІЛ-інфекцією на регіональному рівні, оскільки відбувається інтенсивний розвиток і перетворення епідемічного процесу, а система епідемічного нагляду повинна бути динамічною та своєчасно змінюватися на базі науково-обґрунтованих рекомендацій.

З огляду на вищезазначене, актуальним є вивчення клініко-епідеміологічних особливостей та імуногенетичних змін при ВІЛ-інфекції, оскільки вирішення завдань своєчасної діагностики прогресування хвороби з урахуванням регіональних особливостей епідемії має важливе науково-практичне та прикладне значення.

Чітко окреслилась актуальність великої групи герпетичних інфекцій, в їх числі проблема інфекційного мононуклеозу (ІМ). У першу чергу це пов'язано з високою поширеністю циркуляції вірусу Епштейна-Барр (EBV) серед населення земної кулі, яка сягає 80-100%, поліетіологічністю захворювання, легкістю зараження, поліморфізмом клінічних проявів, частим розвитком ускладнень, високою дитячою смертністю (до 15,8 %), відсутністю засобів специфічної профілактики та етіотропної терапії, здатністю вірусу довгостроково персистувати в організмі людини, схильністю до рецидивуючого та хронічного перебігу хвороби [44].

ІМ традиційно відносять до дитячих захворювань. Однак, останнім часом реєструється багато випадків ІМ у дорослих. Щороку у світі діагностується 2,8-3,5 млн. випадків ІМ, 1/3 з них – у дорослих осіб. Індекс захворюваності на ІМ в цілому по Україні за 2011-2013 роки коливається в межах 12-14 на 100 тис. населення [45].

Герпесвірусні інфекції належать до найбільш поширених вірусних хвороб. За даними ВООЗ, захворювання, спричинені вірусами звичайного герпесу, посідають друге місце (15,8%) після грипу (35,8%) в якості причин смерті від вірусних інфекцій. За даними глобального огляду герпесвірусних досліджень, інфікованість і захворюваність людства з року в рік зростає більш ніж на 10%, а 90% дорослого та дитячого населення в усіх країнах світу інфіковані одним або кількома сероваріантами вірусів герпесу [46, 47]. Рецидивними герпесвірусними захворюваннями страждають від 2 до 12% людей, які потребують допомоги протягом всього життя.

Останнім часом привертають увагу дослідників та практичних лікарів



зростання захворюваності на бешиху та її схильність до рецидивного перебігу.

За частотою реєстрації бешиха займає четверте місце серед інфекційних хвороб. За офіційними даними Державного управління статистики, захворюваність на бешиху серед населення України складає 43,0 на 100 тис. чол.

Рецидивна форма бешихи має важливе значення в розвитку лімфостазу, який у більшості випадків призводить до інвалідизації хворих. Лікувальні заходи в умовах стаціонару не зменшують частоту рецидивів. Актуальним є диспансерне спостереження пацієнтів з факторами ризику рецидивів даного захворювання та розробка методів вторинної профілактики[48].

Для проведення адекватних лікувальних та реабілітаційних заходів необхідне своєчасне прогнозування рецидивів бешихи, що є важливою проблемою як з медичної, так і з соціально-економічної точки зору [49, 50].

Вирішення даних проблем неможливе без дослідження клінічного перебігу, гендерних особливостей, проведеного лікування, наявності супутньої патології, ускладнень захворювання та виконання рекомендацій особами групи ризику на розвиток рецидиву та хворих на рецидивну форму бешихи.

***Мета дослідження:***

на підставі вивчення клініко-епідеміологічних, патогенетичних особливостей поширених інфекційних хвороб у Північно-Східному регіоні України, розробити нові та удосконалити існуючі методи діагностики, прогнозування та лікування.

***Завдання дослідження:***

1 Вивчити клініко-епідеміологічні особливості хронічного вірусного гепатиту С на тлі автоімунних уражень.

2 Дослідити особливості кількісних та якісних змін автоімунного статусу хворих на хронічний вірусний гепатит С перед початком лікування та після його завершення.

3 Дослідити розвиток когнітивних порушень та визначити основні методи вторинної профілактики та уповільнення їх прогресування при ХВГ.

4 Вивчити клініко-епідеміологічні особливості перебігу рецидивної бешихи, опісторхозу, ВІЛ-інфекції, ГКІ, герпесвірусних інфекцій та Лайм-бореліозу в

Північно-Східному регіоні України.

5 Дослідити динаміку виявлення антитіл до ВІЛ1/2 серед різних груп населення Сумської області, проаналізувати особливості клінічної картини ВІЛ-інфекції в умовах регіону.

6 Вивчити зміни профілю цитокінів у ВІЛ-інфікованих за показниками вмісту ІЛ-4, ІЛ-10 і TNF- $\alpha$  та особливості перебігу захворювання залежно від стану клітинного імунітету.

7 Вивчити поліморфізм поодиноких нуклеотидів генів цитокінів ІЛ-4 (-590С/Т), ІЛ-10 (-592С/А), TNF- $\alpha$  (-308G/А) у ВІЛ-інфікованих осіб та в осіб групи порівняння.

8 Проаналізувати зв'язок поліморфізму генів цитокінів з клінічними проявами та імунологічними змінами у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД.

9 Оцінити можливість застосування рівнів про- і протизапальних цитокінів та поліморфізму їх генів у якості діагностичних критеріїв перебігу ВІЛ-інфекції..

10 Дослідити зміни інтегративних показників ендогенної інтоксикації (лейкоцитарний індекс інтоксикації, гематологічний показник інтоксикації, індекс зсуву лейкоцитів, лімфоцитарний індекс) у динаміці при ГКІ спричинених бактерійними, вірусними чинниками і сальмонелами.

11 Визначити зміни мікробіоценозу товстої кишки при ГКІ, спричинених бактерійними, вірусними чинниками і сальмонелами у різні періоди хвороби.

12 Вивчити зміни сироваткових рівнів ІЛ-1 beta, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 і sIg А в умовах ендотоксикозу при ГКІ, викликаних УПМ, і вплив на них використовуваних лікувальних засобів.

13 Дослідити патоморфологічні зміни в кишечнику та печінці щурів під впливом ендотоксикозу при експериментальній ГКІ, що викликана УПМ, в умовах призначення базисної терапії і з використанням колоїдного срібла.

14 На підставі встановлених змін гематологічних, імунологічних і мікробіотичних показників розробити інформаційно-програмне забезпечення для вибору схеми лікування і прогнозування небажаних наслідків при ГКІ, спричинених УПМ.

15 Розробити оптимальну, патогенетично обґрунтовану схему лікування хворих з ГКІ, викликаними УПМ, на підставі виявлених особливостей перебігу захворювання і фармакоекономічного аналізу.

***Об'єкт дослідження:***

хронічний вірусний гепатит С, клінічна картина перебігу хронічного вірусного гепатиту С, асоційованого з ураженням щитоподібної залози. Взаємозв'язок гематологічних, імунологічних і гормональних показників з клінічним перебігом недуги, зв'язок між перебігом хронічних вірусних гепатитів, клінічної картини захворювання, анамнестичними даними, показниками біохімічного аналізу крові та розвитком порушень когнітивних функцій, показниками нейропсихологічних тестів, динамікою їх змін під час проведення протівірусної терапії, первинна, повторна, рецидивна форми бешихи, опісторхоз, гострі кишкові інфекції, епідемічний процес ВІЛ-інфекції у Сумській області (нові випадки ВІЛ-інфекції серед різних груп населення Сумської області); хворі на ВІЛ-інфекцію, інфекційний моноклеоз, хворі з середньотяжким перебігом ГКІ, викликаних УПМ; практично здорові особи (донори крові); експериментальні тварини (щури). зв'язок між динамікою стану мікробіоценозу кишечника, клінічної картини захворювання, показниками червоної крові, ендогенної інтоксикації і анамнестичними, бактеріологічними даними, показниками об'єктивного та лабораторного обстежень.

***Предмет дослідження:***

клініка і епідеміологія ХВГ С; автоімунні показники (ANA, AMA, АТПО, АТТГ); особливості перебігу HCV-інфекції у хворих зі змінами автоімунного статусу при ПВТ, особливості клінічних проявів HCV-інфекції у пацієнтів, з дисфункцією ЩЗ, особливості динаміки виявлення автоімунних антитіл до ЩЗ серед пацієнтів з ХВГС, клініка і епідеміологія ХВГ В і С; показники загального та біохімічного аналізів крові – еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, лімфоцити, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспаратамінотрансфераза (АсАТ), лужна фосфатаза (ЛФ), гамаглутамілтрансфераза (ГГТ); морфологічні зміни клітин печінки; показники нейропсихологічних тестів, клінічні особливості перебігу рецидивної бешихи, провокуючі фактори, супутня

патологія, профілактика рецидивів, ураження гепатобіліарної системи при опісторхозі, особливості динаміки виявлення антитіл до ВІЛ1/2 серед різних груп населення Сумської області; соціально-поведінкові характеристики ЛЖВ як специфічні предиктори інфікування вірусом; параметри клітинного компоненту імунної системи (кількість CD3+ лімфоцитів, кількість CD4+ субпопуляції Т-хелперів, кількість CD8+ субпопуляції Т-супресорів в 1 мкл крові, індекс співвідношення субпопуляції лімфоцитів CD4+/CD8+); рівні цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10, TNF- $\alpha$  у сироватці крові; поліморфізм поодиноких нуклеотидів генів цитокінів ІЛ-4 (-590C/T), ІЛ-10 (-592C/A), TNF- $\alpha$  (-308G/A), клінічний перебіг та епідеміологічні особливості інфекційного монуклеозу.

Клініка і епідеміологія ГКІ, спричинених бактерійними, вірусними збудниками і сальмонелами; мікробіоценоз товстої кишки; інтегративні показники ендогенної інтоксикації – лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛК), лімфоцитарний індекс (Ілімф); показники червоної крові – еритроцити, гемоглобін, гематокрит, середній об'єм еритроцитів (МСV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (МСН), середня концентрація гемоглобіну (МСНС), зміна розмірів еритроцитів, комплекс клінічних, гематологічних, імунологічних і мікробіологічних параметрів у хворих з ГКІ, спричиненими УПМ; патоморфологічні зміни кишечника і печінки у піддослідних щурів; аналіз “витрати-ефективність” (Cost–Effectiveness Analysis, СЕА)); система підтримки прийняття рішень (СППР).

### ***Методи дослідження:***

1 загальноклінічні методи дослідження (збір епідеміологічного анамнезу, фізикальне обстеження, вивчення клінічної картини захворювання); лабораторні дослідження (клінічний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, копрограма, бактеріологічне та паразитологічне дослідження);

2 імунологічні дослідження (імуноферментний аналіз для визначення титру ANA, AMA, АТПО, АТТГ), ПЛР (встановлення генотипу вірусу, кількісного навантаження);

3 методи для встановлення ступеню фіброзу печінки (пункційна біопсія, фібротест, фіброеластометрія);

4 інструментальні методи дослідження (УЗД ОЧП та ЩЗ);

5 визначення інтегративних показників ендогенної інтоксикації: ЛП, ГП, ІЗЛК,  $I_{\text{лімф}}$ ;

6 математична обробка отриманих результатів проводилась з використанням критерію пакету комп'ютерних програм Microsoft Excel з визначенням середніх, квадратичних відхилень, середніх похибок середніх арифметичних та критерію Стюдента. Вірогідною вважалась різниця  $p < 0,05$ .

#### ***Наукова новизна отриманих результатів:***

вперше доведена залежність рівня АМА від клініко-епідеміологічних та лабораторно-інструментальних змін у динаміці; деталізовано частоту кількісних та якісних змін автоімунного статусу у хворих на ХВГС; встановлена залежність між підвищенням АМА, ступенем активності, стадією фіброзу, рівнем вірусного навантаження та алелів ІЛ-28В. Підтверджено дані про вплив інтерфероногенних препаратів на показники у клінічному аналізі крові та про поліпшення стану гепатоцитів у процесі проведення ПВТ. Виявлено основний біохімічний фактор ураження ЩЗ при ХВГС (АТРО). Розроблено рекомендації щодо ранньої діагностики уражень ЩЗ на тлі ХВГС, у пацієнтів, що проходять ПВТ.

Вперше у хворих на хронічні вірусні гепатити, що виникли в сучасних соціально-екологічних умовах, здійснено дослідження розвитку когнітивних розладів, дано оцінку впливу збудника, тривалості захворювання, стадії фіброзу печінкових клітин та інших факторів на їх розвиток.

Доведений вплив супутньої патології (гіпертонічна хвороба, ожиріння, цукровий діабет, мікози стоп, варикозна хвороба, онкопатологія, лімфедема нижніх кінцівок) на клінічний перебіг рецидивної бешихи.

Вперше досліджений поліморфізм генів цитокінів на популяції ВІЛ-інфікованих мешканців Північно-Східного регіону, виявлений зв'язок між рівнем цитокінів, алельними варіантами їх генів і перебігом захворювання.

У результаті проведених досліджень поглиблено та узагальнено уявлення про

взаємозв'язок профілю ІЛ-4, ІЛ-10 і TNF- $\alpha$ , стану клітинного компоненту імунітету та особливостями перебігу захворювання, що дозволить використання рівнів цитокінів у якості додаткових прогностичних маркерів прогресування недуги.

Отримані у ході роботи дані змін параметрів клітинного імунітету, показників сироваткових рівнів цитокінів і алельних варіантів їх генів у ВІЛ-інфікованих осіб стали підґрунтям для створення працездатної і надійної комп'ютеризованої математичної моделі системи підтримки прийняття рішення (СППР), яка пристосована для оцінки ступеню ризику розвитку опортуністичних інфекцій залежно від сукупності імуногенетичних параметрів та спроможна підвищити ефективності прогнозування небажаних наслідків з урахуванням індивідуальних особливостей індивідууму.

Вперше проведений ситуаційний аналіз щодо розвитку епідемії ВІЛ/СНІДу на території Сумської області, оцінена ступінь поширення ВІЛ-інфікованих серед різних груп населення регіону, проаналізований спектр, частота та характер проявів опортуністичних інфекцій та супровідної патології у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією в умовах Сумської області. Доповнені дані про значення соціально-поведінкового статусу ЛЖВ у якості чинників поширення ВІЛ-інфекції на території регіону.

Вперше комплексно досліджено мікробіоценоз кишечника в різні періоди хвороби при ГКІ, спричинених УППМ, вірусами, сальмонелами: зменшення кількості біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички; збільшення рівнів інших представників УППМ, гемолізуючої кишкової палички та грибів роду *Candida* ( $p < 0,05-0,001$ ).

Вперше доведено зростання інтегральних маркерів інтоксикації першого рівня в гострому періоді і їх залежність від збудника, а також залежність змін інтегративних показників ендогенної інтоксикації від періоду хвороби та збудника.

Уточнено етіологічну структуру гострих кишкових інфекцій і сальмонельозу в сучасних умовах. При ГКІ домінують *Klebsiella pneumoniae* (31,4 %), віруси (15,7 %), ЕПКП (11,4 %), *Pseudomonas aeruginosae* (10,0 %) ( $p < 0,01$ ). Сальмонельоз спричиняють домінантні штами *Salmonella enteritidis* (69,0 %), *Salmonella typhimurium* (31,0 %) ( $p < 0,01$ ).

На підставі проведеного комплексу клініко-лабораторного, мікробіологічного та імуноферментного досліджень поглиблено уявлення про узгодженість взаємодії мікробіоти товстої кишки, імунної і гематологічної систем при ГКІ, спричинених УПМ. Вперше дано клініко-патогенетичне обґрунтування нового підходу до лікування ГКІ, викликаних УПМ, яке було реалізовано шляхом поєднаного призначення колоїдного срібла і комбінованого пробіотика.

Вперше застосовано показники нормобіоценозу кишечника як фармакоекономічний критерій ефективності терапії при ГКІ, що спричинені УПМ. Вперше розроблено СППР для об'єктивізації вибору схеми лікування хворих з ГКІ, викликаними УПМ, і удосконалення прогнозування ризику розвитку небажаних наслідків.

На підставі морфологічного дослідження та скануючої електронної мікроскопії (СЕМ) з мікроаналізом зразків кишечника і печінки піддослідних щурів вперше доведений позитивний вплив колоїдного срібла у зменшенні виразності реактивних змін у досліджуваних органах на моделі ГКІ, спричиненої УПМ. Встановлено, що призначення у терапевтичній дозі розчину колоїдного срібла для лікування експериментальної ГКІ не несе в собі ризик виникнення аргірозу.

***Практичне значення отриманих результатів:***

доведено необхідність проведення автоімунного скринінгу перед початком противірусної терапії, а також у період її проведення, що дозволить за його результатами прогнозувати її перебіг у пацієнтів з відхиленнями в автоімунному статусі.

Виявлені клініко-епідеміологічні особливості перебігу когнітивних розладів у хворих на хронічні вірусні гепатити, динаміка останніх на тлі проведеного лікування надала змогу розробити тактику ведення пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами з метою попередження виникнення та уповільнення прогресування вже наявних когнітивних розладів різних ступенів.

За результатами роботи встановлена ефективність профілактичних заходів щодо попередження рецидивів бешихи та доцільність диспансерного спостереження пацієнтів з групи ризику.

На основі вивчення соціально-поведінкових особливостей ЛЖВ встановлено, що основним фактором, що сприяє поширенню захворювання на ВІЛ-інфекцію серед населення області, є поведінка високого ризику.

На підставі вивчення поліморфізмів поодиноких нуклеотидів генів цитокинів ІЛ-4 (-590С/Т), ІЛ-10 (-592С/А), TNF- $\alpha$  (-308G/А) запропоновано їх використання у якості додаткових маркерів проградієнтного перебігу ВІЛ-інфекції.

Виявлені клініко-лабораторні особливості перебігу ГКІ дозволяють, ще до отримання бактеріологічної/ вірусологічної верифікації, враховуючи симптоматику притаманну певному збуднику, розпочати адекватне лікування не зловживаючи при цьому призначенням антибактеріальних препаратів.

Встановлені дисбіотичні порушення при гострих кишкових інфекціях та сальмонельозі як у гострому, так і у періоді реконвалесценції, доводять необхідність призначення на тлі загальноприйнятої терапії комбінованих пробіотиків з метою прискорення одужання хворих.

Результати, отримані при розраховуванні інтегративних показників ендогенної інтоксикації, виявлені зміни популяційного складу мікробіоти кишечника, можуть бути використані для прогнозування перебігу недуги і корекції дисбіотичних зрушень при ГКІ та сальмонельозі.

Доведена клініко-економічна ефективність і рекомендовані способи лікування дорослих хворих на ГКІ, що викликані УПМ, з використанням колоїдного срібла та комбінованого пробіотика.

Для прогнозування перебігу недуги, оцінки релевантності лікувальних засобів і своєчасної корекції дисбіотичних зрушень при ГКІ, спричинених УПМ, рекомендовано в клінічній практиці досліджувати зміни інтегративних показників ендогенної інтоксикації, профілю цитокинів (ІЛ-1 beta, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10), sIg А і популяційного складу мікробіоти кишечника.

Рекомендовано застосування СППР для прогнозування перебігу ГКІ, спричинених УПМ, і об'єктивізації вибору схеми лікування.

Робота виконана в медичному інституті Сумського державного університету на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією (зав. кафедри – проф. М. Д. Чемич),



дослідження проводилися на базі КУ «Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й. Красовицького» (головний лікар А. О. Сніцар).

# 1 ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ: КЛІНІЧНІ, ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ. ОБГРУНТУВАННЯ РАЦІОНАЛЬНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ

## 1.1 ГКІ, спричинені умовно патогенними збудниками, сальмонелами та вірусами

Для реалізації поставлених у роботі завдань було проведено клініко-лабораторне обстеження 70 хворих з ГКІ, викликаними УПМ і вірусами, та 140 хворих на сальмонельоз, які перебували на лікуванні у Сумській обласній клінічній інфекційній лікарні ім. З. Й. Красовицького (СОІКЛ) за період з 2012 по 2014 рр. Групу порівняння склали 20 клініко-анамнестично здорових донорів крові з Сумського обласного центру служби крові і трансфузіології віком ( $37,95 \pm 1,72$ ) року.

При вивченні клінічних форм (варіантів) хвороби загалом встановлено, що в усіх групах переважає гастроентеритна форма (44,2 % - 81,8 %). У хворих на ГКІ друге місце за частотою виявлення займає ентероколітна (24,3 % - 27,7 %).

Етіологічними чинниками серед УПМ найчастіше була *Klebsiella pneumoniae* (22 особи; 31,4 %), ці хворі склали групу ГКІ II КІ. Віруси спричинили захворювання у 11 (15,7 %) осіб - група ГКІ III Vir (норовірус 8 або 11,4 %; ротавірус 3 або 4,3 %) ( $\chi^2 = 6.845$ ;  $\chi^2$  при  $p < 0.01$  складає 6.635).

У групу ГКІ I увійшли усі інші хворі (37 осіб; 52,8 %). У пацієнтів найчастіше виділяли ЕПКП (8 пацієнтів), *Pseudomonas aeruginosae* (7), *Enterobacter cloacea* (6), *Citrobacter freundii* (3), гриби роду *Candida* як етіологічний чинник самостійно встановлено в 1 хворого (рис. 1.1).

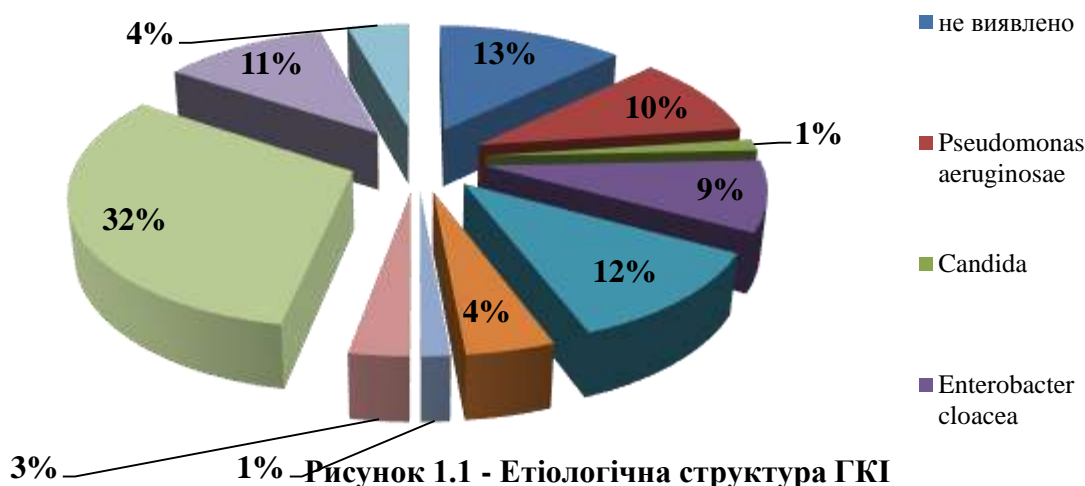


Рисунок 1.1 - Етіологічна структура ГКІ

При дослідженні клінічної картини перебігу захворювання можна відмітити скарги, які зустрічалися практично у всіх хворих різних груп: слабкість, підвищення температури тіла та діарея. На другому місці серед скарг були нудота та блювання у (60 % - 80 %) пацієнтів загальної групи ГКІ, найчастіше нудоту відмічали хворі з вірусною етіологією захворювання ГКІ III Vir (81,8 %), а блювання - хворі групи ГКІ II Кл. (68,2 %). У загальній групі сальмонельозу нудота відмічалась у 82,9 % людей, блювання – у 69,3 % ( $\chi^2 = 9.245$ ;  $\chi^2$  при  $p < 0.01$  складає 6.635).

Прояви зневоднення 1-го ступеня відмічались у більшості хворих групи ГКІ (ГКІ I – 75,7 %; ГКІ II Кл. – 77,3 %; ГКІ III Vir – 72,2 %) та на сальмонельоз (С I S. typh. – 71,1 %; С II S. ent. – 82,5 %).

На виражений інтоксикаційний синдром вказували інтегративні показники ендогенної інтоксикації, що були значно підвищені у всіх групах. У групі ГКІ всі у хворих ЛШ при госпіталізації був підвищений у 5,1 разу і склав  $(4,06 \pm 0,39)$  порівняно з нормою  $(0,79 \pm 0,10)$  ( $t = 8.12$ ;  $p < 0,05$ ), ГКІ I -  $(4,3 \pm 0,66)$ , ГКІ II Кл. -  $(3,41 \pm 0,52)$ , ГКІ III -  $(4,53 \pm 0,56)$ , залежності змін показника від збудника не встановлено ( $t = 1.47$ ;  $p > 0,05$ ). У групі С всі цей показник був збільшений у 6,5 разу порівняно з нормою  $(5,03 \pm 0,36)$  ( $t = 11.35$ ;  $p < 0,05$ ), С I S. typh. -  $(4,61 \pm 0,56)$ , С II S. ent. -  $(5,36 \pm 0,46)$  і не залежав від етіології ( $t = 1.03$ ;  $p > 0,05$ ). Показник ЛШ при сальмонельозах був у 1,3 разу вищий у всіх групах порівняно з ГКІ.

ГШ у обстежених групи ГКІ всі зріс у 6,5 разу  $(5,10 \pm 0,56)$  порівняно з нормою  $(0,79 \pm 0,10)$  ( $t = 11.54$ ;  $p < 0,05$ ), ГКІ I -  $(5,55 \pm 0,98)$ , ГКІ II Кл. -  $(3,95 \pm 0,59)$ , ГКІ III Vir -  $(5,85 \pm 0,52)$  ( $t = 2.42$ ;  $p < 0,05$ ). А в групі С всі збільшення відбулося у 8,1 разу -  $(6,41 \pm 0,53)$

порівняно з нормою ( $0,79 \pm 0,10$ ) ( $t = 10,422$ ;  $p < 0,05$ ), С I S. typh. - ( $5,82 \pm 0,88$ ), С II S. ent. - ( $6,83 \pm 0,65$ ), залежності показника від етіології також не виявлено ( $t = 0,92$ ;  $p > 0,05$ ). ГПШ при сальмонельозах порівняно з ГКІ був більший у 1,2 разу.

ІЗЛК при ГКІ всі був збільшений у 2,4 разу ( $4,35 \pm 0,31$ ) порівняно з нормою ( $1,83 \pm 0,10$ ) ( $t = 7,74$ ;  $p < 0,05$ ), ГКІ I - ( $4,70 \pm 0,51$ ), ГКІ II КІ. - ( $4,00 \pm 0,41$ ), ГКІ III Vir - ( $3,87 \pm 0,54$ ) залежності не спостерігається ( $t = 1,12$ ;  $p > 0,05$ ). ІЗЛК у групі С всі ( $4,25 \pm 0,26$ ) збільшений у 2,3 разу ( $t = 8,69$ ;  $p < 0,05$ ), при відсутності залежності від етіології С I S. typh. - ( $4,23 \pm 0,42$ ), С II S. ent. - ( $4,34 \pm 0,33$ ) ( $t = 0,21$ ;  $p > 0,05$ ). Суттєвої зміни цього показника між ГКІ і сальмонельозом не спостерігалось ( $t = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ).

У всіх обстежених ГКІ всі Ілімф був зменшений у 2,1 разу ( $0,243 \pm 0,018$ ) порівняно з нормою ( $0,51 \pm 0,030$ ) ( $t = 7,63$ ;  $p < 0,05$ ), у групах ГКІ I - ( $0,240 \pm 0,030$ ), ГКІ II КІ. - ( $0,250 \pm 0,030$ ), ГКІ III Vir - ( $0,230 \pm 0,020$ ) суттєвої різниці у зниженні цього показника не виявлено. В групі С всі Ілімф зменшився порівняно з нормою у 1,8 разу ( $0,286 \pm 0,018$ ) ( $t = 6,40$ ;  $p < 0,05$ ), у групах С I S. typh. - ( $0,259 \pm 0,026$ ), С II S. ent. - ( $0,290 \pm 0,022$ ) залежності від етіологічного чинника не спостерігається ( $t = 1,69$ ;  $p > 0,05$ ).

Рівень лейкоцитів як при ГКІ, так і при сальмонельозах був у межах норми та не залежав від етіології. Так у групі ГКІ всі вміст лейкоцитів у крові склав - ( $8,13 \pm 0,36$ )  $\times 10^9/\text{л}$ , у С всі ( $7,86 \pm 0,27$ )  $\times 10^9/\text{л}$  ( $t = 0,60$ ;  $p > 0,05$ ). При ГКІ III Vir кількість лейкоцитів була значно знижена порівняно з іншими групами обстежених ( $t = 2,66$ ;  $p < 0,05$ ). Залежність вмісту лейкоцитів у крові від етіологічного чинника при сальмонельозі відсутня ( $p < 0,05$ ).

При виписуванні ЛШ в групі ГКІ всі знизився у 3 рази порівняно з госпіталізацією і склав ( $1,37 \pm 0,16$ ), у ГКІ I - ( $1,24 \pm 0,23$ ), у ГКІ II КІ. - ( $1,53 \pm 0,24$ ), у ГКІ III Vir - ( $1,41 \pm 0,55$ ). При сальмонельозі (С всі) цей показник знизився у 3,9 разу - ( $1,28 \pm 0,08$ ), у групі С I S. typh. - ( $1,33 \pm 0,13$ ), С II S. ent. - ( $1,24 \pm 0,11$ ). ГПШ у реконвалесцентів гострих кишкових інфекцій (ГКІ всі) порівняно з госпіталізацією знизився у 3,2 разу і склав ( $1,60 \pm 0,24$ ), у групі ГКІ I - ( $1,50 \pm 0,38$ ), у ГКІ II КІ. - ( $1,63 \pm 0,25$ ), у ГКІ III Vir - ( $1,85 \pm 0,80$ ). У групі С всі зниження показника відбулось у 4,1 разу ( $1,57 \pm 0,11$ ), у групах С I S. typh. - ( $1,60 \pm 0,18$ ) та С II S. ent. - ( $1,55 \pm 0,14$ ).

ІЗЛК при ГКІ знизився порівняно з госпіталізацією у 2,3 разу ( $1,88 \pm 0,12$ ).

Ступінь зниження не залежав від етіологічного чинника: ГКІ I -  $(1,95 \pm 0,20)$ , ГКІ II КІ. -  $(1,80 \pm 0,16)$ , ГКІ III Vir -  $(1,85 \pm 0,26)$ . У реконвалесцентів групи С всі цей показник знизився у 1,9 разу  $(2,25 \pm 0,07)$  та не залежав від збудника: С I S. typh. -  $(2,41 \pm 0,14)$ , С II S. ent. -  $(2,18 \pm 0,08)$ . ІЗКЛ при виписуванні в обстежених групи С всі був вищий, ніж у групі ГКІ всі ( $t = 2,66$ ;  $p < 0,05$ ).

У обстежених групи ГКІ всі показник Ілімф при виписуванні нормалізувався  $(0,525 \pm 0,045)$  і був у 2,8 разу вище, ніж у С всі  $(0,186 \pm 0,018)$  ( $t = 6,99$ ;  $p < 0,05$ ).

У реконвалесцентів групи С всі рівень лейкоцитів  $(7,95 \pm 0,14) \times 10^9/\text{л}$  був вищий порівняно з групою ГКІ всі ( $t = 2,25$ ;  $p < 0,05$ ). У групі ГКІ всі вміст лейкоцитів у крові при виписуванні зменшився в 1,2 разу і склав  $(6,90 \pm 0,33) \times 10^9/\text{л}$  ( $t = 2,52$ ;  $p < 0,05$ ). Найнижчий рівень лейкоцитів порівняно з іншими групами обстежених залишався в групі ГКІ III Vir  $(5,73 \pm 0,50)$  ( $t = 2,40$ ;  $p < 0,05$ ). Залежність вмісту лейкоцитів у крові від етіологічного чинника при сальмонельозі відсутня.

Повне зникнення симптомів у хворих спостерігалось на 6 - 8 добу. У найкоротший термін (1-2 доба) у всіх обстежених зникало блювання, ознаки зневоднення трималися у 2 рази довше і зникали на 2-3 добу ( $p < 0,05$ ). На 2 доби довше, при сальмонельозі, зберігалась слабкість ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні мікробіоценозу кишечника у гострому періоді було виявлено, що в усіх групах хворих кількість біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички була на два-три порядки меншою, ніж у донорів, при збільшеному на два-чотири порядки рівні інших представників УПМ, гемолізуючої кишкової палички та грибів роду Candida ( $p < 0,05-0,001$ ).

В обстежених групи ГКІ всі представників УПМ було більше, ніж у групі С всі ( $p < 0,05-0,001$ ) (табл. 1.1).

**Таблиця 1.1 - Динамічні зміни мікробіоценозу кишечника у хворих на ГКІ і сальмонельоз при госпіталізації (M±m)**

| Група  |                     | Мікроорганізми (lg КУО/г)/ % хворих |                           |                            |                         |                            |                            |
|--|---------------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
|  |                     | Біфідобактерії                      | Лактобацили               | Загальна кількість E. coli | Гемолізуюча E. coli     | Інші УПМ                   | Гриби роду Candida         |
| Контрольна (n=20)  |                     | 7,90±0,07/<br>100                   | 7,75±0,10/<br>100         | 7,51±0,12/<br>100          | 0,00±0,00               | 0,51±0,35/<br>20,0         | 0,35±0,24/<br>10,0         |
| Хворі, гострий період  | ГКІ всі (n=70)      | 5,44±0,25/<br>100<br>a              | 5,73±0,23/<br>100<br>a    | 5,80±0,07/<br>100<br>a, в  | 3,40±1,08/<br>7,1<br>a  | 3,77±0,29/<br>42,9<br>a, в | 3,46±0,46/<br>18,6<br>a    |
|  | ГКІ I (n=37)        | 5,72±0,32/<br>100<br>a              | 6,06±0,26/<br>100<br>a    | 5,81±0,07/<br>100<br>a     | 1,50±0,50/<br>5,4<br>a  | 3,69±0,42/<br>43,2<br>a    | 3,67±0,92/<br>16,2<br>a    |
|  | ГКІ II Кл. (n=22)   | 4,85±0,54/<br>100<br>a              | 5,00±0,54/<br>100<br>a    | 5,69±0,24/<br>100<br>a     | 0,00±0,00               | 3,89±0,51/<br>40,9<br>a    | 4,0±0,41/<br>18,2<br>a     |
|  | ГКІ III Vir (n=11)  | 5,20±0,55/<br>100<br>a              | 5,50±0,64/<br>100<br>a    | 5,90±0,10/<br>100<br>a     | 4,67±1,33/<br>27,3<br>a | 3,80±0,73/<br>45,5<br>a    | 2,33±0,33/<br>27,3<br>a, д |
|  | С всі (n=140)       | 5,81±0,13/<br>100<br>a              | 5,76±0,16/<br>100<br>a    | 6,41±0,08/<br>100<br>a, б  | 1,36±0,09/<br>23,6<br>a | 2,64±0,15/<br>52,9<br>a, б | 2,84±0,11/<br>26,4<br>a    |
|  | С I S. typh. (n=43) | 5,95±0,31/<br>100<br>a              | 6,35±0,32/<br>100<br>a, г | 6,80±0,19/<br>100<br>a, г  | 1,40±0,24/<br>11,6<br>a | 2,63±0,29/<br>37,2<br>a    | 2,38±0,26/<br>18,6<br>a, г |
|  | С II S. ent. (n=97) | 5,80±0,13/<br>100<br>a              | 5,59±0,18/<br>100<br>a, г | 6,26±0,08/<br>100<br>a, г  | 1,21±0,08/<br>28,9<br>a | 2,61±0,18/<br>57,7<br>a    | 2,96±0,11/<br>28,9<br>a, г |
| Примітка. Достовірна різниця показників (p<0,05-0,001): a – щодо контрольної групи; б – щодо ГКІ; в – щодо сальмонельозу; г - всередині групи С; д – всередині групи ГКІ |                     |                                     |                           |                            |                         |                            |                            |

Кількість лактобацил при виписуванні у групі ГКІ всі збільшилась на 1-2 порядки порівняно з госпіталізацією (p<0,05-0,001) і досягла норми. Лактобацили у реконвалесцентів групи С всі не приходили до норми, та мали нижчі показники порівняно з ГКІ всі. Зміни відбулись лише в групі С II S. ent. де кількість лактобацил підвищилася лише на один порядок (p<0,05-0,001). (табл. 1.2).

**Таблиця 1.2 - Динамічні зміни мікробіоценозу кишечника при ГКІ та сальмонельозі при виписуванні (M±m)**

| Група  |                     | Мікроорганізми (lg КУО/г)/ % хворих |                              |                              |                           |                         |                            |
|--|---------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
|  |                     | Біфідобактерії                      | Лактобацили                  | Загальна кількість E. coli   | Гемолізуюча E. coli       | Інші УПМ                | Гриби роду Candida         |
| Контрольна (n=20)  |                     | 7,90±0,07/<br>100                   | 7,75±0,10/<br>100            | 7,51±0,12/<br>100            | 0,00±0,00                 | 0,51±0,35/<br>20,0      | 0,35±0,24/<br>10,0         |
| Хворі, період реконвалесценції   | ГКІ всі (n=70)      | 6,73±0,25/<br>100<br>а, е           | 7,41±0,17/<br>100<br>в, е    | 6,24±0,14/<br>100<br>а, в, е | 0,00±0,00<br>в, е         | 2,50±0,65/<br>5,7<br>а  | 1,50±0,29/<br>5,7<br>а, е  |
|  | ГКІ I (n=37)        | 6,92±0,29/<br>100<br>а, е           | 7,58±0,13/<br>100<br>е       | 6,54±0,18/<br>100<br>а, е    | 0,00±0,00<br>е            | 1,50±0,50/<br>5,4<br>е  | 1,50±0,50/<br>5,4          |
|  | ГКІ II Кл. (n=22)   | 6,11±0,65/<br>100<br>а              | 6,78±0,57/<br>100<br>е       | 5,67±0,17/<br>100<br>а       | 0,00±0,00                 | 3,50±0,50/<br>9,1<br>а  | 1,50±0,50/<br>9,1<br>е     |
|  | ГКІ III Vir (n=11)  | 7,00±0,41/<br>100<br>а, е           | 7,75±0,25/<br>100<br>е       | 5,75±0,25/<br>100<br>а       | 0,00±0,00<br>е            | 0,00±0,00<br>д, е       | 0,00±0,00<br>д, е          |
|  | С всі (n=140)       | 6,75±0,13/<br>100<br>а, е           | 6,88±0,11/<br>100<br>а, б, е | 7,44±0,08/<br>100<br>б, е    | 1,50±0,29/<br>2,9<br>а, б | 2,55±0,15/<br>27,1<br>а | 2,06±0,17/<br>12,9<br>а, е |
|  | С I S. typh. (n=43) | 6,68±0,25/<br>100<br>а              | 6,84±0,24/<br>100<br>а       | 7,42±0,14/<br>100<br>е       | 1,50±0,50/<br>4,7<br>а    | 2,82±0,33/<br>25,6<br>а | 2,50±0,29/<br>9,3<br>а     |
|  | С II S. ent. (n=97) | 6,75±0,14/<br>100<br>а, е           | 6,87±0,11/<br>100<br>а, е    | 7,45±0,10/<br>100<br>е       | 1,50±0,50/2,<br>1<br>а    | 2,41±0,15/<br>27,8<br>а | 1,93±0,20/<br>15,5<br>а, е |
| Примітка. Достовірна різниця показників (p<0,05-0,001): а – щодо контрольної групи; б – щодо ГКІ; в – щодо сальмонельозу; г - всередині групи С; д – всередині групи ГКІ; е - щодо гострого періоду. |                     |                                     |                              |                              |                           |                         |                            |

Рівень кишкової палички у групі ГКІ всі незначно збільшувався порівняно з госпіталізацією, але не приходив до норми (p<0,05-0,001). У групі С всі кількість кишкової палички збільшилась на один рівень порівняно з госпіталізацією, показники були вищі, ніж у реконвалесцентів групи ГКІ всі на один-два рівні та досягли норми (p<0,05-0,001). Гемолізуюча кишкова паличка при виписуванні у мікробіоценозі кишечника групи ГКІ всі була відсутня (p<0,05-0,001). У групі С всі не спостерігалось змін, цей показник був вищий на один-два рівні порівняно з нормою (p<0,05-0,001). Рівень УПМ порівняно з госпіталізацією зменшився лише у групі ГКІ I на два-три прядки, у ГКІ III Vir їх взагалі не було (p<0,05-0,001). У всіх

інших групах змін не відбулося.

Вміст грибів роду *Candida* нормалізувався лише в групі ГКІ III Vir ( $p < 0,05-0,001$ ). У групі ГКІ II КІ. він знизився на два-три рівні, в С II S. ent. зниження відбулось на один рівень, в інших групах змін не спостерігалось ( $p < 0,05-0,001$ ).

При дослідженні мікробіоценозу кишечника в гострому періоді були виявлені значні зміни у всіх групах: кількість біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички була на два-три порядки меншою, ніж у донорів, при збільшеному на два-чотири порядки інших представників УПМ, гемолізуючої кишкової палички та грибів роду *Candida* ( $p < 0,05-0,001$ ). Але в період реконвалесценції було виявлено, що у хворих з ГКІ мікрофлора швидше нормалізувалась, ніж у хворих на сальмонельоз. Біфідо- і лактобактерії у реконвалесцентів групи ГКІ всі мали вищі показники порівняно з С всі ( $p < 0,05-0,001$ ). У групі сальмонельозу при виписуванні було знайдено значну кількість гемолітичних мікроорганізмів у той час коли у групах ГКІ вони були відсутні ( $p < 0,05-0,001$ ). Рівень УПМ у фекаліях порівняно з госпіталізацією зменшився лише в групах ГКІ ( $p < 0,05-0,001$ ), у всіх інших групах змін не відбулося. Вміст грибів роду *Candida* мав тенденцію до нормалізації лише в групі ГКІ. Найкращі показники мікрофлори у реконвалесцентів були в групах ГКІ I та ГКІ III Vir.

Отже, в етіологічній структурі гострих кишкових інфекцій переважають *Klebsiella pneumoniae* (31,4 %), віруси (15,7 %), ЕПКП (11,4 %), *Pseudomonas aeruginosa* (10,0 %) ( $p < 0,01$ ). Сальмонельоз спричиняють домінуючі штами *Salmonella enteritidis* (69,0 %), *Salmonella typhimurium* (31,0 %) ( $p < 0,01$ ). Дослідження інтегральних маркерів інтоксикації першого рівня (температура тіла, нудота, блювання, слабкість, головний біль, біль у животі будь-якої локалізації тощо) дозволило нам констатувати, що в гострому періоді ендогенна інтоксикація зростає у всіх хворих, однак її рівень якої залежить від збудника і є виразнішим при сальмонельозі ( $p < 0,05-0,001$ ). На виражений інтоксикаційний синдром у гострому періоді вказують інтегративні показники ендогенної інтоксикації, які значно підвищені у всіх хворих. ЛПІ в групі ГКІ всі збільшувався - у 5,1 ( $p < 0,05$ ), у С всі - у 6,5 ( $p < 0,05$ ) і вищий при сальмонельозі порівняно з ГКІ - у 1,3 рази. ГПІ в



обстежених групи ГКІ всі зріс у 6,5 ( $p < 0,05$ ), а в групі С всі збільшення відбулося у 8,1 разу ( $p < 0,05$ ) і значніше ніж при ГКІ - у 1,2. ІЗЛК збільшувався в однаковій мірі незалежно від етіології у 2,3 - 2,4 разу ( $p < 0,05$ ). Натомість відбувалось значне зменшення Ілімф - у 1,8 - 2,1 разу ( $p < 0,05$ ). Повне зникнення симптомів у хворих спостерігається на 6 - 8 добу. Такі симптоми, як слиз у калі, слабкість, понос довше зберігаються при сальмонельозі ( $p < 0,05$ ). Домішки крові у калі є лише у хворих на сальмонельоз, спазм сигми довше відмічали в обстежених групи С всі та ГКІ II КІ., нормалізація розмірів печінки триваліша у групах С всі та ГКІ III Vir ( $p < 0,05$ ). Інтегративні показники ендогенної інтоксикації ІЗЛК та Ілімф у реконвалесцентів сальмонельозу повільніше досягають норми, а рівень лейкоцитів вищий, ніж при ГКІ ( $p < 0,05$ ). При дослідженні мікробіоценозу кишечника в гострому періоді встановлено зменшення кількості біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички при збільшенні рівнів інших представників УПМ, гемолізуючої кишкової палички та грибів роду *Candida* ( $p < 0,05-0,001$ ). У період реконвалесценції у хворих з ГКІ мікрофлора швидше нормалізувалась ніж при сальмонельозі. Рівні біфідо- і лактобактерій у реконвалесцентів ГКІ були вищими порівняно з сальмонельозом ( $p < 0,05-0,001$ ). Крім того, при виписуванні реконвалесцентів сальмонельозу було виділено значну кількість гемолітичних мікроорганізмів, у той час коли в групах ГКІ вони були відсутні ( $p < 0,05-0,001$ ). Рівень УПМ порівняно з госпіталізацією зменшився лише в групах ГКІ ( $p < 0,05-0,001$ ), у всіх інших групах змін не відбулося. Вміст грибів роду *Candida* мав тенденцію до нормалізації лише при ГКІ.

## 1.2 Дослідження факторів патогенності домінуючих збудників ГКІ

Всього було виділено та ідентифіковано ві хворих на ГКІ 3233 штамів УПМ. Матеріалом для бактеріологічних досліджень служили випорожнення пацієнтів. З метою вивчення біологічних властивостей УПМ, досліджували 40 штамів *K. pneumoniae*, 40 - *E. cloacae* і 50 - *S. aureus*. Адгезію УПМ визначали за методом В.І.

Бріліса з співавт. і оцінювали в середніх показниках адгезії (СПА). Адгезивність вважали нульовою при СПА від 0 до 1,0, низькою - при СПА від 1,01 до 2,0, середній - від 2,01 до 4,0, високою – понад 4,0. Вивчаючи рівень антиінтерференової активності (АІА) і антикомплементарної активності (АКА) у клінічних ізолятів, використовували препарат людського лейкоцитарного інтерферону (ЗАТ «Біолек», м.Харків) у розведеннях (10, 5, 2, 1 у.о.) і комплемент (ЗАТ«Біолек», м.Харків) у концентраціях 20, 10, 5 гем. од / мл.

Для розвитку інфекційного процесу необхідно, щоб збудники володіли факторами патогенності, при наявності яких вони зможуть не тільки реалізувати свій патогенний потенціал, а й тривало персистувати в сприйнятливому макроорганізмі.

Адгезія мікроорганізмів є первинним етапом у розвитку інфекційного процесу і передуює інвазії патогена. В результаті проведених нами досліджень встановлено, що  $(85,0 \pm 5,6)\%$  штамів *K. pneumoniae*,  $(35,0 \pm 7,5)\%$  *E. cloacae*,  $(36,0 \pm 6,8)\%$  *S. aureus*, мали підвищену здатність до адсорбції на клітинах епітеліоцитів з подальшою колонізацією кишечника. При цьому, штамів з високим показником адгезивності нами виявлено не було, середній - встановлений у  $(10,0 \pm 4,7) \%$  клебсієл, низький - у  $(75,0 \pm 6,8) \%$  штамів *K. pneumoniae*,  $(35,0 \pm 7,5) \%$  *E. cloacae* і  $(36,0 \pm 6,8) \%$  *S. aureus*.

Таким чином, переважна більшість клінічних ізолятів *K. pneumoniae* і більше третини *S. aureus* і *E. cloacae* притаманні адгезивні властивості. У структурі адгезивних штамів домінували бактерії з низькою адгезивністю.

З метою вивчення у патогенів факторів персистенції, спрямованих на деградацію механізмів резистентності господаря, ми визначали АІА, домінуючих ГКІ.

Отримані дані свідчили, що дослідженим клінічним ізолятів УПІМ властива АІА. Найбільш високий рівень АІА мали виділені з фекалій штами *K. pneumoniae*. Зростання індикаторного штаму *Corynebacterium xerosis* спостерігався при робочому розведенні інтерферону - 5 у. е. в  $(40,0 \pm 7,8) \%$  випадків, 10 у. е. -  $(60,0 \pm 7,8) \%$ . У *E. cloacae* і *S. aureus* інтенсивність експресії АІА була меншою. Середні (5 у.о.) і

низькі (1-2 у.о.) Показники АІА були притаманні відповідно ( $40,0 \pm 7,8$ ) і ( $15,0 \pm 5,6$ ) % ентеробактерій. Високий рівень АІА (10 у.о.) мали ( $45,0 \pm 7,9$ ) % штамів *E. cloacae*.

Розподіл стафілококів виглядав наступним чином: низькі значення АІА (1-2 у. о.) - мали ( $32,0 \pm 6,6$ ) % штамів, середні (5 у.о.) - ( $30,0 \pm 6,5$ ) %, високі (10 у. о.) - ( $36,0 \pm 6,8$ )%.

Наявність у бактеріальних патогенів резистентності до бактерицидних механізмів господаря є універсальним засобом збільшити шанси збудника на виживання, персистування і реалізацію патогенного потенціалу. З цих позицій сам феномен виживання бактерій в макроорганізмі розглядається як одна з важливих частин в патогенезі інфекційного процесу, а їх здатність до інактивації комплементу, - суттєвою складовою персистентних потенціалів патогенів.

З метою вивчення здатності УПМ, збудників ГКІ, інактивувати систему комплементу ми визначали їх АКА. Нами встановлено, що комплементактивними було 72,3 % досліджених штамів. При цьому *K. pneumoniae*, *S. aureus* і *E. cloacae* володіли різного рівня АКА. Найвищий - у клінічних ізолятів *K. pneumoniae*.

Інактивація комплементу відбувалася при його кінцевої концентрації в агарі 10 гем. од / мл в 100 % випадків досліджень, а при концентрації 20 гем. од / мл - в ( $55,0 \pm 7,9$ ) % випадків. Зростання тест-культури, навколо досліджуваних золотистих стафілококів і ентеробактерій, спостерігалось при кінцевій концентрації комплементу 5 гем. од / мл відповідно в ( $64,0 \pm 6,8$ ) і ( $55,0 \pm 7,9$ )% випадків, 10 гем. од / мл - в ( $20,0 \pm 5,7$ ) і ( $25,0 \pm 6,8$ )%.

Таким чином, УПМ мають значний епідемічний потенціал. Переважній більшості досліджених УПМ, збудників ГКІ, властиві АІА і АКА. Усі досліджені УПМ (100 %), володіли тими чи іншими досліджуваними факторами патогенності. АКА, АІА і адгезивні властивості мали ( $85,0 \pm 5,6$ ) % *K. pneumoniae*, ( $30,0 \pm 7,2$ ) % *E. cloacae*, ( $20,0 \pm 5,6$ ) % *S. aureus*. АІА і АКА - усі 100 % досліджених штамів клебсієл, ( $64,0 \pm 6,8$ ) % стафілококів, ( $30,0 \pm 7,2$ ) % ентеробактерій. АІА і здатність до адгезії мали ( $85,0 \pm 5,6$ ) % *K.pneumoniae*, ( $50,0 \pm 7,1$ ) % *E. cloacae*, ( $36,0 \pm 6,8$ ) % *S. aureus*.

### 1.3 Дослідження ефективності різних схем лікування ГКІ, викликаних УПМ

Проведено обстеження 100 хворих з середньотяжким перебігом ГКІ, викликаних УПМ, які перебували на лікуванні у СОІКЛ за період 2009–2012 рр. Групу порівняння склали 20 клініко-анамнестично здорових донорів (10 чоловіків і 10 жінок) Сумського обласного центру служби крові і трансфузіології віком ( $37,95 \pm 1,72$ ) року.

Усім пацієнтам призначали базисну терапію: промивання шлунка і/або кишечника, дієту, оральну і/або парентеральну регідратацію; ферменти та ентеросорбенти. Залежно від призначення лікувальних засобів усі хворі були розподілені простим випадковим методом на чотири групи по 25 осіб у кожній. 1-а група пацієнтів отримувала базисну терапію. Хворі 2-ої – колоїдне срібло з розмірами частинок 25 нм 10 мг/л (“Colloidal silver” ТУ У 24.6-35291116-003:2009, ООО “Наноматеріали і нанотехнології”, Україна) по 100 мл тричі на добу за 15 хв. до їжі протягом 5 днів на тлі базисної терапії. Обстежені, що увійшли до 3-ої групи – комбінований пробіотик “Лакто” (“Lacto” № 05.03.02-03/55406 ”M/s SKM Herbocuticals”, Індія) по 1 капсулі тричі на добу через 30 хв. після прийому їжі протягом 5 днів на тлі базисної терапії. Пацієнти 4-ої групи – розчин колоїдного срібла та комбінований пробіотик за вказаними схемами протягом 5 днів на тлі базисної терапії. Застосовані загальноприйнятні методи клінічного і лабораторного обстеження хворих, у тому числі імунологічні та мікробіологічні. Сироваткові рівні ІЛ-1 beta, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 і sIg A визначали методом ІФА (тест-системи виробництва “Вектор Бест”, Росія) на аналізаторі Immuno Chem-2100. Результати лікування у досліджуваних групах оцінювали за термінами регресу основних клінічних проявів ГКІ, а також брали до уваги імунологічні та мікробіотичні показники до початку лікування і на ( $5,76 \pm 0,16$ ) добу з моменту госпіталізації.

Для фармакоекономічного оцінювання застосованих схем лікування проводили аналіз “витрати-ефективність” для 5-денного курсу терапії 25 пацієнтів. За міру ефективності було обрано кількість випадків нормобіоценозу кишечника

після завершення курсу лікування. Розраховано коефіцієнт витратної ефективності (Cost-Effectiveness Ratio, CER) і коефіцієнт приросту ефективності витрат (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER, (ОД.)) для кожної схеми лікування.

Інформаційно-програмне забезпечення СППР створено з використанням отриманих даних лабораторних досліджень під керівництвом завідувача кафедри комп'ютерних наук Сумського державного університету д.техн.н., професора Довбиша А. С.

Для вирішення поставлених завдань клінічні дослідження доповнювались експериментальними, які було виконано на 32 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар на базі віварію кафедри нормальної анатомії Сумського державного університету. Контрольну I групу склали 8 інтактних тварин масою 200-250 г. Здоровим щурам II групи (8 особин) перорально вводили по 2 мл колоїдного срібла (0,02 мг/добу), концентрацією 10 мг/л кожні  $(24 \pm 2)$  год. тривалістю 7 днів. Експериментальну ГКІ викликали у 16 щурів шляхом перорального введення 1,0 мл суміші культур УПМ (*E. coli* гемолізуюча  $10^{10}$  КУО/мл, *K. pneumoniae*  $10^{10}$  КУО/мл, *S. aureus*  $10^{10}$  КУО/мл, *P. aeruginosa*  $10^{10}$  КУО/мл, *E. cloacae*  $10^{10}$  КУО/мл, *S. fecalis*  $10^{10}$  КУО/мл) кожні 4 год. тривалістю 5 діб. Залежно від різновиду використаних лікувальних засобів, піддослідні щури з експериментальною ГКІ були розподілені на дві групи по 8 особин у кожній: тваринам III групи у якості базисної терапії перорально вводили регідрон (2,5 мл/добу), смекту (0,15 г/добу) і панкреатин (12 мг/добу) протягом 7 днів. Щури з IV групи додатково отримували по 2 мл колоїдного срібла (0,02 мг/добу), концентрацією 10 мг/л кожні  $(24 \pm 2)$  год. тривалістю 7 діб.

При проведенні імунологічних досліджень до початку лікування виявлено, що у всіх пацієнтів сироваткові рівні інтерлейкінів і sIg A зростали ( $p < 0,001$ ). Вихідні концентрації IL-1 beta коливалися в межах від  $(4,45 \pm 0,48)$  до  $(5,07 \pm 0,55)$  пг/л, IL-6 – від  $(25,39 \pm 1,48)$  до  $(26,31 \pm 1,30)$  пг/л, IL-4 – від  $(8,26 \pm 0,52)$  до  $(9,83 \pm 0,37)$  пг/л і IL-10 – від  $(17,83 \pm 0,28)$  до  $(18,90 \pm 0,40)$  пг/л. У хворих з усіх груп концентрації sIg A були на рівні від  $(20,13 \pm 1,25)$  до  $(21,92 \pm 0,82)$  мг/л (табл. 1.3).

**Таблиця 1.3 - Вихідні сироваткові рівні імунологічних показників у хворих на ГКІ (M±m)**

| Показник        | Група              |               |               |               |               |
|-----------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                 | контроль<br>(n=20) | 1-а<br>(n=25) | 2-а<br>(n=25) | 3-я<br>(n=25) | 4-а<br>(n=25) |
| IL-1 beta, пг/л | 1,81±0,03          | 4,45±0,48 *   | 5,07±0,55 *   | 4,81±0,48 *   | 4,71±0,30 *   |
| IL-6, пг/л      | 1,21±0,16          | 26,22±1,58 *  | 25,39±1,48 *  | 25,76±1,34 *  | 26,31±1,30 *  |
| IL-4, пг/л      | 0,97±0,13          | 8,26±0,52 *   | 9,83±0,37 *   | 9,20±0,30 *   | 8,95±0,28 *   |
| IL-10, пг/л     | 0,62±0,13          | 17,83±0,28 *  | 18,05±0,41 *  | 18,90±0,40 *  | 18,08±0,37 *  |
| sIg A, мг/л     | 4,05±0,36          | 20,13±1,25 *  | 20,67±0,95 *  | 21,92±0,82 *  | 21,14±0,73 *  |

Примітка. \* – достовірна різниця показників щодо контролю ( $p < 0,05-0,001$ ), обчислена за критерієм Ст'юдента

Оцінка ефективності застосованих схем лікування у хворих на ГКІ, що спричинені УПМ. При вивченні клінічного перебігу захворювання виявлено, що у (83,0±3,8) % осіб блювання зникало після промивання шлунка ( $p < 0,001$ ), а його тривалість не залежала від проведеного лікування: 1-а група (1,05±0,06), 2-а – (1,11±0,07), 3-я – (1,07±0,06) і 4-а – (1,1±0,08) доби.

**Таблиця 1.4 - Сироваткові рівні імунологічних показників у хворих на ГКІ в період ранньої реконвалесценції (M±m)**

| Показник        | Група              |                       |                           |                              |                                |
|-----------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------------|
|                 | контроль<br>(n=20) | 1-а<br>(n=25)         | 2-а<br>(n=25)             | 3-я<br>(n=25)                | 4-а<br>(n=25)                  |
| IL-1 beta, пг/л | 1,81±0,03          | 1,88±0,09             | 1,97±0,10                 | 1,76±0,16                    | 1,73±0,15                      |
| IL-6, пг/л      | 1,21±0,16          | 8,43±0,20<br><i>a</i> | 5,49±0,28<br><i>a, b</i>  | 3,87±0,29<br><i>a, c, e</i>  | 1,50±0,10<br><i>d, f, g</i>    |
| IL-4, пг/л      | 0,97±0,13          | 5,36±0,43<br><i>a</i> | 3,95±0,32<br><i>a, b</i>  | 3,30±0,23<br><i>a, c</i>     | 1,46±0,13<br><i>a, d, f, g</i> |
| IL-10, пг/л     | 0,62±0,13          | 3,72±0,22<br><i>a</i> | 2,02±0,16<br><i>a, b</i>  | 2,70±0,10<br><i>a, c, e</i>  | 1,44±0,13<br><i>a, d, f, g</i> |
| sIg A, мг/л     | 4,05±0,36          | 19,06±1,71 <i>a</i>   | 13,52±0,90<br><i>a, b</i> | 10,79±0,61<br><i>a, c, e</i> | 7,95±0,41<br><i>a, d, f, g</i> |

Примітка. Достовірна різниця показників ( $p < 0,05-0,001$ ), обчислена за критерієм Ст'юдента: *a* – щодо контрольної групи; *b* – між показниками 1-ої і 2-ої груп; *c* – 1-ої і 3-ої груп; *d* – 1-ої і 4-ої груп; *e* – 2-ої і 3-ої груп; *f* – 2-ої і 4-ої груп; *g* – 3-ої і 4-ої груп

Незалежно від різновиду лікування, у хворих до третьої доби з моменту госпіталізації нормалізувалася температура тіла: 1-а група (2,81±0,46), 2-а – (2,47±0,38), 3-я – (2,56±0,41) і 4-а – (2,32±0,35) доби. У хворих 2-ої, 3-ої і 4-ої груп в однаковий термін ((3,79±0,12), (3,64±0,11) і (3,88±0,13) доби відповідно), зникав біль у животі, що було швидше, ніж в осіб з 1-ї групи ((5,04±0,23) доби),  $p < 0,001$ . У пацієнтів, що отримували базисну терапію, термін нормалізації випорожнень був тривалішим ((5,20±0,24) доби,  $p < 0,05$ ), ніж в осіб з інших груп (2-а – (4,12±0,17), 3-я – (4,53±0,19) і 4-а – (4,08±0,13) доби).

У період ранньої реконвалесценції у всіх пацієнтів рівні інтерлейкінів і sIg A зменшувалися, що залежало від застосованих лікувальних засобів; регрес IL-1 beta до значень норми відбувся в усіх досліджуваних групах (табл. 1.4).

**Таблиця 1.5 - Залежність змін мікробіоценозу товстої кишки від лікувальних засобів і періоду хвороби (M±m)**

| Група                                 |                           |                              |                           |                              |                           |                                 |                           |                                 |
|---------------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| контроль<br>(n=20)                    | 1-а (n=25)                |                              | 2-а (n=25)                |                              | 3-я (n=25)                |                                 | 4-а (n=25)                |                                 |
|                                       | А                         | Б                            | А                         | Б                            | А                         | Б                               | А                         | Б                               |
| Біфідобактерії (lg КУО/г)             |                           |                              |                           |                              |                           |                                 |                           |                                 |
| 7,90±0,07                             | 5,44±<br>0,70<br><i>a</i> | 3,12±<br>0,78<br><i>a, b</i> | 5,20±<br>0,73<br><i>a</i> | 4,56±<br>0,76<br><i>a</i>    | 5,00±<br>0,70             | 6,92±<br>0,43<br><i>b, d, f</i> | 5,16±<br>0,66<br><i>a</i> | 7,16±<br>0,31<br><i>b, e, g</i> |
| Лактобацили (lg КУО/г)                |                           |                              |                           |                              |                           |                                 |                           |                                 |
| 7,75±0,10                             | 5,76±<br>0,67<br><i>a</i> | 3,48±<br>0,74<br><i>a, b</i> | 5,48±<br>0,70<br><i>a</i> | 4,32±<br>0,78<br><i>a</i>    | 5,40±<br>0,69<br><i>a</i> | 7,32±<br>0,32<br><i>b, d, f</i> | 5,36±<br>0,69<br><i>a</i> | 7,60±<br>0,10<br><i>b, e, g</i> |
| Загальна кількість E. coli (lg КУО/г) |                           |                              |                           |                              |                           |                                 |                           |                                 |
| 7,51±0,12                             | 7,73±<br>0,10             | 7,58±<br>0,08                | 7,64±<br>0,09             | 7,42±<br>0,06                | 7,71±<br>0,10             | 7,56±<br>0,08                   | 7,64±<br>0,12             | 7,53±<br>0,07                   |
| Гемолізуювальна E. coli (lg КУО/г)    |                           |                              |                           |                              |                           |                                 |                           |                                 |
| -                                     | 0,97±<br>0,54             | -                            | 0,48±<br>0,48             | -                            | -                         | -                               | 0,98±<br>0,54             | -                               |
| Інші УПМ (lg КУО/г)                   |                           |                              |                           |                              |                           |                                 |                           |                                 |
| 0,51±0,35                             | 2,91±<br>0,73<br><i>a</i> | 2,87±<br>0,72<br><i>a</i>    | 2,69±<br>0,73<br><i>a</i> | 0,67±<br>0,38<br><i>b, c</i> | 2,73±<br>0,74<br><i>a</i> | 2,35±<br>0,70<br><i>a, f</i>    | 2,42±<br>0,72<br><i>a</i> | 0,72±<br>0,40<br><i>b, e, h</i> |
| Гриби роду Candida (lg КУО/г)         |                           |                              |                           |                              |                           |                                 |                           |                                 |
| 0,35±0,24                             | 0,94±<br>0,39             | 0,92±<br>0,38                | 0,96±<br>0,43             | 0,45±<br>0,31                | 0,86±<br>0,35             | 0,42±<br>0,30                   | 0,98±<br>0,42             | 0,36±<br>0,25                   |

Примітка. А – гострий період, Б – рання реконвалесценція; достовірна різниця показників ( $p < 0,05-0,001$ ), обчислена за критерієм Ст'юдента: *a* – щодо контрольної

групи; *b* – щодо гострого періоду в групі; *c* – між показниками 1-ої і 2-ої груп; *d* – 1-ої і 3-ої груп; *e* – 1-ої і 4-ої груп; *f* – 2-ої і 3-ої груп; *g* – 2-ої і 4-ої груп; *h* – 3-ої і 4-ої груп

Встановлено, що призначення різних лікувальних засобів неоднаково вплинуло на мікробне число мукозної мікрофлори і кількість інших УПМ (табл. 1.5).

*Кореляційні зв'язки лабораторних параметрів.* Встановлено внутрішньосистемні прямі сильні зв'язки між рівнями ІЛ-1 beta і ІЛ-4 (+0,77), ІЛ-6 і ІЛ-10 (+0,78); прямі середньої сили між ІЛ-1 beta і ІЛ-6 (+0,68) та ІЛ-10 (+0,56), між ІЛ-4 і ІЛ-6 (+0,67), що вказує на цілеспрямованість дії даних інтерлейкінів у відповідь на патоген. Рівні інших УПМ, показники ЛШ, ГШ та ІЗЛК мали достовірну пряму, а Ілім – зворотну залежність середньої сили з рівнями усіх досліджуваних інтерлейкінів (коефіцієнт кореляції коливався у межах від 0,36 до 0,58,  $p < 0,01$ ), що засвідчує безпосередню участь імунної системи та дисбіотичних станів у розвитку СЕІ. Виявлено зв'язки середньої сили між sIg A і мікробним числом біфідобактерій (-0,31), лактобацил (-0,37), інших УПМ (+0,56) і *S. aureus* (+0,32),  $p < 0,01$ , що засвідчило активацію гуморальної ланки місцевого імунітету при виникненні дисбіозів. Виявлено прямі зв'язки середньої сили між біфідобактеріями і лактобацилами (+0,44,  $p < 0,01$ ) і слабкі негативні зв'язки між біфідобактеріями і УПМ (-0,24,  $p < 0,05$ ) і біфідобактеріями з грибами роду *Candida* (-0,27,  $p < 0,05$ ), що опосередковано вказує на активацію просвітної мікрофлори при зниженні кількості мукозної. Слабкі прямі зв'язки між грибами роду *Candida* і ЛШ (+0,28,  $p < 0,05$ ) та ІЗЛК (+0,29,  $p < 0,05$ ) свідчать про стимулювальний вплив даних мікроорганізмів на розвиток СЕІ. Таким чином, зростання рівнів досліджуваних інтерлейкінів і інтегративних показників ендогенної інтоксикації є індикаторними ознаками, що прогнозують і/або вказують на дисбіоз кишечника.

**Таблиця 1.6 - CER для застосованих схем лікування ГКІ, викликаних УПМ**

| Група      | Вартість прямих витрат на лікування, грн. | Кількість випадків нормалізації мікробіоти кишечника | CER   |
|------------|---|--|-------|
| 1-а (n=25) | 45300                                     | 4  | 11325 |
| 2-а (n=25) | 45600                                     | 7  | 6514  |
| 3-я (n=25) | 45950                                     | 11   | 4177  |
| 4-а (n=25) | 46250                                     | 17   | 2721  |



*Фармакоекономічний аналіз застосованих схем лікування.* При розрахунку CER для кожної схеми лікування встановлено відмінності у співвідношенні прямих витрат до ефективності лікування. Так, найвище значення CER було в 1-й групі, що вказує на незначну ефективність даної схеми при мінімальній вартості лікування. Меншими були показники CER у 2-й і 3-й групах, а найнижче значення коефіцієнта виявилось у 4-й групі (табл. 1.6).

*Система підтримки прийняття рішень.* Навчальні матриці класів мали по 30 реалізацій, кожна з яких складалася з 19 ознак розпізнавання – дані про мікробіоценоз кишечника в Ig КУО/г (10 показників); сироваткові рівні sIg A (мг/л), IL-1 beta і IL-4 (пг/л); гематологічні показники – ШОЕ (мм/год.), вміст лейкоцитів у периферичній крові ( $10^9$ /л), ЛШ, ГШ, ІЗЛК і Ілім. Необхідною умовою було врахування довільних початкових умов патологічного процесу і перетин класів розпізнавання, що характеризують функціональний стан керованого процесу.

СППР спрямована на підвищення функціональної активності, що ґрунтується на машинному навчанні розпізнавання образів. На підставі введених лікарем ознак розпізнавання СППР розраховує параметри критерію Кульбака для кожного випадку і визначає належність до заданих класів розпізнавання. У режимі екзамену було встановлено, що оптимальні контрольні допуски та вплив системи контрольних допусків на ознаки розпізнавання у функціональній ефективності СППР дозволили об'єктивізувати вибір схеми лікування ГКІ і підвищити ефективність прогнозування небажаних наслідків при даній недозі з урахуванням виявлених змін наведених вище показників.

*Експериментальна частина.* У щурів з експериментальною ГКІ, яким вводили розчин колоїдного срібла, зафіксовано позитивний клінічний ефект у скороченні тривалості діарейного синдрому на дві доби ( $p < 0,001$ ). На підставі даних морфологічного дослідження зразків тонкої, товстої кишки і печінки доведено, що в період раннього одужання в цих органах були деструктивні і компенсаторно-репаративні процеси, ступінь проявів яких залежав від виду використаних лікарських засобів. При порівнянні морфометричних показників досліджуваних органів щурів I і II груп достовірної різниці не виявлено, а відповідні значення у

особин інших двох груп відрізнялися від норми ( $p < 0,05-0,001$ ).

У сучасних умовах у північно-східному регіоні України домінуючими збудниками ГКІ є УПМ. Клінічна картина недуги характеризується скаргами на слабкість, підвищення температури тіла, нудоту, блювання, діарею і при цьому супроводжується підвищеними показниками ендогенної інтоксикації та зниженням кількості біфідобактерій, лактобацил, кишкової палички з повноцінними ферментативними властивостями. Умовно патогенні бактерії (*K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. cloacae*), виділені від хворих ГКІ, характеризуються широким спектром факторів патогенності. АІА володіють 100 % досліджених клінічних ізолятів мікроорганізмів, АКА -  $(72,3 \pm 3,9)$  %, адгезивною активністю -  $(50,8 \pm 4,4)$  %. Значне зниження концентрацій ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 і sIg A відбувається при призначенні колоїдного срібла або комбінованого пробіотика ( $p < 0,001$ ), що вказує на регрес запально-деструктивних змін у шлунково-кишковому тракті. Оптимальною за ефективністю лікування і витратністю є схема одночасного прийому колоїдного срібла і комбінованого пробіотика на тлі базисної терапії ГКІ.

#### **1.4 Вплив пробіотиків на показники ендогенної інтоксикації, імунореактивності та мікробіоценозу кишечника хворих на сальмонельоз**

З метою вивчення впливу пробіотиків на перебіг сальмонельозу, проведені дослідження змін показників ендогенної інтоксикації, імунореактивності та мікробіоценозу кишечника у 189 хворих. Середній вік пацієнтів склав  $(43,23 \pm 1,22)$  року.

При обстеженні хворих здійснювали лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові, бактеріологічне дослідження калу, розраховували інтегративні показники ендогенної інтоксикації та імунореактивності: індекси інтоксикації – лейкоцитарний, зсуву лейкоцитів, гематологічний, показник інтоксикації, реактивна відповідь нейтрофілів (ЛПІ, ІЗЛК, ГПІ, ПІ, РВН); індекси неспецифічної реактивності- імунореактивності, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів,

співвідношення лімфоцитів і моноцитів, лімфоцитарний, співвідношення еозинофілів і лімфоцитів, алергізації, ядерний (ІР, ІСНМ, ІСЛМ, Ілімф, ІСЕЛ, ІА, ЯІ); індекси активності запалення-Кребса, лімфоцитарно-гранулоцитарний, співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ІК, ІЛГ, ІЛ ШОЕ).

У залежності від отриманої терапії всі обстежені були розподілені на чотири групи групи: СІ – отримували базисну терапію (промивання шлунка і / або кишечника, дієту, оральну і / або парентеральну регідрацію, ферменти, ентеросорбенти); СІІ – 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*  $0,325 \times 10^9$ ), СІІІ – базисну терапію та досліджуваний комбінований пробіотик; СІV - базисну терапію та інші пробіотики (*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) – 15 пацієнтів та (*капсула, що містить: фолієву кислоту* - 1,5 мг, *вітамін В12* - 15 мкг, *Lactic Acid Bacillus (Bacillus coagulans (Lb. sporogenes))* 120 мільйонів спор) – 10 осіб. Групу порівняння склали 44 клініко-анамнестично здорових донорів крові.

У результаті проведеного дослідження встановлено підвищення показників - ЛШ, ІЗЛК, ГШ, Ш, РВН, ІСНМ, ІЛ ШОЕ; зниження - ЯІ; ІЛГ, І лімф., ІСЕЛ, ІА. Не відбувалось достовірних змін ІР та ІСЛМ (табл. 1.7).

У гострому періоді сальмонельозу відбувалося зменшення вмісту у крові кількості еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів і зростання - сегментоядерних форм лейкоцитів. Це призводило до збільшення: ЛШ - у 6,5 - 7,1 раза, ГШ - у 8,5 – 10,0, ІЗЛК - у 2,5 – 2,7, ІК - у 2,7 – 2,9, що говорить про наявність ендогенної інтоксикації та запальної реакції у шлунково-кишковому тракті хворих усіх груп. Відбувалося достовірне збільшення - ІЛ ШОЕ (у 1,7 – 1,8 раза), ІСНМ (у 2,3 – 2,7); зниження - ІЛГ (у 2,2 – 2,4). Це відображає зрушення лейкоцитарної формули вліво, активацію неспецифічного запального процесу та можливий розвиток автоімунних процесів.

**Таблиця 1.7 - Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на сальмонельоз при госпіталізації (M±m)**

| Показник,<br>(Од)   | Група                |                         |                         |                         |                         |
|---|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|   | порівняння<br>(n=44) | СІ<br>(n=52)            | СІІ<br>(n=29)           | СІІІ<br>(n=83)          | СІV<br>(n=25)           |
| <i>Індекси інтоксикації</i>   |                      |                         |                         |                         |                         |
| ЛП  | 0,70±0,07            | 4,53±0,35<br><i>a</i>   | 4,93±0,61<br><i>a</i>   | 4,98±0,33<br><i>a</i>   | 4,99±0,60<br><i>a</i>   |
| ІЗЛК  | 1,62±0,10            | 4,06±0,28<br><i>a</i>   | 4,32±0,43<br><i>a</i>   | 4,20±0,22<br><i>a</i>   | 4,39±0,42<br><i>a</i>   |
| ГП  | 0,64±0,06            | 5,41±0,46<br><i>a</i>   | 6,06±0,84<br><i>a</i>   | 6,39±0,53<br><i>a</i>   | 6,09±0,89<br><i>a</i>   |
| П   | 0,16±0,02            | 5,01±0,55<br><i>a</i>   | 5,45±0,95<br><i>a</i>   | 5,45±0,66<br><i>a</i>   | 4,60±0,81<br><i>a</i>   |
| РВН   | 12,75±1,82           | 70,20±8,66<br><i>a</i>  | 68,19±7,74<br><i>a</i>  | 70,71±4,89<br><i>a</i>  | 68,68±8,54<br><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<br><i>a</i>  | 22,32±2,35<br><i>a</i>  | 21,96±2,16<br><i>a</i>  | 23,91±3,19<br><i>a</i>  |
| ІСЛМ  | 4,77±0,45            | 4,13±0,38               | 4,43±0,46               | 4,09±0,33               | 4,65±0,56               |
| І лімф  | 0,59±0,04            | 0,23±0,01<br><i>a</i>   | 0,21±0,01<br><i>a</i>   | 0,23±0,01<br><i>a</i>   | 0,22±0,02<br><i>a</i>   |
| ІСЕЛ  | 0,080±0,009          | 0,024±0,009<br><i>a</i> | 0,022±0,006<br><i>a</i> | 0,018±0,005<br><i>a</i> | 0,018±0,007<br><i>a</i> |
| ІА  | 1,05±0,07            | 0,38±0,02<br><i>a</i>   | 0,37±0,02<br><i>a</i>   | 0,38±0,02<br><i>a</i>   | 0,35±0,02<br><i>a</i>   |
| ЯІ  | 0,06±0,01            | 0,49±0,05<br><i>a</i>   | 0,44±0,05<br><i>a</i>   | 0,50±0,04<br><i>a</i>   | 0,42±0,05<br><i>a</i>   |
| <i>Індекси активності запалення</i>   |                      |                         |                         |                         |                         |
| ІК  | 2,02±0,94            | 5,43±0,45<br><i>a</i>   | 5,76±4,08<br><i>a</i>   | 5,68±0,32<br><i>a</i>   | 5,78±0,68<br><i>a</i>   |
| ІЛГ   | 4,85±0,29            | 2,13±0,11<br><i>a</i>   | 2,01±0,13<br><i>a</i>   | 2,11±0,12<br><i>a</i>   | 2,03±0,16<br><i>a</i>   |
| ІЛ ШОЕ  | 1,33±0,20            | 2,28±0,15<br><i>a</i>   | 2,26±0,30<br><i>a</i>   | 2,38±0,24<br><i>a</i>   | 2,27±0,34<br><i>a</i>   |
| Примітка. Достовірна різниця показників (p<0,05–0,001, використано t-критерій Стьюдента): <i>a</i> – щодо контрольної групи; <i>b</i> – щодо групи СІ; <i>v</i> – щодо СІІ; <i>z</i> – щодо СІІІ; <i>d</i> – щодо СІV |                      |                         |                         |                         |                         |

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. РВН був значно збільшений у всіх обстежених у 5,3 – 5,5 раза, що свідчить про декомпенсовану ендогенну інтоксикацію. Ілімф знижався у 2,6 - 2,8 раза, це вказує на активну адаптивну реакцію білої крові та імунодефіцитний стан

клітинного типу, зокрема на зниження неспецифічного протиінфекційного захисту внаслідок інтоксикації. Спостерігалось зниження ІСЕЛ (у 3,3 – 4,4 рази) та ІА (у 2,8 – 3).

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. Підвищення ЯІ (у 7 – 8,3 рази) відображає запальну реакцію середнього ступеня тяжкості, зміни білого паростка крові на антигенну і цитокінову стимуляцію. Зростання засвідчує інтоксикацію та порушення здатності нейтрофілів еліминувати антиген у зв'язку із збільшенням кількості молодих форм (паличко ядерних нейтрофілів). Наявність гострого запального процесу відображає ПІ, який збільшився у 28,8 – 34,0 рази.

При виписуванні більшість показників ендогенної інтоксикації покращувалися, але приходили до норми лише у групах СІІ та СІІІ (табл. 1. 8).

ЛІІ у реконвалесцентів груп СІІ та СІІІ нормалізувався, а у СІІІІ показник був підвищений у 2 рази і найвищим (у 2,9 рази) він залишався в групі СІ. ІЗЛК нормалізувався у групах СІІІ і СІІ, де його значення було меншим у 1,2 – 1,4 рази, ніж у групах СІ і СІІІІ. ГПІІ найкраще відновлювався у групі СІІІ, дещо гірше - у СІІ і у СІІІІ та найгірший - у групі СІ. Зниження ІК відбулося у всіх пацієнтів: найшвидше він нормалізувався у групі СІІІ, незначно вищий, але у межах норми був - у СІІ; а у групі СІІІІ показник не нормалізувався та був вищим у 1,3 рази і найвищим - у групі СІ, що вказує на збереження інтоксикації легкого ступеня тяжкості. ІР у групах СІІ, СІІІ, СІІІІ незначно збільшувався порівняно з госпіталізацією і був вищим, ніж у групі порівняння, а у СІ мав тенденцію до збільшення ( $t = 1.47$ ;  $p > 0,05$ ). Це вказує на збільшення клітин-продуцентів цитокінів, підвищення імунологічної реактивності.

ІІІ ШОЕ у реконвалесцентів незначно знижався, але не приходив до норми у жодній з груп. ІІІІ підвищився і прийшов у норму в групі СІІІ, показник групи СІІ не нормалізувався, але був кращим, ніж у СІ та СІІІІ, де показники були нижчими від норми на 1,3 – 1,5 одиниць. ІСНМ набував нормальних значень у групах СІІІ та СІІ, а в СІ та СІІІІ цей показник залишався підвищеним у 1,3 рази.

**Таблиця 1.8 - Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та імунореактивності у реконвалесцентів сальмонельозу (M±m)**

| Показник,<br>(Од)   | Група                |                                 |                                |                                |                                 |
|---|----------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|   | порівняння<br>(n=44) | СІ<br>(n=52)                    | СІІ<br>(n=29)                  | СІІІ<br>(n=83)                 | СІV<br>(n=25)                   |
| <i>Індекси інтоксикації</i>   |                      |                                 |                                |                                |                                 |
| ЛШ  | 0,70±0,07            | 2,06± 0,16<br><i>a, в, з, д</i> | 0,86±0,04<br><i>б, з, д</i>    | 0,57±0,02<br><i>б, в, д</i>    | 1,38±0,08<br><i>a, б, в, з</i>  |
| ІЗЛК  | 1,62±0,10            | 2,32± 0,10<br><i>a, в, з</i>    | 1,83±0,04<br><i>б, з, д</i>    | 1,65±0,03<br><i>б, в, д</i>    | 2,15±0,07<br><i>a, в, з</i>     |
| ГПШ   | 0,64±0,06            | 2,24± 0,18<br><i>a, в, з, д</i> | 0,88±0,05<br><i>a, б, з, д</i> | 0,54±0,16<br><i>б, в, д</i>    | 1,33±0,11<br><i>a, б, в, з</i>  |
| РВН   | 12,75±1,82           | 33,18±3,89<br><i>a, в, з</i>    | 23,41±2,35<br><i>a, б</i>      | 23,41±1,53<br><i>a, б</i>      | 25,67±3,01<br><i>a</i>          |
| ПШ  | 0,16±0,02            | 1,70±0,20<br><i>a, в, з, д</i>  | 0,57±0,06<br><i>a, б, з, д</i> | 0,27±0,02<br><i>a, б, в, д</i> | 0,87±0,08<br><i>a, б, в, з</i>  |
| <i>Індекси неспецифічної реактивності</i>   |                      |                                 |                                |                                |                                 |
| ПР  | 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<br><i>a, в, з</i>    | 9,32±0,32<br><i>б, д</i>       | 8,55±0,49<br><i>б, д</i>       | 11,93±0,60<br><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                       |
| І лімф  | 0,59±0,04            | 0,37±0,02<br><i>a, в, з</i>     | 0,46±0,01<br><i>a, б, з, д</i> | 0,52±0,01<br><i>б, в, д</i>    | 0,39±0,01<br><i>a, в, з</i>     |
| ІСЕЛ  | 0,080±0,009          | 0,034±0,009<br><i>a, з</i>      | 0,053±0,004<br><i>a, з, д</i>  | 0,080±0,004<br><i>б, в, д</i>  | 0,035±0,003<br><i>a, в, з</i>   |
| ІА  | 1,05±0,07            | 0,59±0,03<br><i>a, в, з</i>     | 0,77±0,02<br><i>a, б, з, д</i> | 0,96±0,02<br><i>б, в, д</i>    | 0,62±0,01<br><i>a, в, з</i>     |
| ЯІ  | 0,06±0,01            | 0,27±0,02<br><i>a, в, з</i>     | 0,20±0,02<br><i>a, б, з</i>    | 0,13±0,01<br><i>a, б, в, д</i> | 0,24±0,03<br><i>a, з</i>        |
| <i>Індекси активності запалення</i>   |                      |                                 |                                |                                |                                 |
| ІК  | 2,02±0,14            | 2,97± 0,16<br><i>a, в, з, д</i> | 2,22±0,05<br><i>б, з, д</i>    | 1,98±0,04<br><i>б, в, д</i>    | 2,59±0,08<br><i>a, б, в, з</i>  |
| ІЛГ   | 4,85±0,29            | 3,34±0,18<br><i>a, в, з</i>     | 4,01±0,08<br><i>a, б, з, д</i> | 4,41±0,09<br><i>б, в, д</i>    | 3,56±0,11<br><i>a, в, з</i>     |
| ІЛ ШОЕ  | 1,33±0,20            | 2,19±0,17<br><i>a</i>           | 2,15±0,16<br><i>a</i>          | 1,99±0,10<br><i>a</i>          | 2,18±0,13<br><i>a</i>           |
| Примітка. Достовірна різниця показників ( $p < 0,05-0,001$ , використано t-критерій Стьюдента): <i>a</i> – щодо контрольної групи; <i>б</i> – щодо групи СІ; <i>в</i> – щодо СІІ; <i>з</i> – щодо СІІІ; <i>д</i> – щодо СІV |                      |                                 |                                |                                |                                 |

ІСЛМ не змінювався у всіх групах обстежених. Зменшення ступеня ендогенної інтоксикації підтверджує показник РВН, який знизився у всіх групах, однак не прийшов до норми: СІ – зниження у 2,1 раза, СІV – у 2,7, СІІ – у 2,9, СІІІ – у 3,0. Усе це вказує на субкомпенсовану ендогенну інтоксикацію у групі СІ, у групах СІІ, СІІІ, СІV показник відповідає компенсованому стану. І лімф та ІСЕЛ лише у групі СІІІ

досягли норми, що свідчить про нормалізацію формули та відновлення клітинного імунітету. У пацієнтів групи СІІ показник І лімф зріс у 2,2 раза та був вищим, ніж у групах СІ та СІV, де він збільшився у 1,6 - 1,8 раза. ІСЕЛ зріс у 1,4 – 2,4 раза в групах СІ, СІV, СІІ але був значно меншим від норми. 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. ЯІ не нормалізувався у жодній з груп, однак найнижчий показник був у групі СІІ (у 2,2 раза більше від норми), у групах СІІ і СІV та СІ він був також більше за норму (у 3,3 – 4,0 - 4,5 раза). Це вказує на зростання кількості сегментоядерних нейтрофілів і поступову нормалізацію формули. ІІІ не нормалізувався, проте найкращий показник був у групі СІІ (у 1,7 раза більше від норми), у групі СІІ він був вищим порівняно з СІІІ (у 2,1), але нижчим (у 1,5 раза), ніж в СІV і найвищий показник був у групі СІ, що разом з РВН показує поступову регресію ендogenous інтоксикації.

Таким чином, у всіх пацієнтів з сальмонельозом у гострому періоді відбувалося значне збільшення інтегративних показників ендogenous інтоксикації: ЛІІ, ІЗЛК, ГІІ, ІСНМ, ЯІ, ІІ, ІК, РВН. Зростання інтегративних показників ендogenous інтоксикації супроводжувалось порушенням імунологічної реактивності (підвищення ІЗЛК, ІІ ШОЕ та зниження ІЛГ) і активною адаптивною реакцією організму (зменшення І лімф, ІСЕЛ, ІА). Про позитивну динаміку у цих пацієнтів свідчили інтегративні показники (ЛІІ, ІЗЛК, ГІІ, ІК, ІЛГ, ІСНМ, І лімф, ІСЕЛ, ІА), які не відрізнялися від показників з групи контролю або були значно нижчими (ЯІ, ІІ, РВН).

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 порядків рівнів інших представників УПМ, гемолізуючої кишкової палички та грибів роду *Candida*. Достовірної різниці між групами не виявлено (табл. 1.9).

**Таблиця 1.9 - Динамічні зміни мікробіоценозу кишечника у хворих на сальмонельоз в гострому періоді**

| 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>      |
| <b>Контрольна (n=44)</b>  |              | 7,90±0,07/<br>100                   | 7,75±0,10/<br>100             | 7,51±0,12/<br>100                 | 0,00±0,00                      | 0,51±0,35/<br>20,0             | 0,35±0,24/<br>10,0             |
| <b>Хворі, гострий період</b>  | <b>С I</b>   | 5,6±0,22/<br>100<br><i>a</i>        | 5,70±0,15/<br>100<br><i>a</i> | 5,69±0,21/<br>100<br><i>a</i>     | 2,19±0,26/<br>30,8<br><i>a</i> | 4,41±0,28/<br>42,3<br><i>a</i> | 2,42±0,23/<br>36,5<br><i>a</i> |
|   | <b>С II</b>  | 5,5±0,31/<br>100<br><i>a</i>        | 5,64±0,34/<br>100<br><i>a</i> | 5,71±0,3/<br>100<br><i>a</i>      | 2,0±0,3/<br>33,3<br><i>a</i>   | 4,7±0,47/<br>33,3<br><i>a</i>  | 2,63±0,26/<br>26,7<br><i>a</i> |
|   | <b>С III</b> | 5,48±0,15/<br>100<br><i>a</i>       | 5,41±0,17/<br>100<br><i>a</i> | 5,83±0,12/<br>100<br><i>a</i>     | 1,79±0,13/<br>41,0<br><i>a</i> | 4,2±0,16/<br>48,2<br><i>a</i>  | 2,74±0,12/<br>50,6<br><i>a</i> |
|   | <b>С IV</b>  | 5,87±0,22/<br>100<br><i>a</i>       | 5,73±0,15/<br>100<br><i>a</i> | 5,47±0,17/<br>100<br><i>a</i>     | 1,71±0,29/<br>28,0<br><i>a</i> | 4,13±0,40/<br>32,0<br><i>a</i> | 2,56±0,18/<br>36,0<br><i>a</i> |
| Примітка. Достовірна різниця показників ( $p < 0,05 - 0,001$ , використано t-критерій Стьюдента): <i>a</i> – щодо контрольної групи; <i>b</i> – щодо групи СI; <i>c</i> – щодо СII; <i>d</i> – щодо СIII; <i>e</i> – щодо СIV |              |                                     |                               |                                   |                                |                                |                                |

При виписуванні у групі СI кількість біфідобактерій, лактобацил та загальна кількість кишкової палички дещо зростали, а гемолізуючі мікроорганізми, умовнопатогенні, гриби роду *Candida* знижались, але жодний показник не прийшов до норми. Результати були найгіршими порівняно з іншими групами (табл. 1.10).

У групі СIV рівень біфідобактерій та лактобацил мав тенденцію до нормалізації і був вищим ніж в групі СI, загальна кількість кишкової палички прийшла до норми та зникли гемолізуючі мікроорганізми. Кількість умовнопатогенних мікроорганізмів була нижчою ніж в групі СI та достовірно більшою ніж у групі порівняння та СII, СIII. Рівень грибів роду *Candida* залишався високим.



**Таблиця 1.10 - Динамічні зміни мікробіоценозу кишечника у хворих на сальмонельоз у періоді реконвалесценції**

| 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>     |
| <b>Контрольна (n=20)</b>  |              | 7,90±0,07/<br>100                   | 7,75±0,10/<br>100               | 7,51±0,12/<br>100                 | 0,00±0,00                     | 0,51±0,35/<br>20,0               | 0,35±0,24/<br>10,0            |
| <b>Хворі, період реконвалесценції</b>   | <b>С I</b>   | 6,21±0,14/<br>100<br>а, в, г, д     | 6,43±0,18/<br>100<br>а, в, г, д | 5,96±0,19/<br>100<br>а, в, г, д   | 1,40±0,16/<br>19,2<br>а, г, д | 2,95±0,15/<br>42,3<br>а, в, г, д | 1,90±0,23/<br>19,2<br>а, в, г |
|   | <b>С II</b>  | 7,71±0,19/<br>100<br>б, д           | 7,47±0,13/<br>100<br>б, д       | 7,25±0,17/<br>100<br>б            | 1,80±0,20/<br>16,7<br>а, г, д | 1,33±0,17/<br>30,0<br>а, б, д    | 1,13±0,13/<br>26,7<br>а, б, д |
|   | <b>С III</b> | 7,79±0,09/<br>100<br>б, д           | 7,63±0,08/<br>100<br>б, д       | 7,23±0,11/<br>100<br>б            | 0,00±0,00<br>б, в             | 1,30±0,11/<br>24,1<br>а, б, д    | 1,08±0,08/<br>14,5<br>а, б, д |
|   | <b>С IV</b>  | 6,87±0,17/<br>100<br>а, б, в, г     | 7,00±0,14/<br>100<br>а, б, в, г | 7,20±0,14/<br>100<br>б            | 0,00±0,00<br>б, в             | 2,0±0,19/<br>32,0<br>а, б, в, г  | 1,88±0,30/<br>32,0<br>а, в, г |
| Примітка. Достовірна різниця показників ( $p < 0,05 - 0,001$ , використано t-критерій Стьюдента): <i>a</i> – щодо контрольної групи; <i>b</i> – щодо групи СI; <i>v</i> – щодо СII; <i>z</i> – щодо СIII; <i>d</i> – щодо СIV |              |                                     |                                 |                                   |                               |                                  |                               |

У групах СII та СIII біфідобактерії, лактобацили та загальна кількість кишкової палички нормалізувались, достовірної різниці з контрольною групою не було. У групі СIII, де проводилась антибактеріальна терапія, гемолізуючі мікроорганізми зникали, а в групі СII залишались збільшеними у 5,4 раза. У групах СII та СIII рівні умовнопатогенних мікроорганізмів та грибів роду *Candida* мали тенденцію до нормалізації, і були найнижчими у порівнянні з групами СI, СIV.

Таким чином, на виразну ендogenous інтоксикацію та запальну реакцію у хворих у гострому періоді сальмонельозу вказує збільшення інтегративних показників ендogenous інтоксикації: ЛШ, ІЗЛК, ГПІ, 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 ендogenous інтоксикацією та порушенням імунологічної реактивності внаслідок автоінтоксикації. Зменшення І лімф, 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 реконвалесцентів, які отримували базисну терапію і комбінований пробіотик показники ендogenousї інтоксикації ЛП, ІЗЛК, ГП, ІК, ІЛГ, ІСНМ, І лімф, ІСЕЛ, ІА прийшли до норми ( $p < 0.001$ ). Індекс РВН був найнижчим у групах СІІ та СІІІ, що свідчить про зменшення ендogenousї інтоксикації, нормалізацію лейкоцитарної формули та імунної відповіді. 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* ( $p < 0,05-0,001$ ). При лікуванні з використанням комбінованого пробіотика зменшується дисбактеріоз кишечника. Найшвидше нормалізується мікробіоценоз у пацієнтів з групи СІІ та СІІІ ( $p < 0,05-0,001$ ). Тенденція до нормалізації спостерігалася і в осіб пролікованих іншими пробіотиками (СІV) ( $p < 0,05-0,001$ ). Найгірші показники отримані при проведенні лише базисної терапії (СІ) ( $p < 0,05-0,001$ ).

## 2 СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

### 2.1 Вплив протівірусної терапії хронічних вірусних гепатитів на автоімунний статус хворих

Для вирішення поставлених завдань обстежено 60 хворих із встановленим діагнозом ХВГС та проаналізовано їх медичні карти стаціонарного та амбулаторного хворого. Усі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні у СОІКЛ імені З. Й. Красовицького та отримували ПВТ у 2014-2016 роках.

Чоловіків було у 2,3 раза більше, ніж жінок (відповідно 70 % і 30 %). Особи молодого віку становили 55 %, що у 1,3 раза більше, ніж середнього (42 %) та у 15,5 раза більше, ніж похилого (3 %) віку. Переважали пацієнти, які проживали у містах (73 %), що майже втричі вище порівняно із жителями сільської місцевості (27 %).

Діагноз ХВГС був встановлений на підставі критеріїв, рекомендованих ВООЗ, а також підтверджувався виявленням у зразках крові сумарних анти-НСV, РНК-НСV методом ПЛР (чутливість методу  $\geq 100$  МО/мл). Усім пацієнтам проводилось генотипування НСV та визначалось вірусне навантаження. Анамнестично визначали ймовірний час інфікування, характер початку захворювання (маніфестний чи безсимптомний), можливий шлях інфікування. У загальному аналізі крові визначалися кількість еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, співвідношення різних видів лейкоцитів у лейкоцитарній формулі, ШОЕ (CobasMicros); біохімічні показники (загальний білок, білірубін, фракції білірубину, АсАТ, АлАТ). У всіх хворих визначався ступінь фіброзу (фібротест – визначення аполіпопротеїну, гамма-глутамілтрансферази, гаптоглобіну, альфа-2-макроглобуліну, загального білірубину), враховувались стать та вік хворих, оцінка фіброзу виконувалась за шкалою METAVIR; фіброеластометрія; пункційна біопсія - проводилась голками «UNICUTG16» фірми «Bard» (Німеччина) та «Nru-CutG14» фірми «Allegiance» (США). Отриманий матеріал фіксували у розчині формаліну та піддавали гістологічному дослідженню). Методом ІФА встановлювався рівень антитіл (ANA, AMA, АТПО, АТТГ). Щодо аналізу автоімунного статусу, нормальними вважались

наступні значення: АТТГ до 115,0 МО/мл, АТПО до 34,0 МО/мл, АМА та АНА менше коефіцієнта 1,1. Проводилося ультразвукове дослідження черевної порожнини та щитоподібної залози за допомогою УЗ-апарату «Toshiba SSA-220A» (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц. Вивчалася супутня патологія, за результатами консультативних висновків спеціалістів.

Критеріями залучення у дослідження були:

1 Клініко-анамнестичні:

а) наявність типових клінічних симптомів ХВГС (тяжкість в правому підребер'ї, слабкість, зниження працездатності);

б) дані епідеміологічного анамнезу (вживання ін'єкційних наркотиків, медичні маніпуляції, татуювання, пірсинг, лікування у стоматолога);

в) відсутність тяжкої супутньої патології, при якій протипоказана ПВТ.

2 Лабораторні:

а) підтвердження ХВГС методом ІФА та ПЛР (якісний метод виявлення РНК збудника);

б) рівень формених елементів допустимий для ПВТ;

в) відсутність некомпенсованої патології ЩЗ за результатами рівню гормонів у крові.

Критеріями вилучення з дослідження були:

1 Клініко-анамнестичні:

а) наявність гострих чи некомпенсованих станів за основною патологією (некомпенсований цироз печінки; ПКН III ст.),

б) наявність супутньої патології, яка є протипоказанням до ПВТ (неконтрольована депресія, психоз або епілепсія; неконтрольований перебіг автоімунних захворювань (клас В за класифікацією Child – Pugh або більше); погано контрольована гіпертензія, серцева недостатність, некомпенсований цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень);

в) вагітні жінки або пари з неможливістю дотримуватися адекватної контрацепції.

2 Лабораторні:

- а) не виявлена вірусна РНК методом ПЛР у кількісному варіанті;
- б) тромбоцитопенія нижче  $60 \times 10^9/\text{л}$ .

3 Соціальні:

- а) відсутність прихильності до лікування.

Для вирішення поставлених завдань проведений детальний аналіз 140 медичних карт стаціонарних хворих за 2008–2013 рр. та комплексне клініко-лабораторне обстеження 44 пацієнтів які були госпіталізовані за період з серпня 2013 р. по серпень 2014 р. із встановленим діагнозом ХВГС. Усі хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у СОІКЛ ім. З. Й. Красовицького та отримували ПВТ.

Критерієм залучення у дослідження був вік від 18 до 65 років, відсутність супутньої патології, що було абсолютним протипоказанням для проведення ПВТ. Діагноз ХВГС базувався на стандартних критеріях, рекомендованих ВООЗ, а також підтверджувався виявленням у зразках крові сумарних anti-HCV, РНК- HCV методом ПЛР (чутливість методу  $\geq 100$  МО/мл). Всім пацієнтам проводилось генотипування HCV та визначалось вірусне навантаження. Анамнестично визначали давність захворювання та шлях інфікування. За допомогою загальноприйнятих клінічних об'єктивних та лабораторних методів дослідження, визначалися показники червоної крові, загального аналізу крові (кількість лейкоцитів, співвідношення різних видів лейкоцитів у лейкоцитарній формулі, ШОЕ) (Cobas Micros), біохімічні показники (концентрація загального білку та фракцій білірубину в сироватці крові, активність ферментів) (COBAS E Mira), показники згортаємості крові (рекальцифікація, толерантність плазми до гепарину, концентрація гепарину, показник тромботесту). Визначали алельний поліморфізм *rs12979860* гена IL28B за допомогою ПЛР у комерційних лабораторіях.

Проводилась ультразвукова сонографія органів черевної порожнини та щитоподібної залози. Ехографічні дослідження виконували на ультразвуковому сканері «Toshiba SSA-220A» (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц.

З метою вивчення ступеня активності запальних процесів та фіброзу в тканині печінки хворим проводилась черезшкірна пункційна біопсія печінки (ПБП) з подальшим морфологічним дослідженням біоптатів. ПБП проводилась голками

«UNICUT G16» фірми «Bard» (Німеччина) та «Nru-Cut G14» фірми «Allegiance» (США). Отриманий матеріал фіксували у розчині формаліну та піддавали гістологічному аналізу. Також використовували біохімічний аналіз крові для фібротесту у комерційних лабораторіях. Критеріями для фібротесту були аполіпропротеїн 1А (г/л), гамма-глутамілтрансфераза (Од/л), гаптоглобін (г/л), альфа-2-макроглобулін (г/л), загальний білірубін (мкмоль/л), враховувалась стать та вік хворих. Оцінка фіброзу виконувалась за шкалою METAVIR.

Вивчали рівень гормонів ЩЗ (ТТГ, Т3, Т4 вільні та зв'язані фракції) методом імунохімічної та електрохемілюмінісцентною детекцією (ECLIA); титр ANA, AMA, АТТГ і АТПО методом ІФА. Референтними вважались наступні значення: Т3 загальна фракція 0,8-2,0 нг/мл, Т3 вільний 2,5-4,3 пг/мл, Т4 вільний 0,93-1,7 нг/дл, ТТГ 0,27-4,2 мкМЕ/мл, АТТГ до 115,0 МЕ/мл, АТПО до 34,0 МЕ/мл, AMA та ANA менше коефіцієнта 1,1. Перед проведенням ПВТ та за наявності показань пацієнти були проконсультовані ендокринологом.

На підставі отриманих даних пацієнтам діагностували ураження ЩЗ, відповідно до рекомендованої ВООЗ класифікації [15].

Таким чином, пацієнти були розподілені на групи:

- Хворі на ХВГС (n=141; жінок - 46, чоловіків - 95; у віці (42,8±3,4) року);
- Хворі на ХВГС з транзиторним підвищенням автоімунних антитіл (n=7; жінок - 3, чоловіків - 4; у віці (51,2±5,9) року);
- Хворі на ХВГС з АІТ, що дебютував при проведенні ПВТ (n=11; жінок - 10, чоловіків - 1; у віці (49,1±4,1) року);
- Хворі на ХВГС з гіпотиреозом (n=5; жінок - 3, чоловіків - 2; у віці (44,2±6,2) року);
- Хворі на ХВГС з еутиреодним зобом (n=33; жінок - 18, чоловіків - 15; у віці (45,6±3,9) року).

Для аналізу особливостей клінічного перебігу ХВГС з ураженням щитоподібної залози здійснювалась оцінка синдрому цитолізу шляхом визначення трансаміназ у сироватці крові уніфікованими методами Райтмана-Френкеля. Ступінь активності патологічного процесу оцінювався відповідно до міжнародної

класифікації захворювань печінки (Лос-Анжелес 1994 р.): підвищення рівня АлАТ менше 3-х норм – мінімальна активність, від 3-х до 10-ти норм – помірна, більше, ніж на 10 норм- виражена активність. Оцінка синдрому холестазу здійснювалась за активністю ГГТ, ЛФ та за вмістом білірубину та його фракцій, що виначались методом Єдрасика-Грофа. Синдром печінково-клітинної недостатності інтерпретувався за показниками загального білку крові, альбуміну та холестерину.

Отримані дані обробляли методом варіційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel», «SPSS17.0». Для перевірки нормального розподілення вибірки використовувался тест Шапіро-Уїлка. Вірогідність розходження визначали за допомогою критерію Стьюдента, G-критерія, U-критерія Манна - Уїтні.

Обстежено 140 хворих на хронічні вірусні гепатити В, С, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Сумській обласній клінічній інфекційній лікарні ім. З. Й. Красовицького протягом 2013 – 2014 років, проаналізовано їх медичні картки та історії хвороби. Серед них з ХВГ В було 16 пацієнтів (11%), з ХВГ С 124 (89%). Серед обстежених були як пацієнти, які попередньо не отримували протівірусної терапії (ПВТ), так і ті, що завершили ПВТ.

Верифікація діагнозу проводилась за допомогою ПЛР (визначення в крові ДНК вірусу при ХВГ В або РНК – при ХВГ С) та ІФА (визначення Іg М та G), генотипування, дослідження вірусного навантаження кількісною ПЛР. Активність перебігу встановлювалась за допомогою визначення ступеню активності АлАТ та АсАТ у сироватці крові: в разі підвищення їх активності до 3 норми - визначали мінімальну ступінь активності, від 3 до 5 норм – помірну, більше 5 – виражену ступінь активності перебігу ХВГ.

Серед обстежених переважали особи чоловічої статі – 105 (75 %), жінок було 35 (25 %). Середній вік хворих становив – (47,28±3,90) року. Більшість обстежених мала мінімальну активність перебігу 83 % при ХВГ В та 84 % при ХВГ С, помірна активність була у 17 % при ХВГ В та 16 % при ХВГ С, виражена активність – не діагностована у жодного з обстежених. Переважала стадія реплікації – у 96 % хворих з ХВГС, ХВГВ – у 100 %, стадія інтеграції – у 4 % при ХВГ С.

Для вивчення впливу протівірусної терапії при ХВГС на автоімунний статус хворих у залежності від клініко-епідеміологічних особливостей, у дослідження було залучено 60 пацієнтів, що отримували подвійну ПВТ, на базі відділень та гепатоцентру СОІКЛ за 2014-2016 рр. У процесі обробки даних, було виявлено збільшення кількості хворих із підвищенням АМА на 12 тижні терапії, порівняно із даними до початку ПВТ. Виходячи з цього із загальної кількості хворих було виокремлено дві групи: особи з підвищенням АМА та хворі зі сталими значеннями АМА, з подальшим проведенням порівняння цих двох груп.

Серед обстежених у 2,3 раза переважали чоловіки (70 %), порівняно з жінками (30 %). Після виокремлення двох груп мали, майже такий же результат: у групі хворих, які мали підвищений рівень АМА, як і серед осіб, що мали сталий рівень АМА, переважали чоловіки, при чому майже з однаковою кратністю (у 2,0 та 2,4 раза відповідно). Середній вік обстежених склав ( $42,55 \pm 10,94$ ) року. Хворих молодого віку (33 особи) було у 1,3 раза більше, ніж пацієнтів середнього (25) та в 16,5 раза більше, ніж похилого віку (2). Після розподілу пацієнтів на дві групи тенденція збереглась: більшість – молодий вік, найменше – похилий. Але залежності між віком пацієнтів та рівнем АМА виявлено не було ( $\chi^2$  Пірсона - 0.374,  $p > 0.05$ ).

Кількість жителів міста (73 %) у 2,8 раза переважала над жителями сільської місцевості (27 %). Після розподілу на дві групи було виявлено, що достовірно вища ймовірність підвищення АМА у хворих, що живуть у селах ( $\chi^2$  Пірсона - 12.057,  $p < 0.01$ ).

За генотипом хворі на ХВГС розподілились наступним чином: найбільшу частку склали пацієнти з 1в генотипом (79 %), у 4,2 раза менше було хворих з 3а генотипом (18 %), найменшу частку склали пацієнти з 2 генотипом (3 %) так само, як і у загальній популяції [28]. Залежності реакції АМА в процесі лікування від генотипу вірусу не було встановлено ( $\chi^2$  Пірсона - 3.406,  $p > 0.05$ ).

Серед хворих на ХВГС переважали пацієнти з мінімальною активністю (76 %), що у 3,5 раза більше, ніж пацієнтів з помірною активністю (22 %), у незначній кількості осіб була виявлена виражена активність (2 %). У результаті встановлення кореляційного зв'язку між залежністю рівня АТ від ступеня активності



патологічного процесу, він виявився достовірно значущим ( $\chi^2$  Пірсона - 7.049,  $p < 0.05$ ), і це може бути пов'язано із активацією автоантитіл при підвищенні активності вірусу внаслідок запуску автоімунних реакцій високою концентрацією трансаміназ.

За рівнем вірусного навантаження найбільшу частку займали пацієнти з кількістю  $X \cdot 10^5$  МО/мл (46 %), що у 1,3 раза більше, ніж хворі з  $X \cdot 10^4$  МО/мл (37 %) та у 4,6 раза більше, ніж осіб з рівнем  $X \cdot 10^3$  МО/мл (10 %). Незначну кількість склали пацієнти з вірусним навантаженням  $X \cdot 10^6$  МО/мл (3 %),  $X \cdot 10^2$  МО/мл (2 %) та з  $X \cdot 10^7$  МО/мл (2 %). При дослідженні двох окремих груп виявилось, що при зростанні вірусного навантаження, кількість хворих з першої групи зростала ( $X \cdot 10^4$  МО/мл – на 2%;  $X \cdot 10^5$  МО/мл - на 3%;  $X \cdot 10^7$  МО/мл – лише з підвищеними АМА), по відношенню до хворих з другої групи ( $\chi^2$  Пірсона - 12.611,  $p < 0.05$ ).

Вивчаючи ІЛ-28В було встановлено, що найбільшу кількість склали пацієнти, що мали алель СТ/ТГ (47 %), у 2,4 раза було менше хворих з алелями СТ/ТТ (19 %), у 2,8 раза менше становили особи з комбінацією алелів СС/ТТ (17 %) та у 3,7 раза меншу частку склали пацієнти, що мали алелі ТТ/ТГ (13 %). Найменше було хворих, що мали алель ІЛ-28В ТТ/ГГ (4 %). При окремому вивченні осіб із підвищеними АМА та зі сталими АМА, виявилася схильність деяких комбінацій алелів до підвищення в них АМА: із СТ/ТТ хворі з першої групи переважають у 1,2 раза, із ТТ/ГГ – лише пацієнти, у яких рівень АМА не змінився, із СС/ТТ хворих з першої групи - у 1,4 раза менше, із СТ/ТГ - у 1,4 раза більше та із ТТ/ТГ - у 2,4 раза більше, порівняно з особами, що мали сталі АМА ( $\chi^2$  Пірсона - 15.607,  $p < 0.01$ ).

Більшість обстежених хворих мала ступінь фіброзу F2 (20 %), який у 1,2 раза зустрічався частіше, порівняно з F1 (17 %) у 1,3 раза частіше, ніж F4 (15 %) та у 1,5 раза частіше, ніж F0 (13 %) та F3 (13 %). Значно меншу частку склали пацієнти з перехідними значеннями фіброзу F0-1 (5 %), F1-2 (12 %) та F3-4 (5 %). Порівнявши дві результативні групи (з підвищенням АМА у динаміці та з незмінними АМА), було відмічено, що при підвищенні ступеню фіброзу збільшується відсоток осіб, у яких не відбувається підвищення АМА ( $\chi^2$  Пірсона - 26.513,  $p < 0.01$ ).

Серед можливих шляхів зараження першу позицію займають лікування у стоматолога та хірургічні маніпуляції (по 68 %), на другому місці знаходяться переливання крові та процедури по догляду та декору (татуювання, пірсинги, манікюрні процедури, гоління небезпечною бритвою; по 32 %). Вагому частку серед обстежених складають донори (27 %). Невелика кількість хворих склали: медичні працівники, що мають контакт з кров'ю (5 %); а також хворі, що знаходяться на гемодіалізі (3 %). Жоден з обстежених не вказав на статевий шлях, як можливу причину інфікування, про другорядне значення якого свідчать і дані літератури [56]. Достовірної залежності змін АМА під час ПВТ та шляхів зараження встановлено не було ( $\chi^2$  Пірсона - 7.318,  $p > 0.05$ ).

У клінічній картині спостерігалися такі суб'єктивні ознаки: загальна слабкість та зниження працездатності - 95 %, тяжкість у правому підребер'ї – 65 %, біль у правому підребер'ї – у 7 %, відчуття гіркоти у ротовій порожнині – у 10 %, жовтяничність шкіри чи іктеричність склер – у 18 %, артралгії та м'язові болі – у 18 %, диспепсичний синдром – у 8 %, наявність висипань на шкірі – у 10 %, телеангіектазії – у 15 %. При порівнянні двох груп, можна стверджувати про специфічність клініки у осіб з підвищенням АМА в процесі ПВТ та у хворих з незмінними значеннями АМА ( $\chi^2$  Пірсона - 25.574,  $p < 0.01$ ): у хворих, які мали підвищені АМА, порівняно з попередньою групою переважали скарги на гіркоту в роті (частіше вдвічі), жовтяницю шкіри та іктеричність склер (у 1,4 раза), артралгії та м'язові болі (у 1,3 раза).

Під час дослідження було виявлено наступні супутні захворювання: запальні захворювання ШКТ (холециститу, панкреатити, гастродуоденіти, 38 %), цукровий діабет (8 %), ІХС (18 %), гіпертонічна хвороба та вторинна артеріальна гіпертензія (37 %), серцева недостатність (47 %). Також у 8% хворих була виявлена супутня патологія, що в патогенезі свого розвитку містить порушення автоімунних реакцій (псоріаз, гломерулонефрит, автоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, ревматична хвороба серця). Також встановлено, що серед хворих, які мали цукровий діабет, ІХС, гіпертонічну хворобу і вторинну артеріальну гіпертензію і СН більша кількість належала до групи з незмінними рівнями АМА (при чому в обох групах

кількість хворих з патологіями зростала майже пропорційно одна до одної). Більшість хворих із запальними захворюваннями ШКТ та хворобами, що в патогенезі мають активацію автоімунних реакцій, - більшість належала до групи з підвищеними АМА ( $\chi^2$  Пірсона - 20.530,  $p < 0.01$ ).

Що стосується змін у клінічному аналізі крові, то слід відмітити, що рівень лейкоцитів у динаміці зменшувався, при чому на 2-ому та 4-ому тижні ПВТ був нижче норми ( $p < 0,05$ ), на 12-ому тижні нормалізувався ( $p > 0,05$ ) та на 48-ому знову був нижче норми ( $p < 0,05$ ). Середнє значення ШОЕ на протязі усього терміну ПВТ наростало ( $p < 0,05$ ). У лейкоцитарній формулі виявлені наступні зміни: кількість нейтрофілів на першому місяці дещо зменшувалась (у 1,2 раза менше на 4 тижні, ніж перед ПВТ) ( $p < 0,05$ ), на 12-48 тижні незначно підвищилась ( $p < 0,05$ ), але так і не досягнула рівня, що був перед ПВТ, лімфоцити та моноцити навпаки спочатку підвищувалися ( $p < 0,05$ ), на 12 тижні знизилися. Рівень гемоглобіну та еритроцити від початку ПВТ до її закінчення поступово знижувалися ( $p < 0,05$ ); тромбоцити також знижувалися ( $p < 0,05$ ) і вже на другому тижні лікування середнє значення було нижче норми.

У біохімічному аналізі крові визначені такі особливості: рівень загального білку на всьому протязі лікування практично не змінювався ( $p > 0,05$ ) та зберігався в межах норми, загальний білірубін підвищився після першого місяця лікування у 1,3 раза, але не вийшов за межі допустимої норми, на 12 тижні знову знизився і значно не відрізнявся від того рівня, що був до ПВТ ( $p > 0,05$ ). Середні значення прямого білірубіну не змінилися після місяця лікування ( $p > 0,05$ ), але зросли на 12 тижні та максимально в 2,2 рази наприкінці ПВТ ( $p < 0,05$ ). Рівні трансаміназ поступово зменшувалися, а наприкінці лікування АлАТ максимально зменшилася у 3,5 раза, а АсАТ у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ).

При обстеженні пацієнтів на АНА була виявлена наступна закономірність: пацієнтів з позитивним результатом цих АТ після лікування стало у 1,6 раза менше: 28 % перед ПВТ (за даними інших наукових досліджень у 28 % хворих виявляються підвищені АНА при ХВГ різної етіології [48]) та 17 % після 12 тижня лікування. Кількість осіб із позитивними АМА стала у 4 рази вищою, ніж перед

початком лікування, що може свідчити про стимуляцію препаратами для ПВТ посиленого синтезу АМА без впливу на АНА. Кількість хворих із пограничним значенням АНА і АМА зросла, а з негативним и знизилась, але значно виразніші зміни спостерігались в динаміці АМА (у 1,5 раза).

У кожного з пацієнтів відмічалась зміна рівня АТПО та АТТГ на дванадцятому тижні, порівняно з показниками перед початком терапії. Пацієнти, у яких підвищилось значення АТПО, склали незначно меншу кількість (48 %), порівняно з хворими, які мали тенденцію до зниження цих антитіл в крові (52 %). Кількість обстежених пацієнтів, що мали підвищення АТТГ до дванадцятого тижня, було у півтора рази менше (38 %), ніж хворих, у яких ці антитіла знизились (62 %).

При проведенні УЗД у 2,3 раза було менше осіб, у яких був виявлений вузловий чи дифузний зоб (30 %), порівняно з хворими, які не мали патології ЩЗ (70 %). До того ж, хворих із зобом у групі зі сталими АМА було у 1,8 раза більше, ніж таких самих у групі з підвищеними АМА. Цим самим підтверджується незалежність зобу від автоімунних порушень, а навпаки, у досліджуваній групі відмічається схильність до зобу у осіб, без структурної патології ЩЗ ( $\chi^2$  Пірсона - 6.082,  $p < 0.05$ ).

Більше половини хворих на ХВГС мали гепатомегалію та підвищену ехогенність печінки, ще для значної кількості осіб були характерні ущільнення судин печінки (45 %), спленомегалія (35 %), розширення портальної вени (8 %). Достовірної залежності змін на УЗД ОЧП та змін АМА під час ПВТ виявлено не було ( $\chi^2$  Пірсона - 4.562,  $p > 0.05$ ).

Отже, ми отримали результати, що раніше були підтверджені в наукових публікаціях про вплив інтерферону на показники клінічного аналізу крові та виникнення типових змін (лейкопенія, тромбоцитопенія, еритропенія, підвищення ШОЕ). У біохімічному аналізі крові спостерігали нормалізацію рівня трансаміназ. Щодо імунного статусу, то встановлено підвищення кількості АМА у хворих на ХВГС, які перебувають на інтерфероновій ПВТ та відсутність прямої залежності між підвищенням АМА і наявністю зобу у пацієнтів. Також нам вдалося встановити достовірну кореляцію між клінічними даними (особливо скарг, які характерні для

захворювань з автоімунними порушеннями – артралгії, міалгії) та супутньою патологією з автоімунним генезом із підвищенням АМА у крові хворих.

У нашій вибірці також була встановлена залежність між місцем проживання, ступенем активності, ступенем фіброзу, рівнем вірусного навантаження та алелів ІЛ 28В із підвищенням АМА.

Було встановлено відсутність залежності між підвищеними АМА та статтю, віком, генотипом, шляхами зараження, даними УЗД ОЧП. Не було відмічено впливу ІФН на АНА.

## **2.2 Дослідження когнітивних функцій у хворих на хронічний вірусний гепатит С**

Ступінь когнітивних порушень оцінювався за шкалою ментального статусу (MMSE), тесту малювання годинника, GDS, тесту вербальних асоціацій, CDR.

MMSE включає дослідження орієнтування в часі, просторі, запам'ятовування, увагу і рахування, пам'ять, мову, праксис.

Оцінку рівня депресії проводили по шкалі Гамільтона, яка включає 21 категорію симптомів, найбільш характерних для клінічної картини депресивного стану. За допомогою тесту малювання годинника визначалась наявність у хворого клінічно значимих когнітивних порушень. Дана методика є досить високочутливою. Пацієнта просять самостійно намалювати циферблат годинника з цифрами і стрілками, які вказують час, що задав лікар. Шкала загальних порушень описує сім послідовних стадій когнітивних порушень, починаючи з дуже легких і закінчуючи тяжкою деменцією. Друга стадія цієї шкали відповідає легким когнітивним розладам (КР), третя – помірним, від четвертої до сьомої стадії – деменції різних ступенів вираженості. Проводячи тест вербальних асоціацій (ТВА), досліджували стан семантичної пам'яті та мови, швидкості концентрації уваги. За допомогою клінічної рейтингової шкали деменції (англ. Clinical Dementia Rating, CDR)

проводилась оцінка тяжкості когнітивних розладів. Це здійснюється шляхом визначення 5 стадій когнітивних розладів від норми до тяжкої деменції. Для кожної зі стадій описана характерна симптоматика в кожній з шести сфер: пам'ять, орієнтування, мислення, взаємодія у суспільстві, поведінка вдома і захоплення, самообслуговування. При визначенні певної стадії КП по даній шкалі, лікар повинен, перш за все, орієнтуватись на вираженість порушень пам'яті. Однак, якщо бал по трьом іншим пунктам шкали співпадає між собою, але відрізняється від оцінки порушень пам'яті, загальна стадія порушень визначається у відповідності з балом трьох пунктів, що співпали. Загальна оцінка 0 балів відповідає нормі або легким КП, 0,5 балів – помірним КП, 1 бал – легкій деменції, 2 бали – помірній деменції і 3 бали – тяжкій деменції.

Актуальність вивчення когнітивних функцій у хворих на хронічні вірусні гепатити пов'язана з розповсюдженістю даного захворювання як в Україні, так і у всьому світі. Когнітивна дисфункція не лише має значний негативний вплив на якість життя пацієнта та його рідних, але і викликає додаткові труднощі у діагностиці та лікуванні пацієнтів, у зв'язку з утрудненням адекватної оцінки скарг хворого та відсутністю впевненості лікаря у сумлінному виконанні його рекомендацій. Слід враховувати, що розвиток когнітивних порушень призводить до прямих економічних втрат у вигляді витрат суспільства на лікування і догляд за хворими та неможливістю пацієнта, а іноді і його рідних, продовжувати свою роботу. Отже, дана проблема є не лише медичною, а і соціально-економічною. Це вимагає подальшого вивчення впливу ХВГ на психо-неврологічний стан хворих.

Згідно проведених досліджень пацієнтів з ХВГ В та С на базі ІІ інфекційного відділення Сумської обласної інфекційної клінічної лікарні ім. З. Й. Красовицького за період 2013-2014 років переважали хворі на ХВГ С – 124 (89 %) особи, тоді як пацієнтів з ХВГ В було 16 (11 %). Проведено опитування, за результатами якого проаналізовано скарги, а також загальносоматичне та стандартне лабораторне обстеження, у тому числі й біохімічні показники.

Серед обстежених переважали чоловіки – 73 (63 %) при ХВГ С та 12 (73 %) при ХВГ В. У більшості встановлено мінімальну активність перебігу 94 % при ХВГ

В та 82 % при ХВГ С, помірна активність – у 6 % при ХВГ В та 18 % при ХВГ С, виражена активність – не діагностована у жодного пацієнта. Всі пацієнти мали середній ступінь тяжкості захворювання. Середній вік хворих становив –  $(47,28 \pm 3,90)$  років, найбільшу кількість склали особи віком в межах 21-40 років (50 %) при ХВГ В та 51-60 років (31 %) при ХВГ С.

Серед скарг, які пред'являли пацієнти, найчастіше зустрічались дискомфорт та відчуття тяжкості у ділянці правого підребер'я, загальна слабкість, нудота, погіршення апетиту, порушення пам'яті та сну, зниження концентрації уваги. За результатами фібротесту за шкалою Metavir, у найбільшій кількості хворих на ХВГ В діагностували відсутність портального фіброзу паренхіми печінки - F0 (38 %), на ХВГ С – незначний портальний фіброз без септ F1 (28 %), що свідчить про досить вчасну діагностику захворювання у даній категорії пацієнтів. З анамнезу – досвід вживання наркотиків серед хворих на ХВГ В мали 4 (25 %) пацієнти, на ХВГ С – 12 (11 %). Найчастіше зустрічались такі супутні захворювання, як хронічний холецистит (57 %), дискінезія ЖВШ (39 %), артеріальна гіпертензія (18 %).

При ультразвуковому дослідженні неоднорідна структура паренхіми печінки виявлена у більшій кількості пацієнтів на ХВГ В - 67 % хворих, ніж при ХВГ С – 22 %, як і підвищена ехогенність – 83 % і 62 % відповідно ( $p < 0,05$ ), отже при ХВГ В переважають явища фіброзу. Показники клінічного аналізу крові не відхиляються від норми у переважній більшості пацієнтів. Середній показник концентрації фібриногену та тромботест не відхилялись від норми ( $p > 0,05$ ), як і середня кількість тромбоцитів, проте при ХВГ С показники нижчі –  $(160 \pm 3,8) \times 10^9/л$ , ніж при ХВГ В –  $(186 \pm 4,4) \times 10^9/л$  ( $p < 0,05$ ), що вказує на більший вплив на згортальну систему крові при ХВГ С. Середня концентрація загального білірубину  $(13,81 \pm 0,82)$  мкмоль/л також була в межах норми. Середня концентрація АлАТ, АсАТ вище норми ( $(89,05 \pm 1,51)$  ОД/л та  $(61,12 \pm 1,64)$  ОД/л), вищі показники у пацієнтів з помірною активністю процесу  $(272,54 \pm 9,21)$  ОД/л та  $(118,11 \pm 7,08)$  відповідно ( $p < 0,05$ ), що відповідає літературним даним.

Під час аналізу результатів стандартних нейропсихологічних тестів, здійснених при поступленні в стаціонар, були виявлені когнітивні розлади легкого

та помірного ступенів за тестом MMSE, середній показник якого становить  $(27,01 \pm 0,27)$  балів, причому у 21 осіб (15 %) не було зафіксовано відхилень від норми. Середній показник шкали депресії Гамільтона був  $(10,32 \pm 0,4)$  балів, депресивні розлади легкого ступеня діагностовано у 37 (26 %) осіб, помірного – у 4-х (3 %).  $(10,43 \pm 0,28)$  – середня кількість балів за ТВА, що вказує на порушення семантичної пам'яті та здатності пацієнтів швидко сконцентрувати увагу. Дані результати можна пояснити хвилюванням і розгубленістю хворих з приводу свого діагнозу. За шкалою GDS, явна симптоматика когнітивної дисфункції спостерігалась у 34 (24 %) пацієнтів, у решти обстежених – або дуже легкі розлади, що не мають клінічного значення (65 %), або нормальні показники (11 %). За результатами тесту малювання годинника встановлено, що переважна більшість хворих (93 %) виконували тест без помилок і лише 10 осіб (7 %) не змогли впоратись з поставленим завданням. Середній показник CDR становив  $(0,65 \pm 0,11)$ , 95 обстежених (68 %) отримали нормальний результат або мали пограничні розлади, 41 особа (29 %) – легкі, 4 (3 %) хворих – помірні. Грубої симптоматики під час проведення тесту не діагностовано. Встановлений прямий кореляційний зв'язок результатів шкали MMSE та шкали депресії Гамільтона зі стажем захворювання ( $p < 0,05$ ), що підтверджує дані використаної літератури. Статистично достовірні зміни когнітивних функцій у осіб, які вживали наркотики в анамнезі ( $p < 0,05$ ).

Для дослідження когнітивних функцій у хворих на ХВГ було обстежено дві групи осіб з ХВГ В та С – основна - пацієнти, що знаходились на стандартній базисній терапії ХВГ (72 чоловіки) і група порівняння – хворі, що отримували ПВТ (68 чоловік). Під час опитування вказаних груп хворих, стало відомо, що найбільш розповсюджені скарги на загальну слабкість превалювали у пацієнтів, що отримують ПВТ (87 %), ніж при стандартній базисній терапії ХВГ (67 %) ( $\chi^2 = 11.293$ ;  $\chi^2$  при  $p < 0.01$  складає 6.635), тяжкість в правому підбер'ї переважала у пацієнтів на ПВТ (91 % і 76 % на базисній терапії) ( $\chi^2 = 8.165$ ;  $\chi^2$  при  $p < 0.01$  складає 6.635). До вказаних скарг у групи порівняння приєднувалися головний біль та міалгії. Також у пацієнтів групи порівняння частіше визначались такі синдроми, як диспептичний та інтоксикаційний (53 % та 63 %), ніж у хворих основної групи (9 % та 38 %), що є



статистично достовірною відмінністю ( $\chi^2 = 516.68$ ;  $\chi^2$  при  $p < 0.05$  складає 3.841).

Дані MMSE не відрізняються ( $27,41 \pm 0,91$ ) та ( $27,12 \pm 0,04$ ) балів, і є статистично не достовірними ( $p > 0,05$ ). Відсутність достовірних відмінностей цього тесту можна пояснити як залученням хворих з високими показниками, коли він малоінформативний, так і недостатнім терміном спостереження. В той час результати по шкалі депресії Гамільтона у груп порівняння мали значні відмінності – ( $7,05 \pm 1,53$ ) у основної групи та ( $15,09 \pm 0,22$ ) у групи порівняння ( $t = 5.20$ ;  $p < 0.01$ ) і вказують на те, що у хворих на базисній терапії ХВГ депресивні розлади були легкого ступеня, або відсутні, під час же ПВТ – превалювали легкі та помірні. Результати CDR та GDS не мають значних відмінностей у груп порівняння ( $p > 0,05$ ), отже проведення ПВТ не вплинуло на орієнтацію, взаємодію в суспільстві та самообслуговування хворих.

За результатами проведеного аналізу можна зробити висновок що найбільший вплив ПВТ має на психологічний стан пацієнта і його загальне самопочуття. Когнітивні функції при цьому не мають достовірних відмінностей порівняно з такими у хворих на базисній терапії ХВГ.

### **2.3 Перебіг хронічного вірусного гепатиту С, асоційованого з ураженням щитоподібної залози**

Для вивчення клініко-епідеміологічних особливостей ХВГС, асоційованих з ураженням ЩЗ, у дослідження було залучено 184 пацієнти, що проходили ПВТ з приводу ХВГС, на базі II інфекційного відділення та гепатоцентру Сумської обласної інфекційної клінічної лікарні ім. З. Й. Красовицького за 2008-2014 рр. Із них було виокремлено хворих з патологією щитоподібної залози (43 особи, 23,36 %). Найчастіше виявляли дифузний зоб I-II ступеня – 19 (44,18 %) пацієнтів, наступний за частотою був вузловий зоб – 14 (32,55 %), у 11 (25,58 %) – АІТ, у 5 (11,62 %) – гіпотиреоз. Гіпертиреозних змін не визначалося, що відповідає даним

літератури. Окрім групи з гіпотиреозом, рівні гормонів ЩЗ Т3 та Т4 не змінювались протягом ПВТ, що співпадає із загальною тенденцією превалювання субклінічних форм.

Якщо серед хворих на ХВГС переважали чоловіки ( $\chi^2 = 7,44$ ,  $p < 0,05$ ), то серед пацієнтів з наявною патологією ЩЗ навпаки переважали жінки, чоловіків було в 1,6 разу менше ( $\chi^2 = 8,387$ ,  $p < 0,05$ ). У групі з АІТ також переважали жінки у 10 раз ( $\chi^2 = 5,81$ ,  $p < 0,05$ ). Якщо з групи пацієнтів із ураженням ЩЗ виокремити пацієнтів з АІТ, то можемо побачити, що таке переважання жінок відбувається, в основному, за рахунок хворих з автоімунними процесами (у хворих на ХВГС з ураженням ЩЗ, без АІТ, чоловіків 46,88 %, жінок 53,12 %). Дані спостереження відповідають дослідженням інших авторів.

Щодо тривалості захворювання та її зв'язку із розвитком патологічних змін у ЩЗ, то спостерігається тенденція до зменшення часу хвороби у пацієнтів з АІТ ( $15,3 \pm 3,2$ ) та в цілому в групі з ураженням ЩЗ ( $17,3 \pm 1,2$ ), відносно цільової групи з ХВГС ( $19,2 \pm 2,1$ ), але статистично різниця не є достовірною ( $T_{\text{емп}} > T_{\text{кр}}$ ,  $p > 0,05$ ).

Нами не було знайдено зв'язку між розвитком будь-яких уражень ЩЗ та алельними поліморфізмами гена IL28B. Розподіл пацієнтів різних дослідних груп за генотипом вірусу співпадав із частотою зустрічі їх в загальній популяції. Так частіше виявляли хворих з 1 (51,16 %) та 3 генотипами (39,53 %), а з 2 – у 4,25 разу рідше (9,30 %) ( $\chi^2 = 12,05$ ,  $p < 0,05$ ). Відсутність кореляції між генотипом вірусу та ушкодженням ЩЗ також описується деякими авторами.

Ми не виявили достовірної різниці у розподілі за активністю процесу та ступенем фіброзу. Так як всі пацієнти, що брали участь у дослідженні, мали середній ступінь тяжкості захворювання, то кореляції за даним критерієм не проводилось. У кожній групі достовірно частіше виявлялась мінімальна активність процесу ( $\chi^2 = 105,408$ ,  $p < 0,05$ ), статистично достовірної різниці між групами не було ( $T_{\text{емп}} > T_{\text{кр}}$ ,  $p > 0,05$ ).

Достовірних змін не було виявлено і при аналізі рівня фіброзу ( $T_{\text{емп}} > T_{\text{кр}}$ ,  $p > 0,05$ ), так у групі із ураженням ЩЗ частіше виявляли F2 та F3 майже з однаковою

частотою, F1 та F4 рідше ( $\chi^2 = 11,25, p < 0,05$ ), у групі з АІТ: частіше F3 та F2, рідше – F1. Хворих з F4 не було ( $\chi^2 = 3,27, p > 0,05$ ).

В обстежених з ураженням ЩЗ достовірно нижчі показники ГГТ, у порівнянні з пацієнтами без патології ЩЗ ( $T_{емп} < T_{кр}, p < 0,05$ ). Інших статистично значимих відмінностей у біохімічному аналізі крові не було знайдено. Також у клінічному аналізі крові достовірно вищі показники ШОЕ та кількості еритроцитів при порівнянні цих груп ( $T_{емп} < T_{кр}, p < 0,05$ ).

У пацієнтів з АІТ достовірно частіше на УЗД ЩЗ спостерігалось дифузне зниження ехогенності тиреоїдної тканини (63,63 %), та дифузно-неоднорідна структура (72,72 %) ( $T_{емп} < T_{кр}, p < 0,05$ ), що відповідає літературним даним [63]. Збільшення залози в об'ємі зустрічалось рідше (36,36%). Це протирічить рекомендованим критеріям УЗД діагностики АІТ.

У хворих із патологією ЩЗ достовірно частіше зустрічались наступні супутні захворювання: ангіопатія сітківки, кардіопатія, хронічний некалькульозний холецистит ( $p < 0,05$ ).

У клінічній картині ХВГС з ураженням ЩЗ – загальна слабкість, біль та/або дискомфорт у правому підребер'ї, зниження апетиту, здуття живота статистично не відрізнялись від таких показників у хворих без захворювань ЩЗ ( $p > 0,05$ ).

Пацієнти з ураженням ЩЗ частіше отримували пегельовані, ніж лінійні інтерферони ( $\chi^2 = 13,39$ ) за стандартними схемами. Достовірна різниця відсутня у порівнянні з групою пацієнтів лише з ХВГС ( $p > 0,05$ ). Отже, можемо зробити висновок про відсутність кореляції між цими показниками. У літературних джерелах немає одностайної думки, хоча більшість авторів вважають, що ПВТ лінійними інтерферонами збільшує ризик розвитку АІ захворювань у тому числі і АІТ.

У всіх хворих із АІТ визначалось низьке вірусне навантаження ( $253748,3 \pm 305,4$ ) копій/мл проти ( $2637059,0 \pm 394,3$ ) копій/мл в осіб із значним навантаженням, ( $T_{емп} < T_{кр}, p < 0,05$ ), що підтверджується даними інших авторів. Але у хворих із транзиторним підвищенням АІ антитіл до тканин ЩЗ та у групі з гіпотиреозом без встановленого діагнозу АІТ, не зберігалась дана тенденція. Спостерігались випадки з високим вірусним навантаженням до 2500000 копій/мл,

середній рівень складав  $(2024872,0 \pm 404,7)$  копій/мл.

Найчастіше виявляли підвищення АТПО. Протягом противірусної терапії відбувалось зменшення кількості пацієнтів у яких були відхилення лабораторних показників, а середній рівень АТПО мав тенденцію до підвищення із терміном лікування ( $T_{\text{емп}}=0,04$ ,  $p>0,05$ ). Так, на першому місяці терапії у пацієнтів з АІТ підвищений рівень АТПО  $(312,4 \pm 42,1)$  МО/мл визначався у 8 випадках, АТТГ  $(206,3 \pm 60,9)$  МО/мл – у 3, при цьому показники ANA, AMA були у нормі. На третьому місяці лікування підвищений рівень АТПО  $(334,5 \pm 58,6)$  МО/мл встановлено у 6 хворих, АТТГ  $(115,2 \pm 30,4)$  МО/мл – у 3, у 2 – ANA та у 1 – AMA. На шостому місяці лікування підвищений рівень АТПО  $(390,2 \pm 60,8)$  МО/мл встановлено у 3 осіб, АТТГ  $(105,1 \pm 20,3)$  МО/мл – у 3.

У хворих з гіпотиреозом спостерігається підвищення рівня АІ антитіл до тканин ЩЗ. Зберігається тенденція до зменшення кількості хворих з відхиленням у показниках протягом ПВТ. Аналогічна ситуація у групі з транзиторним підвищенням АІ антитіл до ЩЗ. Варто відзначити, що поміж даних груп розподіл за статтю був більш рівномірним, та жінки не превалювали ( $p>0,05$ ).

Таким чином, ми отримали результати, що підтверджували дані авторів щодо переважного ураження ЩЗ на тлі ХВГС у осіб жіночої статі, розвитку АІТ у пацієнтів з низьким вірусним навантаженням. Однак, ми не виявили кореляції з використанням лінійних інтерферонів, рівнем фібротичних змін та активністю процесу.

## **2.4 Клініко- епідеміологічні аспекти перебігу хронічного гепатиту С спричиненого 2 та 3 генотипами HCV**

Під наглядом знаходилось 50 хворих на ХВГ С, які перебували на стаціонарному лікуванні в СОІКЛ. Середній вік хворих становив  $(42,54 \pm 2,88)$  року, серед них було 26 жінок та 24 чоловіків.

Серед обстежених незначно переважали жінки (52 %). Середній вік інфікованих жінок складав  $(48,3 \pm 2,88)$  років, чоловіків –  $(40,2 \pm 2,88)$ . Переважали міські жителі над сільськими 69 % та 31 % відповідно. З 50 хворих, які знаходилися під спостереженням у 12 серед факторів ризику був контакт з кров'ю. Можливий шлях інфікування – перентеральний - становив 87 % (медичні маніпуляції 11 %, внутрішньовенне введення наркотичних речовин 7 %, шлях зараження не виявлений у 69 %), переливання крові проводилося в 13 % осіб.

Основними клінічними синдромами були: астеновегетативний (підвищена втомлюваність, в'ялість, загальна слабкість) – у 26 (86 %) хворих, диспепсичний (нудота, блювання) – у 15 (30 %), біль у правому підребер'ї у 25 пацієнтів (84 %). Жовтушність шкіри спостерігалася у 8 осіб (26 %), у 11 (12 %) визначалися висипання на шкірі у вигляді судинних зірочок, іктеричність склер – у 14 (47 %), морфологічні зміни у печінці – у 27 (91 %). У біохімічному аналізі крові у 23 (77 %) хворих відмічалася підвищення АлАТ, АсАТ, ЛФ і ГГТ.

ХВГС, спричинений 2 та 3 генотипами HCV, займає провідну ланку в загальній захворюваності, причому значну частину хворих складає працездатне населення. Постановка діагнозу переважно ґрунтується на основі лабораторних даних.

## 3 ПРИРОДНО-ОСЕРЕДКОВІ ІНФЕКЦІЇ СУМЩИНИ

### 3.1 Особливості перебігу опісторхозу в природному осередку

Проаналізовані медичні карти стаціонарних хворих та обстежено 158 хворих, що перебували на лікуванні у Сумській обласній клінічній інфекційній лікарні у 2011-2015 рр. Отримані дані занесені в «Електронну карту досліджень», піддані статистичній обробці з використанням програми Microsoft Excel та наступних алгоритмів: запис полів списку для обстежених і заповнення таблиць.

Захворюваність на опісторхоз у Сумській області залишається стабільно високою без тенденції до зниження і перевищує середньоукраїнські показники у 22-25,6 разів.

У 2015 році на обліку знаходилося 1680 хворих на опісторхоз, з них 65 дітей. Показник захворюваності склав 34,6 на 100 тис. населення. Це у 26 разів вище середнього показника в Україні. 95 % хворих зареєстровані у м. Шостка та у 7 районах: Буринському, В-Писарівському, Кролевецькому, Недригайлівському, Роменському, С.-Будському, Шосткинському. Випадки опісторхозу зареєстровані у 69 населених пунктах області, з них у 17 ураженість населення перевищує 3 %.

Серед хворих, які лікувалися з приводу опісторхозу у Сумській обласній клінічній інфекційній лікарні за період дослідження, переважали жінки (62,5 %). Середній вік інвазованих (37,09±1,44) років. Вікова група: до 18 років – 11,6 % осіб, 19-26 – 23,2 %, 30-40 – 18,8 %, старше 40 – 46,4 %.

З географічного анамнезу з'ясовано, що основний відсоток пацієнтів склали жителі м. Сум та С-Будського району – 47,3 % та 21,4 % відповідно.

Харчовий анамнез: у 59,8 % хворих фактором передавання була в'ялена або солена риба. Зараженню людей опісторхісами сприяли звички людей, що мешкають поблизу водоймищ, вживати у їжу сиру рибу. Такі харчові традиції є частиною глибоко укоріненої культури і тому важко піддаються змінам. Група ризику (рибалки та члени їх сімей) склала 72,3 %.

З клінічних форм переважав хронічний опісторхоз. Жодного випадку гострого

опісторхозу, який для корінного населення осередку є винятковістю, за період спостереження виявлено не було.

Клініка хронічного опісторхозу зумовлена ураженням біліарного тракту, підшлункової залози та реактивними змінами з боку сусідніх органів. Аналіз результатів дослідження дозволив виділити ряд синдромів, які зустрічалися з різною частотою: холангіохолецистит, дискінезії жовчовивідних шляхів, гастроінтестинальні прояви, алергічний, панкреатопатію, вегето-судинну дистонію.

У більшості пацієнтів захворювання мало латентний перебіг. Про це свідчить випадкове виявлення яєць опісторхів у випорожненнях при обстеженні декретованої групи населення (58,2 %), при зверненні за медичною допомогою з приводу інших захворювань (17,7 %) і тільки 24,1 % хворих мали ознаки маніфестації хвороби. Основними клінічними проявами недуги були диспепсичний і больовий синдроми: 56,3 % хворих скаржилися на важкість у правому підребер'ї, 30,4 % - на біль у епігастрії, 26,8 % - на гіркоту у роті, 24,1 % - на нудоту, 17 % - на здуття живота, 10,7 % - на нестійкий стілець, на зниження апетиту – 11,6 %, на сухість у роті – 8,9%, на блювання – 3,6 %. Не було скарг у 14,3% осіб.

У пацієнтів також діагностували ураження гепатодуоденопанкреатичної зони. Найчастіше виявляли збільшення печінки, симптоми астеновегетативного синдрому, у кожного четвертого-п'ятого - субіктеричність склер, субфебрилітет, болючість при пальпації в епігастрії та точці Кера. Проявами вегетативних розладів були пітливість, слинотеча, вазомоторні судинні реакції. Астеновегетативний синдром у обстежених хворих визначався головним болем, безсонням, подразливістю.

На відміну від даних інших авторів, зміни у гемограмі у більшості наших пацієнтів були відсутні. Кількість еритроцитів і тромбоцитів, вміст гемоглобіну, середній розмір еритроцитів (MCV), концентрація гемоглобіну в еритроциті (MHCN), об'єм еритроцитів (MCV) були у нормі. Не було також змін у хворих у лейкоформулі, і лише у 14,3 % осіб вони були вище середніх показників. Відсоток еозинофілів не перевищував норму, тільки у 3 % хворих була виявлена еозинофілія. У біохімічному аналізі крові значних змін не визначали.

Гематологічні показники ендогенної інтоксикації були у межах норми: ЛП

(0,76±0,06), ГПІ (0,99±0,07), ІЗЛК (1,81±0,068), Ілімф (0,54±0,002).

Діагноз опісторхозу підтверджений копроовоскопією та дослідженням дуоденального вмісту. Яйця опісторхісів знайдені у випорожненнях у 100 % хворих. У 86,6 % осіб виявлена мінімальна інвазія, у 8 % - помірна, у 5,4 % - значна. Визначення антитіл до печінкової трематоди у крові методом ІФА проведено 18,1 % хворих, з них позитивний результат отримано у 45 %.

Досліджений дуоденальний вміст у 64,2 % хворих, яйця опісторхісів знайдені у 25 % осіб. Елементи запалення (лейкоцити, слиз, епітелій) у порції жовчі А виявлені у 20,8 % пацієнтів, у порції В – у 53,1 %, у порції С – у 8,1 %. У 6,2 % хворих визначалася підвищена секреторна функція шлунка, у 16,1 % - знижена. Збільшення вмісту  $\alpha$ -амілази у сечі було у 8,9 % хворих.

При УЗД органів черевної порожнини ознаки гепатиту діагностовано у 17,2 % осіб, холециститу – у 78,6 %, холангіту – в 21,3 %. Дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом підтверджена у 38,3 % пацієнтів. Крім ураження гепатобіліарної системи у 18,8 % хворих при ФГДС визначався гастрит, у 11,6 % - гастродуоденіт. У 14,3 % виявлені дистрофічні зміни міокарду.

**Таблиця 3.1 - Діагностична значущість клініко-лабораторних симптомів у хворих на опісторхоз**

| Симптом                                    | %    |
|--|------|
| Опісторхіси в калі                         | 100  |
| Ознаки холециститу                         | 78,6 |
| Гепатомегалія                              | 74,2 |
| Група ризику (рибалки та члени родини)     | 72,3 |
| Гастрит                                    | 69,7 |
| Вживання в'яленої та соленої річкової риби | 59,8 |
| Важкість у правому підребер'ї              | 56,3 |
| ІФА (+)                                    | 45,5 |
| Астеновегетативний синдром                 | 44,6 |
| Гастродуоденіт                             | 30,4 |
| Біль в епігастрії                          | 30,4 |
| Гіркота у роті                             | 26,8 |
| Субіктеричність склер                      | 25   |
| Субфебрилітет                              | 25   |
| Нудота                                     | 25   |
| Опісторхіси у дуоденальному вмісті         | 25   |

Визначаючи діагностичну значущість клініко-лабораторних симптомів у



хворих на опісторхоз, встановлено, що найбільше діагностичне значення серед клінічних даних мають ознаки холециститу, гастриту, гепатомегалія, відчуття важкості в епігастрії; із лабораторних – виявлення опісторхісів у калі; з епідеміологічних – належність до групи ризику і вживання термічно необробленої риби (табл. 3.1.1).

Порівнюючи основні клініко-лабораторні дані перебігу хронічного опісторхозу, отримані нами, з даними авторів, які досліджували цю недугу у різні періоди, встановлено наступне:

- починаючи з 80-х років 20-го століття, переважно реєструється малосимптомний перебіг;
- схуднення для наших хворих не характерне;
- жовтяниця шкіри і склер виявляється усе рідше;
- частота збільшення печінки знаходиться на значному рівні;
- характерний субфебрилітет і лише у четвертій частини хворих;
- анемія та еозінофілія реєструються у 14-16 % обстежених;
- інтенсивність інвазії переважно низька.

### **3.2 Лайм-бореліоз**

Привернення уваги з боку лікарів до проблеми ЛБ та підвищення обізнаності серед населення щодо кліщових інфекцій призвело до покращення якості діагностики недуги в останнє десятиріччя. Офіційна реєстрація захворювання в Україні ведеться з 2000 р., хоча перші випадки були виявлені ще в 1990-1998 рр. Починаючи з 2000 р., рівень захворюваності на ЛБ в Україні збільшився у 35 разів. Щорічно (окрім 2004 р.) спостерігається позитивний абсолютний приріст захворюваності. Враховуючи середній розрахунковий рівень захворюваності за 10 років, встановлена виражена тенденція до зростання захворюваності ( $T_{\text{пр.сер.}} = +10,9$ ).

Нераціональне використання природних ресурсів без урахування екологічних вимог і відсутність інсектицидних та акарицидних обробок упродовж багатьох років створили сприятливі умови для існування переносників і резервуарів *Borrelia burgdorferi* на території Сумської області. Постійно виявляються нові ензоотичні території на ЛБ, у т.ч. антропургічні.

При аналізі захворюваності по регіонах області за 2004 – 2015 роки встановлено, що найвищі показники захворюваності реєструються в Краснопільському районі, де захворюваність на ЛБ реєструється кожного року, починаючи з 2006 року та за 10 років зростає у 12,2 рази – від 3,1 у 2004 році до 37,8 на 100 тис.нас. у 2015 році. Найвищі рівні захворюваності реєструвались у 2010 році - 16,5 на 100 тис.нас., у 2011 – 20,1, у 2013 – 23,4 та у 2015 – 37,8. Тобто, спостерігається виражена тенденція до зростання захворюваності на ЛБ в Краснопільському районі ( $T_{\text{пр.ср.}} = + 35,47$ ).

На другому місці за рівнем захворюваності в Сумській області – м. Суми, де випадки недуги реєструються з 2004 року та рівень захворюваності за 12 років збільшився у 22,4 рази – від 1,4 на 100 тис.нас. у 2004 році до 31,4 у 2015 році. Найвищі показники зафіксовані у 2011 та 2012 роках – 12,5 на 100 тис.нас., у 2013 – 16,2 та у 2015 – 31,4. Це вказує на виражену тенденцію до зростання захворюваності на ЛБ ( $T_{\text{пр.ср.}} = + 31,82$ ).

З 2006 року стабільно реєструється захворюваність серед мешканців м. Шостка. Найвищі показники зареєстровані у 2008 та 2009 році – 11,0 на 100 тис.нас, у 2011 – 18,8, але з 2012 року спостерігається тенденція до зниження захворюваності – так у 2012 році рівень захворюваності склав 15,5 на 100 тис.нас., то у 2013, 2014 – 2,5, у 2015 – 6,4, що свідчить про тенденцію до зниження захворюваності в м. Шостка. Жодного випадку ЛБ не зареєстровано в Білопільському та Конотопському районах, хоча, при дослідженні гомогенатів кліщів виявлено збудник та за даними епіданамнезу, встановлені випадки інфікування людей при перебуванні на території цих районів.

Виявлені випадки зараження при відвідуванні дачних ділянок та місць відпочинку на Баранівці (дачний кооператив « Енергетик»), у «Хімістечку», у

центральному парку ім. Кожедуба, в мікрорайоні Баси, садовому кооперативі «Цукровик», у мікрорайоні Біофаб-рики, у районі Олдишу.

Серед захворілих більшість склали мешканці м. Суми та Сумського району, хоча нерідко інфікування відбувалось в інших районах області або поза межами (Полтавська, Рівненська, Київська, Донецька області, Крим, Росія, Польща).

Більш ніж у третини хворих (35,3 %) кільцеподібна еритема розташовувалась на нижніх кінцівках у місці присмокування кліща. 12,7 % осіб не вказали на зняття кліща. Деякі пацієнти вказували на укуси невідомо комахи або вказували на те, що знімали кліщів з домашніх тварин.

За ступенем тяжкості хвороби основну частину склали хворі з середнім ступенем тяжкості, з легким ступенем було 3 (1,36 %) пацієнта, з тяжким – 2 (0,9 %). Переважна більшість пацієнтів мали еритемну форму ЛБ. На десиміоновану форму припало 21 (9,50 %) випадків, на персистуючу – 4 (1,81 %), безеритемну форму ЛБ – 3 (1,61 %) та 2 (0,9±0,64) випадки Лайм-артриту. За гендерною приналежністю частіше хворіли жінки еритемною формою ЛБ середнього ступеня тяжкості, ніж чоловіки еритемною формою ЛБ, середнього ступеня тяжкості. Серед інших клінічних форм статистично значущої різниці за гендерною ознакою не встановлено.

Переважає кількість хворих була віком 45-59 років – 97 (43,89 %), з них чоловіків - 26 (26,80 %), жінок – 71 (73,20 %). Хворих молодого віку було 88 (39,82 %), з них 49 (55,68 %) чоловіки, 39 (44,32 %) – жінки. Кількість осіб старше 60 років склала 36 (16,29 %) - 13 (36,11 %) чоловіків, 23 (63,89 %) жінок.

При зборі скарг та об'єктивному обстеженні хворих встановлено, що провідним синдромом у більшості пацієнтів був астеновегетативний, що проявлявся загальною слабкістю більш ніж у половини хворих, підвищеної втомлюваністю після звичайних фізичних та психоемоційних навантажень, зниженням пам'яті, безсонням.

Артралгічний синдром проявлявся болем у суглобах та м'язах та частіше реєструвалась у хворих на дисеміоновану форму, що може бути ознакою ураження опорно-рухового апарату при дисемінації патологічного процесу.

Диспептичний синдром виявлявся скаргами на гіркоту у роті та зустрічався з однаковою частотою в обох групах. Поодинокі були скарги на нудоту та послаблення стільця. При об'єктивному обстеженні гепатомегалія зареєстрована майже у половини хворих як у хворих з кільцеподібною еритемою так і хворих на дисеміновану форму і зустрічалась з однаковою частотою в обох групах. При УЗД збільшення селезінки спостерігалась у 12 хворих на еритемну форму (6,45 %) та у 1 хворого на дисеміновану форму (4,76 %).

При обстеженні осіб з групи ризику встановлено, що середній термін роботи обстежуваних осіб в сфері лісового господарства становить  $(10,74 \pm 1,44)$  року, при цьому мінімальний стаж роботи - 2 роки, а максимальний - 22. Протягом робочого часу працівники постійно перебувають на територіях лісових угідь.

Робота в сфері лісового господарства пов'язана з великим фізичним навантаженням і перебуванням на відкритому повітрі протягом року. Щорічно працівники підлягають медичному огляду, у тому числі лабораторному (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, РМП) і інструментальному обстеженню (ЕКГ, флюорографія, УЗД тощо). За результатами медичних оглядів вони не мають обтяженої супутньої патології, яка була б протипоказанням для роботи у лісництві. Тому по стану здоров'я їх можна віднести до практично здорових осіб.

Встановлено, що 46 (90,0 %) осіб відмітили неодноразове присмокування кліщів, у середньому 2-3 рази на рік. Кліщів робітники видаляли самостійно і за медичною допомогою не звертались. 8 (19,6 %) осіб відмічають місцеві реакції на укуси кліщів у вигляді гіперемії та свербіж. Один лісник вказав на висипання на шкірі, яке по опису нагадує кільцеподібну еритему, і тривало біля місяця. Ще один - на виникнення загальних симптомів інтоксикації після присмокування кліща у вигляді підвищення температури тіла до  $37-38^{\circ}\text{C}$  тривалістю протягом тижня у поєднанні з місцевою реакцією у вигляді почервоніння шкіри. Один працівник звернув увагу на повільне загоєння місця ушкодження після укусів.

На момент обстеження 9 (17,7 %) осіб пред'явили скарги на періодичний біль та дискомфорт у великих суглобах – ліктьових, колінних, кульшових. З них 2 (3,9 %) працівника скаржились на підвищену втомлюваність, періодичний головний біль,

запаморочення, ще 2 (3,9 %) - на періодичний дискомфорт і поколювання в ділянці серця.

При об'єктивному дослідженні змін з боку серцево-судинної, дихальної, нервової систем, суглобів не виявлено. У 19 (37,3 %) обстежених було встановлено збільшення розмірів печінки на  $(1,3 \pm 0,08)$  см.

При аналізі змін у периферичній крові було встановлено, що у кожного п'ятого обстеженого (21,6 %) спостерігалось підвищення рівня лімфоцитів, у 5 (9,8 %) - підвищення рівня лейкоцитів, у 2 (3,9 %) відмічалось підвищення ШОЕ.

При дослідженні сироваток крові методом імуноферментного аналізу позитивні титри антитіл виявлено в 36 (70,5 %) зразках сироваток крові -  $(65,39 \pm 10,72)$  U/ml, сумнівні – у 3 (6 %)  $(13,00 \pm 0,58)$  U/ml, негативні – у 12 (23,5 %)  $(5,54 \pm 1,05)$  U/ml.

У 7 (77,8 %) осіб з 9, які мали скарги з боку опорно-рухового апарату, були позитивні титри антитіл, які коливались у межах від 18 до 200 U/ml. При об'єктивному обстеженні будь-яких змін з боку опорно-рухового апарату не виявлено. У 4 (44,4 %) спостерігалось збільшення розмірів печінки.

Один працівник, який мав скарги з боку опорно-рухового апарату, слабкість, дискомфорт у ділянці серця мав негативні титри антитіл (0 U/ml). При об'єктивному обстеженні змін не виявлено. Тому можна припустити, що ці скарги пов'язані з іншою патологією.

Один обстежений, що вказував на присмоктування кліща, після чого в місті укусу з'явилося почервоніння, яке за описом нагадувало кільцеподібну еритему і трималося протягом місяця, мав позитивні титри антитіл (21U/ml) без наявності об'єктивних і суб'єктивних відхилень.

У лісника, який зазначив підвищення температури тіла до фебрильних цифр протягом тижня після присмоктування кліща, був підвищений рівень антитіл (79 U/ml) за відсутності об'єктивних змін.

У одного обстеженого зі скаргами на дискомфорт у великих суглобах, головний біль у поєднанні з підвищеною втомлюваністю концентрація антитіл у крові склала більше 200 U/ml. При об'єктивному обстеженні зареєстровано

збільшення розмірів печінки. З боку інших органів і систем змін не виявлено.

Таким чином, епідеміологічна ситуація щодо ЛБ у Сумській області залишається складною. Відсутність захворюваності в окремих регіонах, за наявності епідемічних осередків, потребує удосконалення моніторингу за найпоширенішою трансмісивною інфекцією. Наведені свідчать про існування прихованого епідемічного процесу з ЛБ на Сумщині, про що свідчить наявність позитивних титрів антитіл класу IgG до *B. Burgdorferi* у 70,5 % осіб з групи ризику. Наявність в обстежених скарг у поєднанні з позитивними титрами антитіл класу IgG до *B. burgdorferi* може бути ознакою хронічного латентного перебігу ЛБ та потребує подальшого поглибленого дослідження цих осіб з метою попередження ускладнень.

#### **4 КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ, УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ МЕДИЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Проведений ретроспективний аналіз форм звітно-облікової документації №502-1/о, 502-2/о, №2-ВІЛ/СНІД Сумського обласного центру профілактики і боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом за період 2001-2012 рр. Для вивчення поширеності, вікової, гендерної структури ВІЛ-інфікованих досліджувалися особи з груп високого ризику щодо інфікування вірусом (споживачі ін'єкційних наркотиків; особи, у яких виявлено хвороби, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ); особи, які мали численні незахищені сексуальні контакти (ЧНСК); особи, які повернулись або перебувають у місцях позбавлення волі) і контингенти, що характеризують загальну популяцію (донори крові; вагітні жінки та діти, народжені ними; особи, обстежені за клінічними показаннями).

Вивчення особливостей клінічних проявів ВІЛ-інфекції в умовах регіону проведене шляхом комплексного клініко-лабораторного обстеження 78 хворих на ВІЛ-інфекцію, які знаходилися на лікуванні у СОКІЛ за період з 2008 по 2012 рр. та ретроспективного аналізу 165 медичних карт стаціонарного хворого (форма первинної облікової документації №003/о), госпіталізованих з приводу ВІЛ-інфекції у ЛПЗ області за період з 2001 по 2012 рр. (загалом 147 чоловіків (60,5 %) і 96 жінок (39,5 %) віком  $(30,35 \pm 0,52)$  років). У 11 осіб (4,5 %) встановлена I клінічна стадія ВІЛ-інфекції, у 7 (2,9 %) – II, у 88 (36,2 %) – III, у 79 (32,5 %) – IV. ВІЛ-інфекція, безсимптомне носійство, діагностована у 18 хворих (7,4 %); ВІЛ-інфекція, персистуюча генералізована лімфаденопатія – у 23 (9,5 %); СНІД-асоційований комплекс – у 17 (7,0 %). Для вивчення впливу шляху передавання на перебіг захворювання пацієнти були розподілені на 3 групи: 84 СН із синдромом залежності, 83 СН, що не мали синдрому залежності на момент звернення за медичною допомогою, 76 осіб з ймовірним статевим шляхом передавання збудника.

Емпіричну базу дослідження соціально-поведінкового стану ВІЛ-інфікованих

склали за результатами соціологічного опитування за спеціально розробленою анкетною 78 ВІЛ-інфікованих, 22 ВІЛ-негативних осіб з групи високого щодо зараження вірусом ризику та 30 клініко-анамнестично здорових донорів крові.

Для оцінки ролі цитокінового статусу використовували кількісне визначення рівня ІЛ-4, ІЛ-10, TNF- $\alpha$  у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем "Вектор-Бест" (РФ) на базі клініко-діагностичної лабораторії СОКІЛ у 78 ВІЛ-інфікованих осіб, серед яких було 53 (67,8 %) чоловіків та 25 (32,2 %) жінок. Пацієнти були розподілені на групи залежно від рівня CD4+ Т-лімфоцитів. До I групи увійшли 35 осіб з рівнем Т-хелперів  $\geq 350$  клітин/мкл, до II - 43 хворих з рівнем Т-хелперів  $\leq 200$  клітин/мкл. Групу порівняння склали зіставні за статтю і віком 30 клініко-анамнестично здорових донорів крові.

Матеріалом для дослідження поліморфізму генів цитокінів ІЛ-4 (rs 2243250), ІЛ-10 (rs 1800872), TNF- $\alpha$  (rs 1800629) стали зразки ДНК, отримані з лейкоцитів периферичної крові 200 мешканців Північно-Східного регіону України за допомогою комерційного набору реагентів "Diatom <sup>TM</sup> Prep 200" ("Isogene", РФ). Дослідну Основну групу склали 78 ВІЛ-інфікованих (53 чоловіка і 25 жінок) віком ( $33,35 \pm 0,76$ ) років. Серед обстежених – 5 (6,4 %) хворих у I-й клінічній стадії, 3 (3,9 %) – у II-ій, 31 (39,7 %) – у III-ій, 39 (50,0 %) – у IV-й. Для оцінки можливості використання розподілу алельних варіантів генів цитокінів у якості прогностичних маркерів трансмісії збудника у дослідження було залучено 22 ВІЛ-негативні особи з групи високого ризику зараження (ГВРЗ), серед яких було 16 чоловіків та 6 жінок, віком ( $32,4 \pm 1,0$ ) років. Групу порівняння склали 100 здорових донорів крові, які за статтю та віком були зіставні з представниками дослідних груп. Молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму генів цитокінів проводився на базі лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету шляхом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів на термоциклері "GeneAmp PCR System 2700" ("Applied Biosystems", США), використовуючи структуру праймерів і параметри температурних циклів, які описані у літературі, з модифікаціями.

Отримані результати досліджень були опрацьовані методом варіаційної



статистики з використанням комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2007 і Statistica 6. Обчислювали середні значення ( $M$  для абсолютних та відносних величин), середні помилки середньої арифметичної ( $m$  для абсолютних та відносних величин), враховували відсоток відхилення від відповідних у групах порівняння. Порівняльний епідеміологічний аналіз проводили визначаючи достовірність різниці показників за довірчим коефіцієнтом  $t$ . Статистична значимість відмінностей для кількісних ознак оцінювалась з використанням  $t$ -критерію Стюдента, для якісних –  $\chi^2$  критерію Пірсона. Для оцінки відмінностей параметрів імунного статусу у осіб з різними варіантами генотипів генів цитокінів використовували непараметричний  $U$ -критерій Манна-Уїтні. Обробка результатів генетичних досліджень здійснювалась з використанням критерію відношення шансів OR. Розбіжності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Для оцінки міри зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнту кореляції ( $r$ ). Для з метою використання імуногенетичних маркерів у якості прогностичних критеріїв у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією був застосований альтернативний послідовний аналіз Вальда.

При проведенні епідеміологічного аналізу ВІЛ-інфекції у різних груп населення поруч з визначенням традиційних екстенсивних показників частки випадків серед їх загальної кількості, вперше запропоновано використання у епідеміологічному нагляді показник поширення захворювання серед досліджуваних контингентів з розрахунку на 100 000 населення.

За 2001-2012 рр. у Сумській області було обстежено 10653 СІН, 20879 пацієнтів з ЗПСШ, 23504 особи з ЧНСК, 2535 осіб, що перебувають в місцях позбавлення волі, 273635 вагітних, 53261 обстежених за клінічними показаннями, 178443 зразки донорської крові. Відсоток населення регіону, яке пройшло тестування на наявність АТ до ВІЛ1/2 за вищевказаними кодами, коливався у межах 3,58-4,2 % та був достовірно нижчим, ніж середньонаціональні значення. Загальна кількість осіб з вперше виявленими АТ до ВІЛ1/2 за роки дослідження склала 1608.

У регіоні зафіксована тенденція до зниження кількості серопозитивних осіб серед СІН, що свідчить про зменшення значення парентерального шляху

передавання при введенні ін'єкційних наркотичних речовин у розповсюдженні інфекції. Після 2001 р. відбувається зниження питомої ваги СІН у загальній структурі досліджених груп. Якщо у 2001 р. було зареєстровано максимальну кількість СІН з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, то у 2011 р. їх частка у 5,6 разу менша ( $p < 0,001$ ). Це також може бути обумовлено зменшенням об'єму тестувань з 83,71 на 100 000 населення у 2001 р. до 69,09 у 2011 р., оскільки кількість проведених досліджень значною мірою визначає і кількість виявлених інфікованих осіб.

Кількість обстежених осіб з ЗПСШ у Сумській області за 2003-2010 рр. перевищила загальноукраїнські значення, проте показники інфікування ВІЛ у групі були нижчими за середні в країні. В останні роки ситуацію щодо поширення інфекції серед цієї групи можна охарактеризувати як відносно стабільну: так за період з 2005 по 2011 рр. питома вага серопозитивних осіб з ЗПСШ коливалася в межах 0,79-5,63 %. У 2012 р. відсоток осіб цієї групи у загальній структурі зріс у 4,5 разу в порівнянні з попереднім роком, проте не досяг достовірної різниці ( $p > 0,05$ ).

В області зафіксовано високий обсяг проведення скринінгових досліджень серед осіб з ЧНСК. Незважаючи на це, показники інфікування ВІЛ серед даного контингенту були нижчими за середньоукраїнські. Питома вага осіб з АТ до ВІЛ1/2 у загальному інфікуванні за роки дослідження змінювалася в межах 2,24-10,88 %.

Серед осіб з місць позбавлення волі відмічається зростання показника кількості вперше виявлених ВІЛ-інфікованих при недостатньому охопленні цієї групи скринінговими дослідженнями. Відсоток інфікування ВІЛ в'язнів регіону за окремі роки достовірно перевищив середні значення в Україні. Питома вага осіб з місць позбавлення волі у загальному інфікуванні ВІЛ у 2004 р. зросла у 2,3 разу в порівнянні з 2001 р. ( $p < 0,01$ ), проте протягом наступних років знизилася у 2,1 разу до значення 14,89 % у 2012 р. ( $p < 0,05$ ).

Протягом періоду спостереження у групі донорів крові показники інфікування ВІЛ були нижчими за середньонаціональні. Проте частка осіб цієї групи серед загального дослідженого контингенту зростала від мінімального 0,88 %, зафіксованого у 2003 р., до максимального 4,93 % у 2010 р..

Кількість серопозитивних вагітних у регіоні була нижчою за загальнодержавну, проте у групі встановлена чітка тенденція до зростання кількості жінок з АТ до ВІЛ1/2. Питома вага ВІЛ-інфікованих вагітних жінок, починаючи з 2006 р., зростала з кожним роком, досягнувши максимального значення 26,98 % у 2011 р. ( $p < 0,05$ ), що вказує на погіршення епідеміологічних умов щодо поширення ВІЛ серед сексуальноактивної частини населення та активацію статевого шляху передавання інфекції.

Все більш актуальною проблемою є збільшення кількості дітей, що народжені ВІЛ-інфікованими матерями. За роки спостереження показник кількості дітей з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції мав тенденцію до збільшення, що можна пояснити зростанням загальної кількості вагітних жінок з АТ до ВІЛ1/2. Показник нових випадків СНІД серед дітей у Сумській області протягом останніх років знаходився на рівні середніх в Україні.

В області відмічається все більша кількість ВІЛ-інфікованих серед осіб, виявлених через наявність клінічних ознак хвороби. Поряд зі збільшенням об'єму скринінгових досліджень, зростав показник кількості осіб з вперше виявленими АТ до ВІЛ1/2. На залучення в епідемічний процес представників групи вказує той факт, що питома вага ВІЛ-інфікованих з 2003 р. зросла у 7 разів до найбільшого за період спостереження значення 30,95 % у 2011 р. ( $p < 0,001$ ).

За роки спостереження питома вага різних груп населення у загальному інфікуванні змінюється, проте саме СІН визначають характер епідемії у регіоні, склавши 32,34 % осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції.

При аналізі кореляційних зв'язків між відсотком осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції та кількістю проведених тестувань на 100 000 населення регіону встановлено наявність сильних та середньої сили прямих зв'язків (СІН ( $r=0,63$ ,  $p < 0,05$ ), особи обстежені за клінічними показаннями ( $r=0,87$ ,  $p < 0,01$ ), ув'язнені ( $r=0,79$ ,  $p < 0,01$ ), вагітні жінки ( $r=0,71$ ,  $p < 0,05$ ) та пацієнти з венеричними захворюваннями ( $r=0,65$ ,  $p < 0,05$ )), що підтверджує доцільність збільшення обсягу проведення досліджень на наявність АТ до ВІЛ1/2 серед зазначених груп.

При вивченні вікової структури встановлено, що серед вперше виявлених ВІЛ-

інфікованих досліджуваних груп домінував віковий діапазон 18-29 років (вагітні – 71,22 %, особи з ЗПСШ – 64,81 %, СІН – 60,00 %, в'язні – 58,09 %, донори крові – 58,00 %, особи з ЧНСК – 55,56 %, обстежені за клінічними показаннями – 51,80 %). Кількість осіб з АТ до ВІЛ1/2 віком від 18 до 40 років у регіоні склала 89,86 %, що перевищує середні статистичні значення в Україні ( $p < 0,001$ ).

Чоловіки домінували серед ВІЛ-інфікованих більшості досліджених груп (в'язні – 89,44 %, СІН – 86,54 %, донори крові – 88,00 %, обстежені за клінічними показаннями – 65,57 %). Серед контингентів з ймовірним статевим шляхом зараженням ВІЛ (особи з ЗПСШ та ЧНСК) спостерігається зміна у співвідношенні числа інфікованих за статевою ознакою у порівнянні з іншими групами, коли гендерний розподіл достовірно не відрізнявся. У регіоні відсоток осіб чоловічої статі серед загальної кількості ВІЛ-інфікованих склав 64,99 %.

**Особливості клінічних проявів та соціо-поведінкового стану ВІЛ-інфікованих.** На теренах регіону протягом 2001-2005 рр. щорічно надання стаціонарної медичної допомоги потребували від 7 до 10 осіб, починаючи з 2006 р. кількість ВІЛ-інфікованих пацієнтів зростає, досягаючи свого максимуму у 2010 р. У 2012 р. показник достовірно перевищив мінімальний, зафіксований у 2003 р., у 4,8 рази ( $p < 0,05$ ). Середній термін перебування пацієнтів у стаціонарі склав ( $9 \pm 0,92$ ) дні.

У хворих на ВІЛ-інфекцію здебільшого виявлялися клінічні варіанти з ураженням нервової системи (54,73 %), у структурі яких найчастіше спостерігалися енцефалопатія (35,71 %), полінейропатія (25,00 %); серед тяжких уражень – туберкульозні менінгіти (16,07 %), менінгоенцефаліти (14,28 %), енцефаліти (7,14 %).

Серед причини звернення за медичною допомогою при захворюваннях органів дихання переважав спектр ураження легень бактеріальної етіології: бактеріальна пневмонія (8,64 %) і туберкульоз (9,47 %). При туберкульозі легень домінували інфільтративні форми з деструкцією (39,13 %). Проте у структурі захворюваності на сухоти, позалегенові форми, коли уражались лімфатична (35,71 %) і нервова система (23,21 %), переважали над легеновими.

Ураження шкіри і слизових проявлялися орофарингеальним кандидозом у

65,84 % пацієнтів. Відмічалися прояви герпетичної інфекції (13,58 %), оніхомікозу (8,64 %), піодермії (7,82 %), лейкоплакії язика (3,29 %).

У 70,37 % пацієнтів діагностовано ко-інфекцію ВІЛ і парентеральних вірусних гепатитів, у структурі яких домінували виявлення маркерів вірусного гепатиту С (71, 76 %), та В і С (19,41 %).

Проведений аналіз особливостей перебігу ВІЛ-інфекції у залежності від шляху інфікування вірусом. Так, при госпіталізації загальний стан більшості ВІЛ-інфікованих всіх досліджуваних груп розцінювався як середнього ступеня тяжкості (СІН із синдромом залежності – 73,81 %; СІН, що не мали синдрому залежності на момент звернення за медичною допомогою – 86,75 %; особи з ймовірним статевим шляхом передавання збудника – 63,16 %). Тяжкий стан у групі активних СІН реєструвався частіше у 2,4 разу у порівнянні з наркозалежними у минулому ( $p < 0,05$ ); вкрай тяжкий – у групі з ймовірним статевим шляхом передавання збудника у 6,3, і 6,2 разу частіше у порівнянні з особами з парентеральним шляхом передавання ( $p < 0,001$ ).

**Таблиця 4.1 - ВІЛ-асоційована патологія у обстежених пацієнтів (M±m)**

| Показник                                 | СІН з синдромом залежності (n=84) | СІН без синдрому залежності (n=83) | Ймовірний статевий шлях інфікування (n=76) |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|--|
| Тяжкі ураження ЦНС, абс. / %             | 3 / (3,57±2,04)                   | 6 / (7,23±2,86)                    | 13 / (17,11±4,35) *                        |
| Туберкульоз, абс. / %                    | 8 / (9,52±3,22) **                | 18 / (21,69±4,55) *                | 18 / (23,68±4,91) *                        |
| Бактеріальна пневмонія, абс. / %         | 10 / (11,90±3,55)                 | 7 / (8,43±3,07)                    | 4 / (5,26±2,58)                            |
| Кандидозна інфекція, абс. / %            | 52 / (61,90±5,33)                 | 61 / (73,44±4,87)                  | 47 / (61,84±5,61)                          |
| Герпесвірусні інфекції, абс. / %         | 12 / (14,29±3,84)                 | 15 / (18,07±4,25)                  | 11 / (14,47±)                              |
| ВІЛ-обумовлена кахексія, абс. / %        | 3 / (3,57±2,04)                   | 4 / (4,82±2,37)                    | 9 / (11,84±3,73)                           |
| Токсоплазмоз, абс. / %                   | 7 / (8,33±3,03)                   | 6 / (7,23±2,86)                    | 17 / (22,37±4,81) *, **                    |
| Парентеральні вірусні гепатити, абс. / % | 66 / (78,57±4,50)                 | 71 / (85,54±3,88)                  | 33 / (43,42±5,72) *, **                    |

*Примітка.* \* – достовірність різниці показника щодо СІН з синдромом

залежності,  $p < 0,05-0,001$ ; \*\* – достовірність різниці показника щодо СІН без синдрому залежності,  $p < 0,05-0,001$ ; (р розраховувалось з використанням критерію  $\chi^2$ ).

Серед осіб з обтяженим парентеральним анамнезом частіше у 1,8-2 рази зустрічалися ураження печінки вірусної етіології, ніж у інфікованих статевим шляхом ( $p < 0,001$ ). У групі осіб з ймовірним статевим шляхом передавання, органічні ураженнями ЦНС, сухоти і захворювання паразитарної етіології діагностовано частіше ніж серед представників інших дослідних груп ( $p < 0,05-0,001$ ) (табл. 4.1).

З метою дослідження соціальних і поведінкових особливостей проведено очне, однократне, суцільне, індивідуальне анкетування 130 мешканців Сумської області. При соціологічному опитуванні встановлено, що серед ВІЛ-інфікованих переважали матеріально малозабезпечені верстви населення з освітою не вище за середню (89,74 %), які не мають постійного місця роботи або не працюють (71,79 %) і не мають постійного партнера (65,38 %) (показники були вищими за групу донорів крові у 1,8, 1,7 і 2,8 разу відповідно,  $p < 0,01-0,001$ ). Переважна більшість ЛЖВ мали у минулому досвід парентерального введення психоактивних речовин (62,80 %) і чисельні незахищені статеві контакти (84,62 %), у тому числі з іноземцями і наркозалежними особами, ЗПСШ (29,49 %), були засуджені (35,90 %), що перевищило показники групи порівняння у 62,8, 1,6, 29,5 і 35,9 разу відповідно ( $p < 0,01-0,001$ ).

**Імуногенетичні зміни у ВІЛ-інфікованих осіб.** При дослідженні вмісту ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ВІЛ-інфекцію встановлено його підвищення, порівняно зі здоровими особами. Показник у ВІЛ-інфікованих групи I і II перевищив середній рівень групи порівняння у 2,4 та 11,9 разу відповідно ( $p < 0,001$ ). У той же час сироваткова концентрація ІЛ-10 серед представників когорти хворих з рівнем імунокомпетентних клітин  $\geq 350$  в 1 мкл була достовірно меншою у 5 разів за відповідне значення групи осіб з вираженим імунодефіцитом ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.2).

**Таблиця 4.2 - Показники сироваткових рівнів ІЛ-4, ІЛ-10 та TNF- $\alpha$  у ВІЛ-інфікованих досліджуваних груп (M $\pm$ m)**

| Показник              | Група порівняння<br>(n=30) | Група I<br>(n=35) | Група II<br>(n=43)    |
|-----------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------|
| ІЛ-4, пг/мл           | 0,81 $\pm$ 0,18            | 0,54 $\pm$ 0,09   | 0,68 $\pm$ 0,08       |
| ІЛ-10, пг/мл          | 1,68 $\pm$ 0,32            | 3,99 $\pm$ 0,99*  | 20,08 $\pm$ 4,44*, ** |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл | 0,51 $\pm$ 0,32            | 0,77 $\pm$ 0,08*  | 2,34 $\pm$ 0,69*, **  |

*Примітка.* \* – достовірна різниця показника щодо осіб групи порівняння,  $p < 0,05-0,001$ ; \*\* – достовірна різниця показника щодо групи I,  $p < 0,05-0,001$  (р розраховувалось з використанням t-критерію Стьюдента).

За результатами дослідження також зафіксоване значне підвищення вмісту TNF- $\alpha$  у сироватці хворих на ВІЛ-інфекцію з рівнем CD4+ Т-лімфоцитів  $\leq 200$  клітин/мкл. Як бачимо з табл. 2, в осіб групи II середнє значення сироваткового рівня цитокіну достовірно перевищує значення групи I та групи порівняння у 3 та 4,6 разу відповідно ( $p < 0,05$ ). Також встановлено, що середній показник концентрації TNF- $\alpha$  серед хворих з кількістю Т-хелперів  $\geq 350$  клітин/мкл вищий у 1,5 разу у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ).

Сироваткові рівні ІЛ-4 серед пацієнтів з ВІЛ були нижчі за групу порівняння, проте достовірно значущої різниці показника концентрації серед обстежених контингентів зафіксувати не вдалося.

При дослідженні кореляційних зв'язків у групах пацієнтів з ВІЛ-інфекцією виявлений зворотний зв'язок різної сили між рівнями ІЛ-10 і TNF- $\alpha$  та кількістю CD4-клітин, індексом співвідношення CD4+/CD8+ лімфоцитів. В осіб зі значно вираженим імунодефіцитом залежність рівня імунокомпетентних клітин і сироваткової концентрації цитокінів більш значна. Так, у групі з рівнем Т-хелперів  $\geq 350$  клітин/мкл, кореляційний зв'язок був зворотній слабкий (ІЛ-10:  $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ; TNF- $\alpha$ :  $r = -0,18$ ,  $p < 0,05$ ), серед осіб з рівнем CD4-лімфоцитів  $\leq 200$  клітин/мкл зафіксовано зворотній зв'язок середньої сили (ІЛ-10:  $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ; TNF- $\alpha$ :  $r = -0,42$ ,  $p < 0,05$ ).

Отримані дані, які свідчать на користь активного залучення ІЛ-10 і TNF- $\alpha$  у імунопатогенез ВІЛ-інфекції, спонукали в подальшому розділити хворих залежно від сироваткових рівнів вищезазначених цитокінів на дві групи: до А групи увійшли

26 осіб з рівнем ІЛ-10 <10,0 пг/мл, TNF- $\alpha$  <1,0 пг/мл, до В – 33 хворих з рівнем ІЛ-10 та TNF- $\alpha$  вищими за відповідні А групи.

При співставленні клінічних стадій ВІЛ-інфекції представників досліджуваних груп встановлено, що у групі В пацієнти з термінальною стадією захворювання склали 78,79 %, що перевищило аналогічний показник серед осіб групи А у 6,9 разу ( $p < 0,001$ ). При проведенні аналізу спектру опортуністичних інфекцій встановлено, що сухоти легневих та позалегневих локалізацій діагностувалися лише у когорті хворих В групи ( $p < 0,01$ ). Паразитарні інвазії, як причина звернення за медичною допомогою, також домінували серед осіб групи В. Так, токсоплазмоз реєструвався серед цих пацієнтів у 3,9 разу частіше ( $p < 0,05$ ). Захворювання грибкової та вірусної природи на тлі ВІЛ-інфекції зустрічалися з однаковою частотою серед осіб досліджуваних груп, проте у хворих з високими рівнями ІЛ-10 та TNF- $\alpha$  зазвичай перебігали з генералізацією процесу та важкими органічними ураженнями.

У межах проведеного дослідження вперше на українській популяції вивчені класичні промотерні поліморфізми генів ІЛ-4, ІЛ-10, TNF- $\alpha$ . При аналізі поліморфізму (-590С/Т) гену ІЛ-4 визначено, що домінуючим варіантом серед усіх досліджуваних груп були гомозиготи за основним алелем, які виявлені у 62,82 % осіб з ВІЛ, 59,09 % донорів крові та 60,00 % ВІЛ-негативних представників з ГВРЗ. У ВІЛ-інфікованих українців визначено відносно збільшення носійства мінорного генотипу (8,97 % у порівнянні з 2,00 % у донорів крові і 0 % у ГВРЗ), що дає можливість припустити тенденцію до асоціації -590Т алелю з захворюванням (OR=4,48). Серед пацієнтів не вдалося встановити залежності переважання певного генотипу від статі.

Домінуючим варіантом серед популяції українців були гомозиготи за основним алелем поліморфного локусу гену ІЛ-10 (ВІЛ-інфіковані – 53,85 %, донори крові – 64,00 %, ГВРЗ – 77,27 %). Серед осіб з ВІЛ спостерігається підвищення питомої ваги алелю -592А гену ІЛ-10 (10,26 % у порівнянні з 3,00 % у донорів крові і 0 % у ГВРЗ), що свідчить про підвищену схильність носіїв цього варіанту до інфікування (OR=2,14-3,42). Виявлено статеві відмінності у розподілу носійства алелей гену ІЛ-10 (-592С/А): мінорний А/А генотип асоційований з



інфікуванням у чоловіків (OR=1,21).

Для поліморфного локусу (-308G/A) гену TNF- $\alpha$  встановлене домінування гомозиготного за основним алелем варіанту (ВІЛ-інфіковані – 62,82 %, донори крові – 74,00 %, ГВРЗ – 77,27 %). Гетерозиготний варіант G/A зустрічався частіше (37,18 %) у 1,5 і 2,1 разу у порівнянні зі здоровими особами і ГВРЗ відповідно, що вказує на зв'язок генотипу з захворюванням (OR=1,49-2,05). Статистично значима асоціація ВІЛ-інфекції з гендерною ознакою у носіїв різних алелей TNF- $\alpha$  (-308G/A) в українській популяції відсутня.

Доведений взаємозв'язок окремих генотипів з рівнем відповідного цитокіну у сироватці крові. Носії гетерозиготних варіантів C/A і G/A генів IL-10 і TNF- $\alpha$  мають нижчі концентрації інтерлейкінів як в нормі (у 3,6 і 1,3 разу відповідно,  $p < 0,05-0,001$ ) так і при ВІЛ-інфекції (у 1,5 і 1,3 разу відповідно,  $p < 0,05$ ). Тоді як у ВІЛ-інфікованих, так і у практично здорових осіб носіїв різних генотипів гену IL-4 не вдалося виявити статистично значимих зрушень сироваткових рівнів цитокіну.

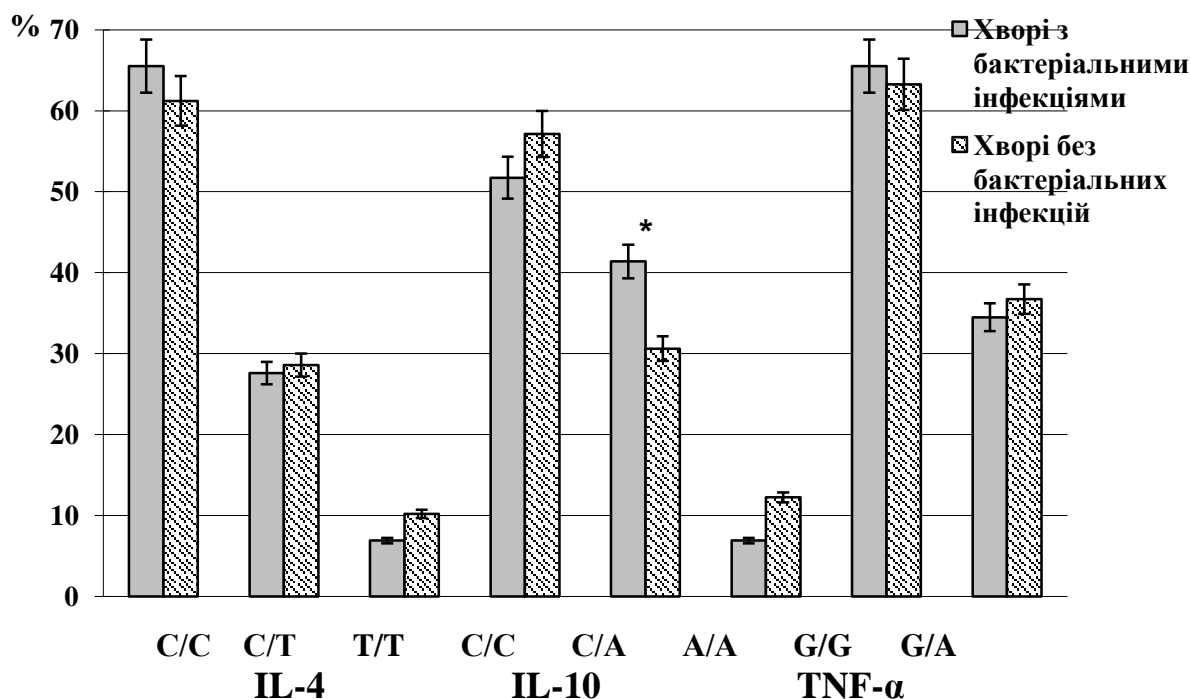


Рисунок 4.1 - Розподіл генотипів поліморфізмів генів цитокінів у ВІЛ-інфікованих у залежності від інфікування бактеріальними агентами

*Примітка.* \* – достовірність різниці показника щодо відповідного генотипу ВІЛ-інфікованих без бактеріальних інфекцій,  $p < 0,05$  ( $p$  розраховувалось з використанням критерію  $\chi^2$  і критерію Фішера).

При вивченні асоціації поліморфних варіантів генів з особливостями перебігу ВІЛ-інфекції встановлено, що носіїв гетерозиготного С/А варіанту гену ІЛ-10 з клінічними проявами бактеріальних захворювань було у 1,4 разу більше, ніж серед ВІЛ-інфікованих осіб, які не мали відповідної патології (OR=0,74,  $p<0,05$ ) (рис. 4.1).

Серед пацієнтів з клінічною картиною мікозів гетерозиготи С/Т ІЛ-4 зустрічалися у 2,3 разу частіше у порівнянні з особами без вказаної патології (OR=0,44,  $p<0,05$ ). Привертає увагу протекторна асоціація мінорного варіанту гену ІЛ-10. Так, хворих, інфікованих грибковими агентами, які мають А/А генотип, достовірно менше у 3,3 разу (OR=3,98).

При порівнянні розподілу генотипів між хворими з вірусними інфекціями встановлена наявність достовірної асоціації патології з гомозиготним варіантом С/С ІЛ-10 (OR=0,65) і гетерозиготним G/G TNF- $\alpha$  (OR=0,53); тенденція до асоціації С/С ІЛ-4 (OR=0,87) ( $p>0,05$ ) (рис. 4.2).

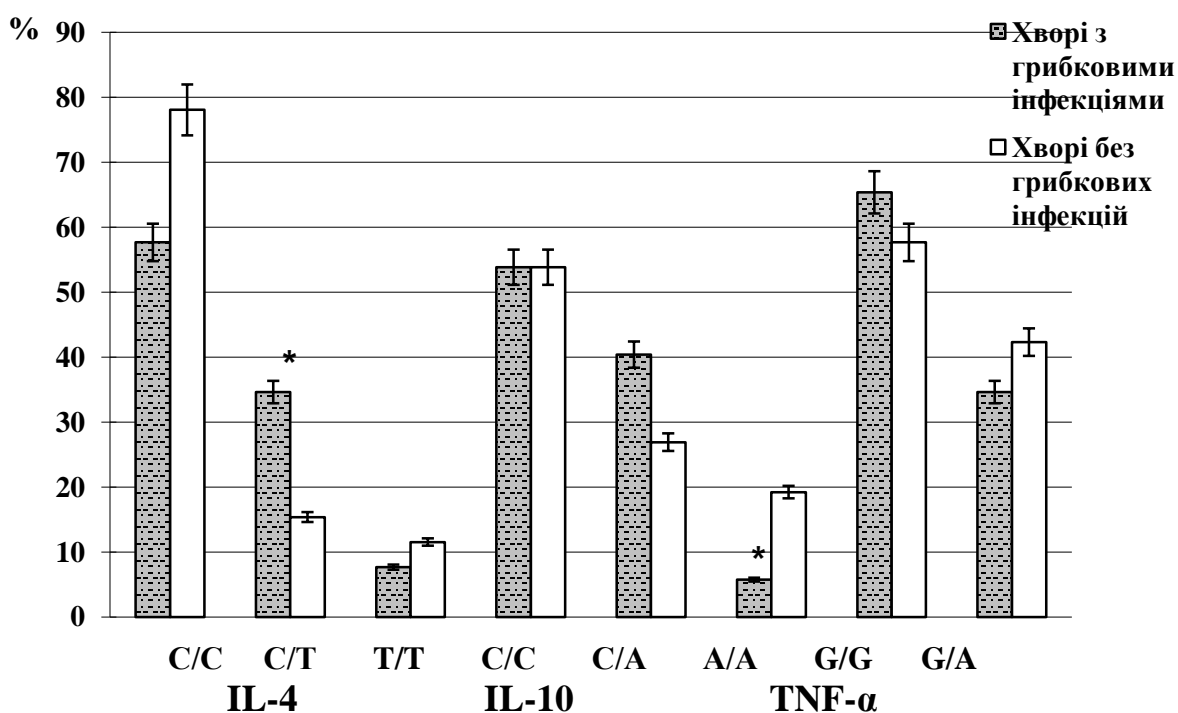


Рисунок 4.2 - Розподіл генотипів поліморфізмів генів цитокінів у ВІЛ-інфікованих у залежності від інфікування грибковими агентами

*Примітка.* \* – достовірність різниці показника щодо відповідного генотипу ВІЛ-інфікованих без грибкових інфекцій,  $p<0,05$  (р розраховувалось з використанням критерію  $\chi^2$  і критерію Фішера).

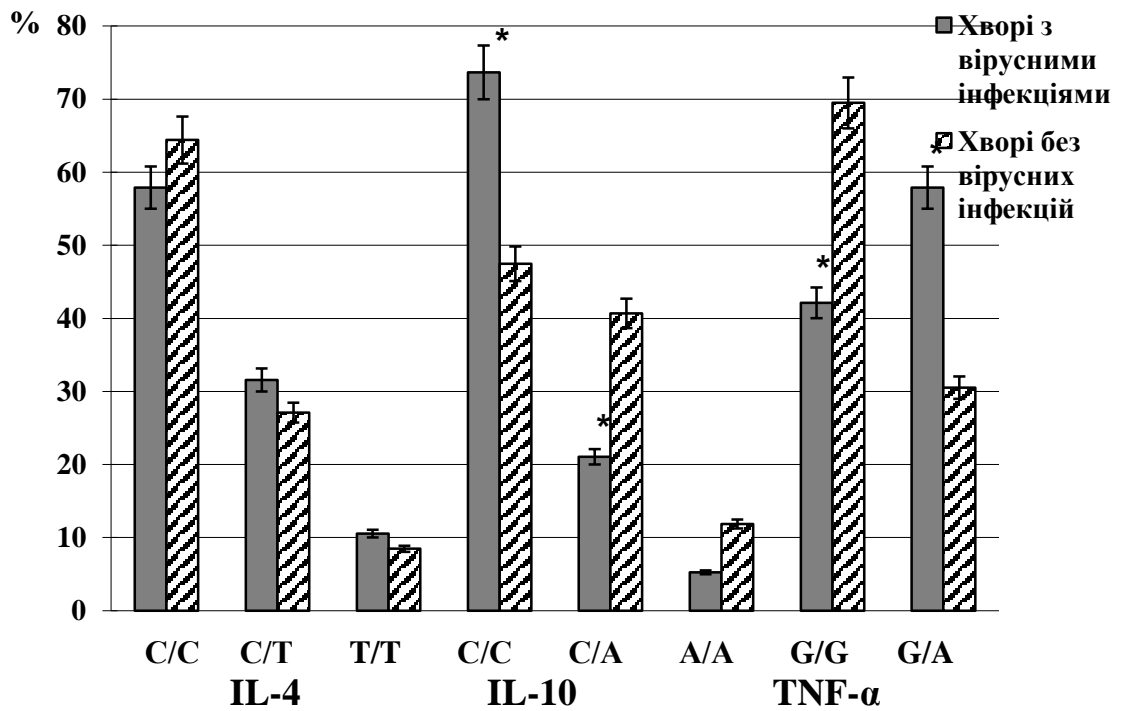


Рисунок 4.3 - Розподіл генотипів поліморфізмів генів цитокінів у ВІЛ-інфікованих у залежності від інфікування вірусними агентами

*Примітка.* \* – достовірність різниці показника щодо відповідного генотипу ВІЛ-інфікованих без вірусних інфекцій,  $p < 0,05$  (р розраховувалось з використанням критерію  $\chi^2$  і критерію Фішера).

Гомозигот за основним алелем гену TNF- $\alpha$ , які не мали проявів вірусних інфекцій, було у 1,7 разу менше (OR=1,83,  $p < 0,05$ ) (рис. 4.3). Це свідчить про позитивний вплив генного варіанту щодо розвитку захворювань вірусної етіології на тлі інфікування ВІЛ. Подібну ситуацію прослідковуємо щодо протекторного впливу C/A варіанту IL-10, коли значення показника досягає репрезентативного рівня (OR=1,93,  $p < 0,05$ ).

Доведене протекторне значення гомозиготного G/G варіанту гену TNF- $\alpha$  щодо інфікування паразитарними агентами (рис. 4.4). Так, у носіїв вказаного генотипу інвазії реєструються рідше у 1,6 разу (OR=1,79,  $p < 0,05$ ).

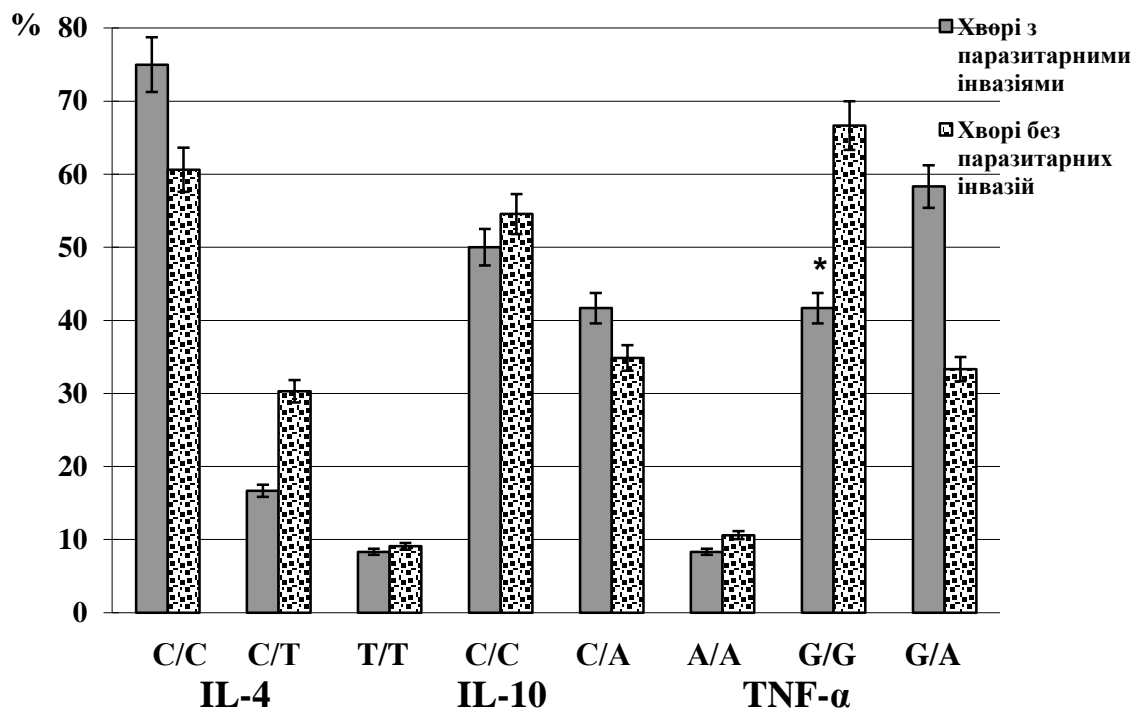


Рисунок 4.4 - Розподіл генотипів поліморфізмів генів цитокінів у ВІЛ-інфікованих у залежності від інфікування паразитарними агентами

*Примітка.* \* – достовірність різниці показника щодо відповідного генотипу ВІЛ-інфікованих без паразитарних інвазій,  $p < 0,05$  (р розраховувалось з використанням критерію  $\chi^2$  і критерію Фішера).

Отримані у ході роботи дані змін імуногенетичних показників у ВІЛ-інфікованих осіб стали підґрунтям для створення комп'ютеризованої математичної моделі системи підтримки прийняття рішення (СППР), яка була пристосована для оцінки ступеню ризику розвитку ВІЛ-асоційованої патології залежно від сукупності імуногенетичних параметрів (носійство поліморфних локусів гену IL-10, TNF- $\alpha$ ; рівні відповідних цитокінів у сироватці крові; абсолютна кількість CD4+ Т-лімфоцитів). Алгоритм функціонування запропонованої СППР ґрунтується на початкових значеннях показників, які вводяться лікарем, і перетині класів розпізнавання, що характеризують функціональний стан процесу недуги.

У режимі екзамену було встановлено, що представлена математична модель може бути запропонована для використання у клінічній практиці при визначенні ризику розвитку опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих осіб та спроможна підвищити ефективність прогнозування небажаних наслідків з урахуванням імуногенетичних особливостей індивідууму.

## 5 КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Під спостереження знаходилося 122 хворих на інфекційний мононуклеоз, що перебували на лікуванні в 2012-2014 рр. у Сумській обласній інфекційній лікарні ім. З.Й. Красовицького.

У розподілі за статевою ознакою: жінок – 66 ( 54,1% ), чоловіків – 56 (45,9%).

Середній вік хворих склав  $(23,94 \pm 1,08)$  роки (від 18 до 79 років). Переважали студенти (59%). Аналізуючи вікову структуру пацієнтів, встановлено, що у віці від 18 до 39 років було госпіталізовано 85 хворих (69,7%), від 40 до 60 років – 33 хворих (27%), старше 60 років – 4 хворих (3,3%).

Серед госпіталізованих хворих переважало міське населення - 75,4% (92 особи), тоді як населення сільської місцевості зайняло лише 24,6% (30 осіб).

У переважної більшості хворих на ІМ мала місце вказівка на контакт з подібним інфекційним хворим – у 103 із 122 хворих, що у процентному співвідношенні становить 84,4%, тоді як щодо останніх 19 хворих (15,6% у процентному співвідношенні відповідно, що в порівнянні з попередніми даними менше більш, ніж у 5 разів) таких даних не було.

Найчастіше у хворих на ІМ хвороба мала середньотяжкий перебіг – у 90 хворих (73,8%), у 30 хворих (24,6%) спостерігався легкий і лише у 2 хворих (1,6%) тяжкий перебіг.

Озноб відмічався у 13 хворих (11 %), пітливість - у 23 хворих (19%), біль у м'язах - у 23 хворих (19%), біль у суглобах - у 33 хворих (27 %). Досить часто спостерігалися загальна слабкість у 93 хворих (76%), головний біль у 57 хворих (47%), зниження апетиту у 45 хворих (37%). У 73 хворих (60%) з перших днів хвороби скаржилися на біль у горлі, у 32 хворих (26%) - на закладеність носа, у 76 хворих (62,3%) була виявлена тяжкість у правому підребер'ї (табл.5.1).

**Таблиця 5.1 – Частота виявлення основних скарг у хворих на ІМ**

| <b>Основні скарги хворих</b>         | <b>Частота виявлення, абсолютна кількість</b> | <b>Частота виявлення, %</b> |
|--------------------------------------|---|-----------------------------|
| <b>озноб</b>                         | <b>13</b>                                     | <b>11</b>                   |
| <b>пітливість</b>                    | <b>23</b>                                     | <b>19</b>                   |
| <b>біль у м'язах</b>                 | <b>23</b>                                     | <b>19</b>                   |
| <b>біль у суглобах</b>               | <b>33</b>                                     | <b>27</b>                   |
| <b>загальна слабкість</b>            | <b>93</b>                                     | <b>76</b>                   |
| <b>головний біль</b>                 | <b>57</b>                                     | <b>47</b>                   |
| <b>зниження апетиту</b>              | <b>45</b>                                     | <b>37</b>                   |
| <b>біль у горлі</b>                  | <b>73</b>                                     | <b>60</b>                   |
| <b>закладеність носа</b>             | <b>32</b>                                     | <b>26</b>                   |
| <b>тяжкість у правому підребер'ї</b> | <b>76</b>                                     | <b>62,3</b>                 |

Проаналізувавши дані, представлені в таблиці, можна зробити висновок, що основними скаргами хворих на ІМ є інтоксикація (озноб, пітливість, міальгії, артралгії, загальна слабкість, головний біль, зниження апетиту), біль у горлі при ковтанні, закладеність носа, тяжкість у правому підребер'ї.

Найбільш постійним проявом хвороби була гарячка (спостерігалася у 113 хворих, що у процентному співвідношенні становить 93 %). Температура тіла підвищувалася від субфебрильної до піретичної, за характером частіше була постійною (80 хворих, 65,6%), ремітуючою (31 хворий, 25,4%) або гектичною (2 хворих, 1,6%). Нормальною температура залишалася у 9 із 122 хворих, що у процентному співвідношенні становить лише 7 %.

У 41 хворого (34%) тривалість гарячки становила до 1 тижня, у 49 хворих (40 %) - до 2 тижнів, в інших 23 хворих (19%) - більше 3 тижнів.

Видимі зміни на мигдаликах спостерігалися у 115 хворих (94,3%) і з'являлися з 3-6-го дня. У 93 хворих (76%) відмічалася гіперемія та «зернистість» задньої стінки глотки. Одним із провідних синдромів при інфекційному мононуклеозі була генералізована лімфаденопатія. Вона виявлялася у 89 хворих (72,5%). Частіше збільшувалися задньо-, передньошийні та кутощелепні лімфатичні вузли. Розмір їх становив 2-5 см, вони були помірної щільності, рухливі, не спаяні з підлеглими

тканинами, злегка болючі. У 29 хворих (24%) залишкові явища лімфаденопатії зберігалися після місячного перебування в стаціонарі. У 74 хворих (60,7%) було виявлено гепатолієнальний синдром, який часто також зберігався більше 1 місяця. Збільшення печінки та селезінки було помірним (2-4 см). У 7 хворих, в яких селезінка виступала з-під краю реберної дуги на 3-4 см, виникла потреба в консультації гематолога. У 82 хворих (67,2%) було виявлено обкладеність язика. У 69 хворих (56,6%) спостерігалася тяжкість у правому підребер'ї. У 6 пацієнтів (4,9%) була виявлена помірна жовтяниця склер і шкірних покривів. Усі вони були направлені до стаціонару з попереднім діагнозом гострого вірусного гепатиту. Жовтяниця була слабо або помірно вираженою і нетривалою (5-8 днів). Маркери вірусних гепатитів А, В, С у цих хворих виявлені не були. У 20 хворих (16%) спостерігалася висипка: розеоольозна, плямисто-папульозна, у 3 випадках вона була геморагічною, зберігалася від 6 до 8 днів, у 2 пацієнтів спостерігалася слабовиражене лущення шкіри (табл.5.2).

**Таблиця 5.2 – Частота виявлення основних об'єктивних даних у хворих на ІМ**

| <b>Об'єктивний статус</b>                               | <b>Частота виявлення, абс. к-сть</b> | <b>Частота виявлення, %</b> |
|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| <b>тонзиліт</b>   | <b>115</b>                           | <b>94,3</b>                 |
| <b>гіперемія та «зернистість» задньої стінки глотки</b> | <b>93</b>                            | <b>76</b>                   |
| <b>генералізована лімфаденопатія</b>                    | <b>89</b>                            | <b>72,5</b>                 |
| <b>гепатолієнальний синдром</b>                         | <b>74</b>                            | <b>60,7</b>                 |
| <b>обкладеність язика</b>                               | <b>82</b>                            | <b>67,2</b>                 |
| <b>біль у правому підребер'ї</b>                        | <b>69</b>                            | <b>56,6</b>                 |
| <b>іктеричність шкіри та склер</b>                      | <b>6</b>                             | <b>4,9</b>                  |
| <b>висипання</b>  | <b>20</b>                            | <b>16</b>                   |

Проаналізувавши дані, представлені в таблиці, можна зробити висновок, що клініка ІМ характеризувалася вираженим поліморфізмом. У зв'язку з цим поставала необхідність проведення диференційної діагностики з багатьма

іншими інфекційними та неінфекційними захворюваннями, насамперед ВІЛ-інфекцією, ангінами, вірусними гепатитами, сепсисом, захворюваннями крові тощо. Крім того, слід зазначити, що лише на підставі клінічних даних неможливо провести диференційну діагностику EBV-ІМ та ІМ, зумовленого іншими герпесвірусами.

Характерними змінами в клінічному аналізі крові були лейкоцитоз ( $12,90 \pm 3,20 \times 10^9/\text{л}$ ) за рахунок лімфоцитозу (в середньому показник становив  $(57,23 \pm 2,57)$  %) та моноцитозу (в середньому показник становив  $(57,23 \pm 2,57)$  %), зменшення рівня сегментоядерних нейтрофілів ( $(32,96 \pm 2,32)$  %), незначне підвищення вмісту паличкоядерних нейтрофілів ( $(7,62 \pm 0,64)$  %), прискорення ШОЕ ( $17 \pm 1$  мм/год). Атипові мононуклеари зустрічалися у 55 % хворих і становили в середньому  $(18,8 \pm 1,8)$ %. Середні значення інших показників гемограми не відрізнялися від норми.

Використання інтегральних гематологічних показників (ІГП) дозволяє, не застосовуючи спеціальні методи дослідження, оцінити стан різних ланок імунної системи, визначити типи адаптаційних реакцій організму, тяжкість захворювання, його перебіг та прогноз (табл. 5.3).

**Таблиця 5.3 – Інтегровані гематологічні показники у хворих на ІМ**

| <b>Інтегровані гематологічні показники</b> | <b>Здорові</b>  | <b>Хворі на ІМ</b> |
|--|-----------------|--------------------|
| ЛІ   | $0,52 \pm 0,04$ | $2,84 \pm 0,46$    |
| ЛІІ  | $0,98 \pm 0,16$ | $0,53 \pm 0,10$    |
| ЛІІ2                                       | $1,60 \pm 0,50$ | $0,73 \pm 0,09$    |
| ІЗЛК                                       | $1,99 \pm 0,15$ | $0,76 \pm 0,03$    |
| ІЛШОЕ                                      | $1,87 \pm 0,76$ | $0,65 \pm 0,08$    |
| ІЛГ  | $4,56 \pm 0,37$ | $21,88 \pm 2,74$   |
| ЗІ   | $6,13 \pm 0,47$ | $22,53 \pm 2,75$   |
| ІСНЛ                                       | $2,47 \pm 0,21$ | $0,86 \pm 0,12$    |
| ІСНМ                                       | $11,83 \pm 1,3$ | $9,92 \pm 0,85$    |

Установлено, що, порівняно зі здоровими особами, у хворих на ІМ спостерігається достовірне підвищення ЛІ, ІЛГ, ЗІ, достовірне зниження ЛІІ, ІСНЛ, ІЗЛ, тенденція до зниження ЛІІ 2, ІСНМ, ІЛШОЕ, що вказує на



наявність ендогенної інтоксикації, яка зумовлена інфекційним процесом, та порушення імунологічної реактивності.

Таким чином, дослідження ІГП показало, що неспецифічна імунологічна реактивність у хворих на ІМ відрізняється від такої у здорових осіб.

Підвищення АлАТ спостерігалось у 100 хворих (82 %), тимолової проби - у 61 хворого (51 %), одночасне підвищення обох показників - у 61 хворого у 50 %. Середній показник АлАТ становив  $(2,50 \pm 0,33)$  ммоль/(л х год) при діапазоні від 0,53 до 5,7 ммоль/(л х год), тимолової проби -  $(5,20 \pm 0,59)$  од. при діапазоні від 1 до 14 од. Підвищення АлАТ спостерігалось у 56 % жінок та у 44 % чоловіків; показник становив відповідно  $(2,73 \pm 0,53)$  та  $(2,35 \pm 0,44)$  ммоль/(л х год). Тимолова проба підвищувалася з однаковою частотою в обох групах - у 50 % жінок та 50 % чоловіків. Показник становив  $(5,78 \pm 1,17)$  од. у жінок та  $(4,75 \pm 0,59)$  од. у чоловіків. Одночасні прояви цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів також були виявлені у половини жінок та у половини чоловіків. Різниця між групами була недостовірною ( $p < 0,05$ ). Більш виражене підвищення АлАТ спостерігалось у хворих на ІМ, зумовлений мікст-інфекцією EBV+CMV. Найвищі показники тимолової проби визначалися в групі хворих на ІМ EBV- етіології. Найнижчим він був у групі хворих на CMV-мононуклеоз. Різниця між групами була недостовірною ( $p < 0,05$ ).

Специфічна діагностика передбачає проведення ІФА. Серед обстежених хворих у 68 (55,3 %) осіб ІМ був зумовлений EBV, у 16 (12,8 %) - CMV, у 38 (31,9 %) - було виявлено маркери обох вірусів. Усі хворі були ВІЛ-негативними. У жодного хворого не було виявлено анти-НАV IgM, HBsAg та анти-HCV IgG.

За результатами УЗД-обстеження хворих на інфекційний мононуклеоз у 10 з них виявлено УЗД-ознаки гепатиту (8,2%), у 51 хворого - УЗД-ознаки холециститу (41,8%), у 5 хворих - УЗД-ознаки холангіту (4,1%), у 4 хворих виявлено УЗД-ознаки гепатохолециститу (3,3%), у 3 хворих виявлено УЗД-ознаки холецистохолангіту (2,6%), у 6 хворих - УЗД-ознаки ЖКХ (4,9%), у 48 хворих виявлено УЗД-ознаки дискінезії ЖВШ (39,3%).

У лікуванні хворих на ІМ найчастіше використовувалися дезінтоксикаційна терапія - 105 хворим (86,1%), противірусні препарати разом з імуномодулюючими препаратами - у 86 хворих (70,5%). Антибіотики призначалися лише в разі приєднання вторинної бактеріальної інфекції - у 37 хворих (30,3%).

Обстежено 43 хворих на герпесвірусну інфекцію. Середній вік склав  $(45,0 \pm 1,40)$  років, переважали особи жіночої статі – 26 (60,47 %). Середня тривалість перебування у стаціонарі склала  $(12,0 \pm 0,33)$  ліжко – днів.

У 19 (44,18 %) хворих ГВІ спричинена вірусом I типу (HSV-1), у 21 (48,84 %) – III (HSV-3-, VZV), у 3 (6,98 %) хворих - поєднана HSV-1- та VZV-інфекція.

У структурі госпіталізованих превалює вікова група старше 51 року (рис. 5.1).

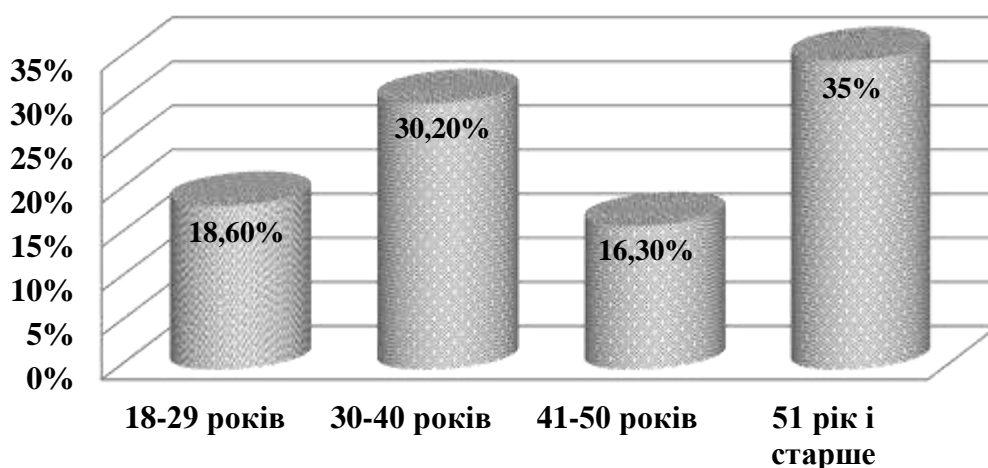


Рисунок 5.1 - Вікова структура госпіталізованих з ГВІ

Серед госпіталізованих переважали місьчяни 95,35 %, населення сільської місцевості склало 4,65 %, що визначає вищу поширеність ГВІ серед міського населення та, ймовірно, низький рівень звернення сільського населення за медичною допомогою. Для ГВІ характерна осінньо-зимова сезонність, в осінній період показник госпіталізації склав 34,88 %, у зимовий – 39,72 %.

У 8 (18,60 %) хворих діагностована гостра (первинна) форма ГВІ, у 35 (81,4 %) – хронічна (реактивована). У структурі HSV-1 первинна інфекція була у 36,36 % (8 осіб), а реактивована – у 63,63 % (14), при оперізувальному герпесі – лише реактивована форма.

У більшості пацієнтів перебіг захворювання був середньої тяжкості – 35 (81,40 %), у 6 (13,95 %) – тяжкий, у 2 (4,65 %) – легкий.

Діагноз ГВІ був підтверджений виявленням методом ІФА у 29  $(67,44 \pm 7,23)$  %

осіб з 36 обстежених IgM та IgG у діагностичних титрах. У 22 (51,20±7,71) % хворих у крові визначався вірус методом ПЛР, у 21 (48,0±7,71) % отримані позитивні результати при обстеженні обома методами – ІФА та ПЛР.

Аналізуючи епідеміологічний анамнез обстежених, виявлена залежність виникнення хвороби від різноманітних провокуючих факторів, оскільки вони вказують на тип інфекції (екзогенний чи ендогенний) (табл.5.4).

**Таблиця 5.4 - Провокуючі фактори у хворих на ГВІ**

| Фактор                    | Форма хвороби     |           |                        |            |
|---------------------------|-------------------|-----------|------------------------|------------|
|                           | первинна<br>(n=8) |           | реактивована<br>(n=35) |            |
|                           | абс.              | %         | абс.                   | %          |
| Нервово – емоційні стреси | 1                 | 12,5±11,7 | 3                      | 8,6±11,9   |
| Переохолодження           | 1                 | 12,5±11,7 | 21                     | 60,0±7,0*  |
| ГРЗ та інші               | 0                 | 0±0       | 11                     | 31,4±10,3* |
| Контакт з хворими         | 6                 | 75,0±6,2  | 0                      | 0±0*       |

*Примітка. \* - достовірна різниця показника стосовно первинної форми ( $p < 0,05$ )*

За даними таблиці 1, причиною первинної форми ГВІ є контакт з людиною, хворою на герпетичну інфекцію. Провокуючими факторами для реактивації є переохолодження, оскільки при ослабленні імунної системи організм людини стає найбільш вразливим для атаки вірусів; ГРЗ та інші респіраторні захворювання, які також можуть бути причиною ослаблення імунної системи і спричиняти стан вразливості до вірусу герпесу.

Серед скарг при госпіталізації провідними є: біль і свербіж у ділянці висипань, головний біль та загальна слабкість. При об'єктивному обстеженні у хворих було встановлено лімфаденопатію та збільшення розмірів печінки. Також відмічалось підвищення температури тіла (табл. 5.5).

**Таблиця 5.5 - Клінічні симптоми у хворих на герпетичну інфекцію**

| <b>Симптом</b>                       | <b>абс. (n=43)</b> | <b>%</b>  |
|--------------------------------------|--------------------|-----------|
| Місцеві ознаки:                      |                    |           |
| гіперемія                            | 7                  | 16,3±5,70 |
| висипання                            | 43                 | 100,0     |
| біль та свербіж                      | 43                 | 100,0     |
| Підвищення температури тіла та озноб | 16                 | 37,2±7,46 |
| Лімфаденопатія                       | 28                 | 65,1±7,35 |
| Збільшення розмірів печінки          | 26                 | 60,5±7,54 |
| Головний біль                        | 27                 | 62,8±7,46 |
| Головокружіння                       | 6                  | 14,0±5,35 |
| М'язовий біль                        | 6                  | 14,0±5,35 |
| Артралгії                            | 4                  | 9,3±4,48  |
| Тремор кінцівок:                     | 8                  | 18,6±6,0  |
| верхніх                              | 6                  | 14,0±5,35 |
| нижніх                               | 2                  | 4,65±3,25 |
| Загальна слабкість, адинамія         | 43                 | 100,0     |
| Порушення роботи серця               | 8                  | 18,6±6,0  |

Локалізація висипань при VZV-інфекції переважала в ділянці міжреберних проміжків – 18 (85,70 %) хворих, у 3 (14,30 %) – по ходу гілок трійчастого нерва. У пацієнтів з HSV-1 - інфекцією найчастіше вражався носогубний трикутник – 16 (84,20 %) осіб.

Ускладнення зареєстровані у 20,9 % пацієнтів з HSV-1 – інфекцією, переважно у чоловіків 20-30 років з локалізацією процесу в ділянці носогубного трикутника. Всі вони мали розповсюджений характер: розсіяний енцефаломієліт, вестибулоатактичний синдром, стрептодермія, афтозний стоматит, токсична нефропатія, стафілококова інфекція, симптоми вегетативної дисфункції - панічні розлади, астеничний синдром, енцефалополінейропатія.

Таблиця 5.6 - Зміни показників загального аналізу крові хворих на ГВІ

| Показник                              | Норма             | HSV-1 - інфекція<br>(n=23) | VSV - інфекція<br>(n=20) |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------|
| Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$     | 5,96 $\pm$ 0,15   | 3,9 $\pm$ 0,03*            | 3,7 $\pm$ 0,05*,**       |
| Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$ | 4,04 $\pm$ 0,03   | 4,8 $\pm$ 0,06*            | 4,7 $\pm$ 0,04*          |
| Гемоглобін, г/л                       | 126,11 $\pm$ 1,63 | 133,2 $\pm$ 0,36*          | 138,9 $\pm$ 1,17*,**     |
| Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$    | 200,45 $\pm$ 5,32 | 195,7 $\pm$ 3,93           | 211,3 $\pm$ 4,45*,**     |
| Паличкоядерні, %                      | 3,36 $\pm$ 0,23   | 3,7 $\pm$ 0,12*            | 3,2 $\pm$ 0,07**         |
| Сегментоядерні, %                     | 53,91 $\pm$ 0,97  | 38,0 $\pm$ 0,52            | 37,8 $\pm$ 0,42          |
| Еозинофіли, %                         | 2,55 $\pm$ 0,21   | 1,4 $\pm$ 0,14*            | 2,0 $\pm$ 0,20*,**       |
| Базофіли, %                           | 0-1,0             | 1,0                        | 1,0                      |
| Лімфоцити, %                          | 31,59 $\pm$ 0,91  | 42,4 $\pm$ 0,43*           | 44,3 $\pm$ 0,21*,**      |
| Моноцити, %                           | 8,45 $\pm$ 0,45   | 11,3 $\pm$ 0,22*           | 11,8 $\pm$ 0,14*         |
| ШОЕ, мм/год                           | 8,0 $\pm$ 7,0     | 11,3 $\pm$ 0,36            | 13,9 $\pm$ 0,368**       |

Примітка. \* - достовірною різниця показника стосовно норми ( $p < 0,05$ )

\*\* - достовірною різниця показника стосовно HSV-1 ( $p < 0,05$ )

Аналізуючи лабораторні показники, можна зробити висновок, що для ГВІ характерна лейкопенія за рахунок сегментоядерних, збільшення кількості лімфоцитів та моноцитів, що підтверджує наявність саме вірусної інфекції. Слід відмітити збільшення кількості еритроцитів та гемоглобіну при ГВІ та зниження вмісту еозинофілів. У хворих на VSV-інфекцію встановлено виразнішу лейкопенію та прискорення ШОЕ, при збільшенні гемоглобіну, кількості тромбоцитів, еозинофілів, лімфоцитів та нормальній кількості паличкоядерних лейкоцитів (табл. 5.6).

Відбулися зміни показників ендогенної інтоксикації: підвищення ЛПІ – (1,18 $\pm$ 0,12) і ГПІ – (1,3 $\pm$ 0,13) при нормі (0,70 $\pm$ 0,05); ІЗЛК зменшувався – (1,14 $\pm$ 0,05) (норма 1,53 $\pm$ 0,07);  $I_{\text{лімф}}$  (1,05 $\pm$ 0,04) підвищувався (норма 0,59 $\pm$ 0,03) ( $p < 0,05$ ). Визначення цих показників дозволяє не застосовувати спеціальні методи дослідження, оцінити стан різних ланок імунної системи, визначити тип

адаптаційної реакції організму. Достовірне підвищення ЛП, ГПІ вказує на наявність ендогенної інтоксикації, зумовленої інфекційним процесом.

## 6 РЕЦИДИВНА БЕШИХА: КЛІНІЧНІ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Опрацьовано 248 медичних карт стаціонарних хворих з діагнозом «Бешиха», які перебували на лікуванні в Сумській обласній клінічній лікарні ім.З.Й. Красовицького з 2011 по 2015 роки. Середній вік пацієнтів склав  $(41,7 \pm 5,4)$  років. Переважали особи жіночої статі – 170 (68,54 %) осіб, чоловіків було 78 (31,45 %) осіб ( рис.6.1).

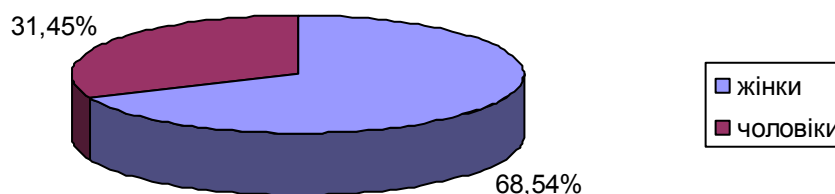


Рисунок 6.1- Розподіл хворих на бешиху за статтю

Серед хворих на рецидивну форму чоловіків було 15 (18,75 %) осіб, жінок – 65 (81,25 %) осіб.

**Таблиця 6.1 - Локалізація патологічного процесу**

| Локалізація     | Первинна<br>n = 160 |       | Рецидивна<br>n = 80 |     | Повторна<br>n = 8 |      |
|-----------------|---------------------|-------|---------------------|-----|-------------------|------|
|                 | Абс.                | %     | Абс.                | %   | Абс.              | %    |
| Нижня кінцівка  | 115                 | 71,88 | 80                  | 100 | 6                 | 75   |
| Верхня кінцівка | 13                  | 8,13  | –                   | –   | 1                 | 12,5 |
| Обличчя         | 27                  | 16,88 | –                   | –   | 1                 | 12,5 |
| Вушна мушля     | 3                   | 1,88  | –                   | –   | –                 | –    |
| Тулуб           | 2                   | 1,25  | –                   | –   | –                 | –    |

Переважно зустрічалась первинна бешиха – 160 (64,51 %) осіб, повторна діагностована у 8 (3,22 %) пацієнтів, рецидивна – у 80 (32,25 %). Локалізація патологічного процесу в більшості випадків спостерігалась на нижніх кінцівках – 201 (81,04 %) хворий, у 28 (11,29 %) – на обличчі, у 3 (1,2 %) – на вушній мушлі, у 14 (5,64 %) – на верхній кінцівці, у 2 (0,8 %) – на тулубі ( табл.6.1).

У всіх хворих на рецидивну бешиху локалізація патологічного процесу відмічалась на нижніх кінцівках.

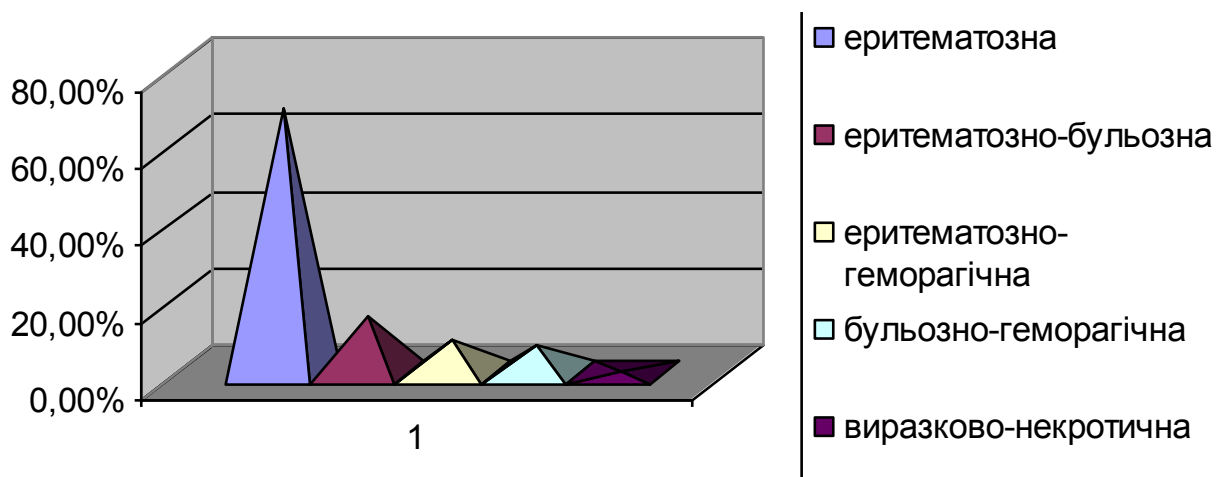
У 220 (88,7 %) хворих перебіг хвороби був середньої тяжкості, у 28 (11,29 %) – тяжкий (табл.6.2).

**Таблиця 6.2 - Залежність тяжкості перебігу бешихи від кратності**

| Кратність перебігу бешихи | Кількість хворих (абс./ %) |       | Ступінь тяжкості (абс./%) |       |        |       |
|---------------------------|----------------------------|-------|---------------------------|-------|--------|-------|
|                           |                            |       | середній                  |       | тяжкий |       |
| Первинна                  | 160                        | 64,51 | 142                       | 57,25 | 18     | 7,25  |
| Повторна                  | 8                          | 3,22  | 7                         | 2,82  | 1      | 0,4   |
| Рецидивна                 | 80                         | 32,25 | 71                        | 28,62 | 9      | 3,62  |
| Всього                    | 248                        | 100   | 220                       | 88,7  | 28     | 11,29 |

Як видно з таблиці, тяжкість перебігу захворювання не залежить від кратності перебігу.

Серед клінічних форм переважала еритематозна – 171 (68,95 %) випадків. Інші клінічні форми: еритематозно-бульозну діагностовано у 36 (14,51 %) хворих, еритематозно-геморагічну – у 21 (8,46 %), бульозно-геморагічну – у 18 (7,25 %), виразково – некротичну та бульозно-некротичну – по 1 (0,4 %) хворому (рис.6.2).



**Рисунок 6.2 - Розподіл хворих на бешиху за клінічною формою**

У пацієнтів з рецидивною формою бешихи еритематозна форма була виявлена у 57 (71,25 %). Інші форми – еритематозно-бульозна, еритематозно-геморагічна, бульозно-геморагічна та виразково-некротична спостерігались у 12 (15 %), 5 (5,25 %), 4 (5 %) та 2 (2,5 %) осіб відповідно.



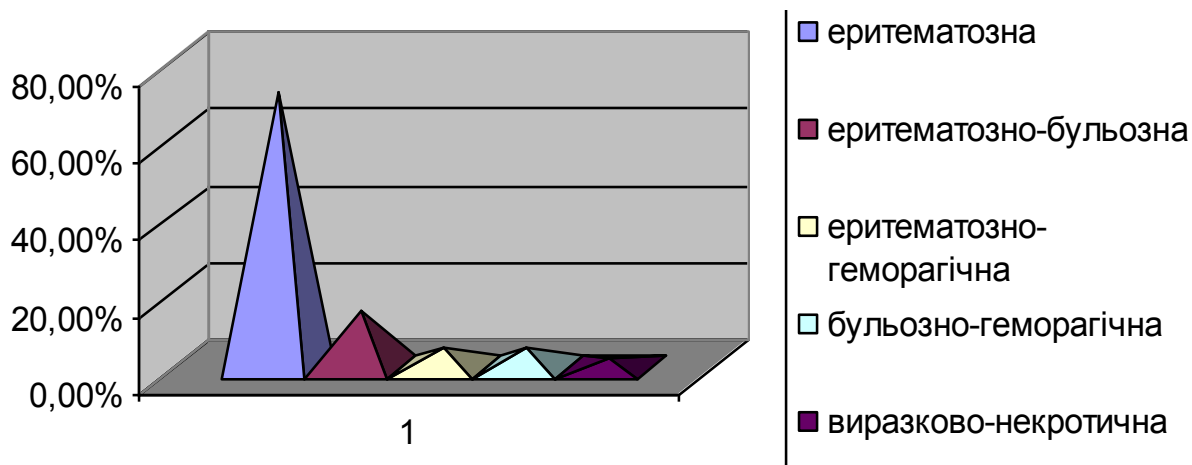


Рисунок 6.3 - Розподіл хворих на рецидивну бешиху за клінічною формою

З епідеміологічного анамнезу пацієнтів виявлено декілька провокуючих факторів, які сприяли виникненню захворювання: мікротравми у 37 (14,91 %) хворих, переохолодження – у 14 (5,64 %), стреси – у 2 (0,8 %) , укуси комах – у 4 (1,61 %) пацієнтів (табл.6.3).

Таблиця 6.3 - Провокуючі фактори у хворих на бешиху

| Провокуючі фактори | Первинна<br>n=160 |      | Рецидивна<br>n=80 |       | Повторна<br>n=8 |    |
|--------------------|-------------------|------|-------------------|-------|-----------------|----|
|                    | абс.              | %    | абс.              | %     | абс.            | %  |
| Мікротравми        | 12                | 7,5  | 25                | 31,25 | -               | -  |
| Переохолодження    | 7                 | 4,37 | 5                 | 6,25  | 2               | 25 |
| Стреси             | 2                 | 1,25 | 1                 | 1,25  | -               | -  |
| Укуси комах        | 4                 | 2,5  | 4                 | 5     | -               | -  |

Отже, провідним провокуючим фактором розвитку рецидиву були мікротравми (31,25 %).

Клінічна картина характеризувалась гострим початком, підвищенням температури тіла до 38-40°C у всіх пацієнтів. Головний біль відмічався у 240 (96,77 %) хворих, загальна слабкість – у 203 (84,58 %), озноб – у 198 (79,83 %), нудота – у 8 (3,22 %), блювання – у 3 (1,2 %), місцевий біль – у 228 (91,93 %). Місцеві прояви спостерігались переважно на 1-2 добу: еритема – у 192 (77,41 %) пацієнтів, були – у 54 (21,77 %), виразки – у 2 (0,8 %). Лімфаденіт було виявлено у 156 (62,90%) хворих, лімфангоїт – у 35 (14,11%). Тривалість гарячки не перевищувала 5-6 діб. Після перенесеного захворювання у 39 (15,72 %) хворих спостерігались залишкові

явища: пігментація шкіри, застійна гіперемія, кірочки на місці бул, набряк (табл.6.4).

**Таблиця 6.4 - Клінічні симптоми бешихи**

| Клінічні симптоми  | Первинна та повторна<br>n= 168 |       | Рецидивна<br>n= 80 |       |
|--------------------|--------------------------------|-------|--------------------|-------|
|                    | абс.                           | %     | абс.               | %     |
| Гострий початок    | 164                            | 97,62 | 76                 | 95    |
| Головний біль      | 47                             | 27,98 | 38                 | 47,5  |
| Загальна слабкість | 152                            | 90,48 | 51                 | 63,75 |
| Озноб              | 137                            | 81,55 | 61                 | 76,25 |
| Нудота             | 8                              | 4,76  | –                  | –     |
| Блювання           | 3                              | 1,79  | –                  | –     |
| Місцевий біль      | 160                            | 95,24 | 68                 | 85    |
| Еритема            | 135                            | 80,36 | 57                 | 71,25 |
| Були               | 42                             | 25    | 12                 | 15    |
| Виразки            | –                              | –     | 2                  | 2,5   |
| Лімфаденіт         | 107                            | 63,69 | 49                 | 61,25 |
| Лімфангоїт         | 35                             | 20,83 | –                  | –     |

Як ми бачимо з таблиці, початок захворювання та скарги хворих суттєво не відрізнялись при різних клінічних формах.

В гемограмі хворих з первинною та повторною формою бешихи спостерігався помірний лейкоцитоз ( $9,6 \pm 0,6$ ) з нейтрофіліозом, інші показники в межах норми (табл.3.5) у порівнянні з показниками хворих на рецидивну форму. При РФБ відмічався значний лейкоцитоз ( $18,01 \pm 0,43$ ), збільшення паличкоядерних нейтрофілів до 20% та сегментоядерних до 72,3%, підвищення ШОЕ до 19 мм/год.

Показники ендогенної інтоксикації у хворих на первинну та повторну форми наступні: ЛШ – ( $7,1 \pm 0,8$ ); ГШ – ( $2,33 \pm 0,3$ ) (N  $0,70 \pm 0,05$ ); ІЗЛК – ( $2,33 \pm 0,07$ ) (N  $1,5 \pm 0,01$ );  $I_{\text{лімф}}$  – ( $0,49 \pm 0,05$ ) (N  $0,58 \pm 0,03$ ) ( $p < 0,05$ ).

У хворих на рецидивну форму бешихи : ЛШ –  $12,9 \pm 0,9$ , ІЗЛК – ( $2,44 \pm 0,06$ ),  $I_{\text{лімф}}$  – ( $0,36 \pm 0,03$ ).

Як ми бачимо, показники ендогенної інтоксикації суттєво відрізняються у хворих на первинну та повторну форми у порівнянні з рецидивною : ЛШ –  $12,9 \pm 0,9$

проти  $7,1 \pm 0,8$ .

Показники коагулограми майже у всіх хворих були підвищеними. Спостерігалось підвищення РФМК, фібриногену та незначне зниження ПТІ.

У структурі супутньої патології при бешисі превалюють: гіпертонічна хвороба – у 165 (66,53 %) хворих, ожиріння – у 114 (45,96 %), цукровий діабет – у 84 (33,87 %), мікози стоп – 79 (31,85 %), варикозна хвороба – у 54 (21,77 %), онкопатологія – у 11 (4,43 %), лімфедема нижніх кінцівок – у 4 (1,61 %) пацієнтів. Найчастіше супутні захворювання спостерігались у осіб з рецидивною формою бешихи. Ці патології мають велике значення у розвитку рецидивів, бо знижують резистентність організму, спричиняють алергізацію, порушують відтік крові та лімфи. На тлі післяопераційного лімфостазу (в разі мастектомії) бешиха виникала на верхніх кінцівках з подальшою схильністю до рецидивування.

Отже, у хворих на рецидивну бешиху відмічається більш високий відсоток супутньої патології.

Серед ускладнень превалюють хронічна лімфо-венозна недостатність, яка спостерігалась у 26 (10,48 %) хворих; лейкомоїдна реакція за міелоїдним типом – у 5 (2,01 %), флегмона – у 1 (0,4 %), токсична нефропатія – у 5 (2,01 %) пацієнтів.

Всім хворим на РФБ було призначено щомісячне профілактичне введення біциліну-5 у дозі 1,5 млн. ОД. Недотримання курсу біцилінопрофілактики сприяло виникненню 3 – 5 рецидивів захворювання протягом 3 років у 32,25% осіб.

На сучасному етапі переважає первинна форма захворювання. В останнє десятиліття геморагічні форми виникають нечасто, в більшості випадків спостерігається еритематозна форма. Серед хворих на рецидивну форму переважали жінки після 40 років. Це пов'язано з гормональною перебудовою організму, а саме дефіцитом естрогенів, що виникає в цьому віці. Стать впливає на імунну реактивність організму. Клітини, які приймають участь в імунних реакціях, мають рецептори до стероїдних гормонів. Статеві гормони контролюють продукцію цитокінів, а саме прозапальних. Вони відіграють важливу роль у патогенезі бешихи.

В більшості випадків процес локалізувався на нижніх кінцівках, що, ймовірно, пов'язано з частою травматизацією. Частіше супутні захворювання спостерігались у

осіб з рецидивною бешихою. Саме ослаблений імунітет у таких осіб призводить до тривалої персистенції збудника.

Внаслідок дії інфекційно-алергічних факторів на гіпофізарно-наднирникову систему – пригнічується синтез стероїдних гормонів корою надниркових залоз. Недостатність глюкокортикостероїдів сприяє зниженню захисних і адаптаційних процесів в організмі та тривалій циркуляції імунних комплексів. Це диктує необхідність обов'язкового включення в лікування рецидивної бешихи глюкокортикостероїдів, однак на практиці часто гормонотерапія не застосовується.

Формування лімфо-венозної недостатності – найбільш поширене ускладнення, що обумовлено не тільки даним захворюванням, а і погіршенням стану лімфо-венозної системи з віком пацієнтів.

## **7 ВІРУСОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ЯК СКЛАДОВА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ГРИПОМ ТА ГОСТРИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ**

З метою оцінки проявів епідемічного процесу грипу та ГРВІ, нами проведений ретроспективний епідеміологічний аналіз динаміки захворюваності на грип та ГРВІ в Сумській області за 2005-2010 рр. Використані дані статистичної звітності Сумської обласної санітарно-епідеміологічної станції (СЕС) (щомісячні регіональні звіти для МОЗ України, державна статистична звітність ф. №1 місячна, державна статистична звітність ф. №2) за 2005-2011 рр.

Для встановлення етіологічної структури ГРВІ, використовували статистичну звітність вірусологічної лабораторії Сумської обласної СЕС про результати експрес-діагностики грипу та ГРВІ. Експрес діагностику проводили за допомогою методу люмінесцентної мікроскопії (МФА) з використанням імуноглобулінів, флуоресцюючих до вірусів грипу А, В, парагрипу I і II типів, аденовірусів та РС-вірусів (всього - 6385 досліджень) та молекулярно-генетичним методом – полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) з використанням тест систем "Амплиценс Influenza virus A/H1 – swine - FL", "Амплиценс Influenza A/B - FL" (всього – 3295 досліджень). Матеріалами для проведення діагностичних досліджень були клінічні зразки від хворих – носоглоткові змиви та секційний матеріал. Обстеженню підлягали хворі з тяжкою респіраторною патологією та померлі від наслідків грипу.

Для визначення стану колективного імунітету населення області до грипу досліджували показники наявності специфічних антитіл у титрах 1:40 і більше у крові донорів. Застосовували реакцію гальмування гемаглютинації (РГГА) з сухими грипозними діагностикумами різних типів (виробництво Росія, м. Санкт-Петербург). Всього проведено 824 серологічних дослідження.

Нами, встановлено, що в епідсезоні 2005-2006 рр., частота захворюваності населення Сумської області на грип складала 25,5 на 100 тис. нас. У 2006-2007 рр. кількість зареєстрованих випадків захворювання населення на грип різко зросла (у

30,8 разу) і показник захворюваності становив – 784,7 на 100 тис. нас. А вже з 2007-2008 рр. рівень захворюваності на грип знизився до - 140,1; у 2008-2009 до – 143,9; зріс у 1,6 рази у 2009-2010 рр., а у 2010-2011 рр. знову знизився до 135,9 на 100 тис.нас.

Тобто, ми встановили, що показник захворюваності населення на грип в епідсезоні 2010-2011 рр. був меншим за аналогічний показник у 2006-2700 рр. у 5,8 разу.

Водночас, зареєстрований рівень захворюваності населення на ГРВІ був значно вищим, ніж на грип. Так, у 2005-2006 рр. частота захворюваності населення на ГРВІ перевищувала частоту захворюваності на грип у 142,9 разу, у 2006-2007 рр. – у 6 разів, у 2007-2008 рр. та 2008-2009 рр. відповідно - у 21,7 та 24,4 разу. У 2009-2010 рр. та 2010-2011 рр. показники захворюваності на ГРВІ не тільки значно перевищували показники захворюваності на грип, але і зросли відносно 2008-2009 рр. більше ніж на 70 %. Аналізуючи показники захворюваності, ми зважали на те, що з одного боку офіційно зареєстрована захворюваність на грип та ГРВІ, не відповідає справжньому рівню захворюваності населення, так як зареєстрований рівень захворюваності залежить від частоти звернення населення за медичною допомогою. Люди у випадку коли хвороба не тяжка, або коли немає потреби у виписуванні лікарняного листка, не звертаються за допомогою до лікаря. А з іншого боку, лікарям амбулаторно-поліклінічної мережі складно, особливо на початку хвороби, встановити нозологічну форму гострої респіраторної інфекції, а тому зазвичай діагностують хворобу як ГРВІ. Так, ми встановили, що віруси грипу А(Н1N1) Каліфорнія, в епідсезонах 2009-2010 та 2010-2011 рр. виявляли у 17,7 % пацієнтів - з діагнозом грип, у 8,9 % - з ГРВІ, у 20,1 % - з пневмонією. Тобто, значна кількість випадків захворювань людей на грип не діагностується і як наслідок не реєструється, що призводить до заниження показників захворюваності населення та відображає реальну епідеміологічну ситуацію. Діагноз може бути лише попередній, якщо в діагностиці грипу чи інших респіраторних вірусних захворювань, використовують тільки клінічні дані. Етіологічний діагноз неможливо встановити без виявлення у біологічних субстратах хворих МФА відповідних антигенів або без

виділення самих вірусів грипу або без вивчення динаміки антитіл у сироватці крові протягом хвороби.

Наведені дані свідчать про те, що необхідною складовою епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ повинен стати вірусологічний моніторинг. Дані лабораторної діагностики є важливими як для встановлення етіології захворювання у пацієнта, так і для проведення вірусологічного нагляду та етіологічного прогнозування епідемічного процесу, вивчення імунної структури населення щодо різних варіантів вірусу грипу. Тобто, для визначення характеру епідемічної ситуації, прогнозування динаміки епідемічного процесу, етіології епідемій, цілеспрямованого проведення профілактичних та протиепідемічних заходів необхідно постійно та систематично вивчати особливості штамової структури популяції вірусів грипу.

В епідсезон 2005-2006 рр. у вірусологічній лабораторії проведено МФА 297 досліджень носоглоткових змивів. Найчастіше у клінічному матеріалі хворих осіб виявляли антигени РС-вірусів - у  $(6,4 \pm 1,4)$  % досліджень. Як відомо, найвища чутливість до РС-вірусів у дітей до року. Школярі та дорослі хворіють або рідко або в легкій формі. Тому, дані експрес-діагностики опосередковано свідчили про те, що в епідемічний процес ГРВІ у 2005-2006 рр. найбільше були втягнуті діти раннього віку. У епідсезоні 2006-2007 рр. і до епідсезону 2009-2010 рр., у носоглоткових змивах превалювали - аденовіруси та віруси парагрипу. У 2006-2007 рр. антигени аденовірусів виявлені у  $(5,7 \pm 0,9)$  % проведених досліджень, антигени вірусів парагрипу у  $(5,1 \pm 0,9)$  %. У 2007-2008 та 2008-2009 рр. аденовіруси ізолювали у  $(10,7 \pm 1,6)$  та  $(4,8 \pm 0,6)$  % випадків, віруси парагрипу у  $(9,1 \pm 1,5)$  та  $(5,1 \pm 0,6)$  % відповідно. Захворювання викликані парагрипозними вірусами і аденовірусами відзначаються не таким бурхливим перебігом як грип. Для аденовірусної інфекції взагалі властивий повзучий характер процесу, поява під час захворювання нових спалахів та перехід однієї клінічної форми в іншу. На парагрип дорослі хворіють не часто і переносять хворобу легко, у дітей навпаки - парагрип має більш тяжкий перебіг. Тобто, для даної епідемічної ситуації характерним було втягування в епідемічний процес дітей дошкільного віку, а тому профілактичні заходи в першу чергу необхідно було проводити саме серед осіб даної вікової категорії.

Слід зазначити, що в епідсезонах 2009-2010 та 2010-2011 рр., кількість виявлених МФА антигенів аденовірусів та РС-вірусів значно зменшилася ( $p < 0,05$ ), у порівнянні з попередніми роками. Так, антигени аденовірусів ізолювали лише у  $(2,4 \pm 0,4)$  % досліджень у 2009-2010 рр. та у  $(1,1 \pm 0,3)$  % у 2010-2011 рр., РС-вірусів відповідно у  $(0,2 \pm 0,1)$  та  $(0,5 \pm 0,2)$  %. Антигенів вірусів парагрипу МФА у 2010-2011 епідсезоні не виявили взагалі. На нашу думку, це пов'язано з тим, що дослідження даним методом проводилися тільки після дослідження клінічного матеріалу методом ПЛР, що зумовлювало затримку проведення досліджень та впливало на його достовірність. Так, як відомо, що РС-вірус відрізняється надзвичайною лабільністю і низьким титром у секретах хворого, а це робить практично неможливим його ізоляцію із проб, які довго зберігалися.

Значення грипу – особливе, так як відомо, що для грипу властивий не тільки епідемічний характер хвороби, а й швидкий розвиток захворювання. Найбільшою вірулентністю та контагіозністю володіють віруси грипу А, в яких як відомо значно виражена антигенна варіабельність. Вірус грипу В мають нижчу ніж віруси грипу А вірулентність, контагіозність та епідемічну значущість. Цей вірус характеризується більш повільними і плавними змінами гемагглютиніну, нейрамінідаза практично не змінюється. А тому, вірус грипу В не викликає пандемій.

Нами встановлено, що частота виявлення антигенів вірусів грипу А та В зростала. У 2005-2006 рр. з матеріалу направлено для дослідження у вірусологічну лабораторію антигенів вірусу грипу А було ізольовано у  $(2,4 \pm 0,9)$  % випадків, вірусів грипу В у  $(0,3 \pm 0,3)$  %. У епідсезоні 2009-2010 рр. показник виявлення антигенів вірусу грипу А збільшився до  $(3,9 \pm 0,6)$  %, а у 2010-2011 рр. достовірно ( $p < 0,05$ ) зріс у 2,8 рази і складав  $(6,7 \pm 0,7)$  %. Рівень виявлення антигенів вірусів грипу В з носоглоткових змивів складав у 2006-2007 –  $(0,9 \pm 0,4)$  %, у 2007-2008 –  $(0,3 \pm 0,3)$  %, у 2008-2009 –  $(0,7 \pm 0,2)$  %. У 2010-2011 рр. у  $(7,5 \pm 0,8)$  % проведених досліджень ( $p < 0,05$ ), були ізольовані антигени вірусу грипу В, що опосередковано свідчило про зростання його ролі в якості збудника гострих респіраторних інфекцій. А це, на нашу думку, в свою чергу зумовило зміни характеру епідемічного процесу грипу у 2010-2011 рр. Так, якщо у 2009-2010 рр. показник госпіталізації хворого на



грип та ГРВІ дорослого населення складав  $(7,5 \pm 0,01)$  %, то вже у 2010-2011 рр. знизився до  $(0,9 \pm 0,05)$  % ( $p < 0,05$ ).

Вважаємо, що методи експрес-діагностики необхідно використовувати у лабораторіях інфекційних стаціонарів, як з метою своєчасного призначення специфічних засобів етіотропної терапії, прогнозування подальшого перебігу хвороби і одужання, так і раціонального розміщення хворих у відділенні за етіологічною ознакою.

В епідемічному сезоні 2009-2010 рр. у Сумській області, як і по всій Україні, суттєво змінилися підходи до лабораторного забезпечення вірусологічного нагляду за грипом. Для індикації збудника набув поширення метод ПЛР у реальному часі, який, на відміну від вірусологічного методу з використанням курячих ембріонів та клітинної культури, дозволяє у короткі строки отримати результати. Ізоляція інших вірусів з біологічного матеріалу, відібраного від хворих, проводилася після отримання негативного результату щодо «нового» вірусу грипу А(Н1N1)Каліфорнія методом ПЛР. Водночас, обмежене використання вірусологічного методу для виділення вірусів грипу на курячих ембріонах та культурі клітин унеможливило достеменне визначення циркулюючих варіантів цього збудника, що значно ускладнювало прогнозування етіологічного фактора епідемії на наступний сезон.

В епідсезоні 2009-2010 рр. методом ПЛР у вірусологічній лабораторії проведено 1838 досліджень носоглоткових змивів. У  $(34,2 \pm 1,1)$  % випадків були виявлені фрагменти нуклеїнових кислот вірусу грипу А(Н1N1) Каліфорнія. В епідсезоні 2010-2011 рр. - проведено 1457 досліджень клінічного матеріалу. У  $(16,4 \pm 0,9)$  % випадків виявлені геноми вірусів грипу А(Н1N1) Каліфорнія, у  $(4,9 \pm 0,6)$  % - вірусів грипу В, у  $(0,01 \pm 0,03)$  % - вірусів парагрипу 2-типу.

Таким чином, завдяки методу ПЛР за результатами досліджень епідсезонів 2009-2010 та 2010-2011 рр. вдалося встановити, що віруси грипу А(Н1N1) Каліфорнія були домінуючими в обох епідсезонах, незважаючи на те, що у 2010-2011 рр. їх виявляли у 2 рази менше у порівнянні з 2009-2010 рр.

Для етіологічного прогнозування епідемічного процесу грипу та цілеспрямованого проведення профілактичних і протиепідемічних заходів

необхідно постійно та систематично вивчати динаміку штамової структури циркулюючих вірусів грипу. А оскільки донори крові є індикаторною групою, яка дозволяє судити про рівень напруженості імунітету, у міжепідемічний період ми проводили дослідження сироваток крові донорів. Визначали захисний титр антитіл до вірусів грипу А та В у РГГА. РГГА – серологічна реакція, що базується на здатності антитіл попереджати аглютинацію еритроцитів гемаглютинуючими видами вірусів. Специфічні антивірусні антитіла взаємодіють з поверхневими молекулами гемаглютинінів вібріонів цих вірусів і блокують їх зв'язування з комплементарними їм молекулами мембрани еритроцитів.

Нами виявлено, що на сучасному етапі показники циркуляції вірусів грипу В серед населення області є найвищими. Дані проведеного серологічного моніторингу за станом напруги імунітету до вірусів грипу серед дорослого населення, свідчили про те, що захисний рівень антитіл (1:40) до вірусів грипу В мали у 2006 р. - у 58,7 % донорів, у 2007 р. – у 92,3 %, у 2008 р. – у 87,1 %, у 2009 та 2010 рр. відповідно – у 95,2 та 80,9 %.

Згідно даних контролю імуноструктури до вірусів грипу А, найбільшу кількість імунних осіб було виявлено у 2007 р. - до вірусів грипу А(Н1N1) – 73,6 %, до вірусів грипу А(Н0N1) – 73,1 %, до вірусів грипу А(Н3N2) та до вірусів грипу А(Н2N2) відповідно – 68,7 та 39,0 %. З 2008 р. питома вага імунних до вірусів грипу А осіб зменшувалася і найбільше до вірусу грипу А(Н1N1) (сезонний) – у 4,8 рази. У 2010 р. – лише у 15,6 % досліджених сироваток було виявлено антитіла (1:40) до сезонного вірусу грипу типу А(Н1N1). Водночас, ми встановили, що у 2010 р. - у 59,5 % досліджених сироваток донорів виявили захисний титр антитіл до вірусу грипу А типу (Н1N1) Каліфорнія. Отримані нами дані, підтверджують результати інших дослідників, про те, що як тільки починає зростати рівень типоспецифічного колективного імунітету, відразу створюються умови для формування наступного пандемічного варіанту збудника грипу.

У 2007 р. у населення Сумської області сформувався виражений колективний імунітет до сезонного вірусу грипу А(Н1N1), і ця обставина сприяла тому, що епідемію грипу в епідсезоні 2009-2010 рр. спричинив пандемічний варіант збудника

- A(H1N1) Каліфорнія. Вірус грипу A(H1N1) Каліфорнія вражав всі вікові групи населення, оскільки типоспецифічний імунітет був відсутній. При послідуєчих епідеміях пандемічного циклу можна очікувати переважно захворювання на грип дітей, так як населення більш старшого віку вже контактувало з вірусом та має до нього імунітет.

На сучасному етапі спостерігається зменшення частки імунних осіб до вірусів грипу A(H0N1) на 60,7 %, до вірусів грипу A(H2N2) – на 40,8 %. Водночас, питома вага осіб імунних до вірусів грипу A (H3N2) була стабільно високою і складала – у 2008 р. – 40,0 %, у 2009 р. – 46,9 %, у 2010 р. – 51,1 %.

Таким чином, ми встановили, що на сучасному етапі найвищі рівні колективного імунітету є до вірусів грипу В, вірусів грипу A(H1N1) Каліфорнія, вірусів грипу A(H3N2).

## 8 ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ГАРЯЧОК З ВИКОРИСТАННЯМ ПОКАЗНИКІВ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ ТА ПРОКАЛЬЦІТОНІНУ

Для вирішення поставлених завдань було проведено детальний аналіз 428 історій хвороб за 2002 – 10 міс. 2012 р.р. осіб із встановленим первинним діагнозом ГНГ, які знаходились на стаціонарному лікуванні в СОІКЛ. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 17 хворих з ГНГ, які поступили в стаціонар СОІКЛ за період з серпня 2011 р. по жовтень 2012 р. та 19 пацієнтів з ГНГ, які знаходились на лікуванні в Українському медичному центрі інтенсивної терапії сепсису (УМЦІТС, м. Київ). Вік пацієнтів коливався від 18 до 65 років, чоловіків було 208, жінок - 220. Комплекс клініко-лабораторного обстеження хворих складався з об'єктивного огляду; збору анамнестичних даних; моніторингу температури тіла; досліджень клінічного аналізу крові та сечі, біохімічного - крові, бактеріологічного - крові та сечі, копрологічного; визначення СРП (кількісний аналіз) та ПКТ; ультразвукової діагностики; за потребою - комп'ютерна томографія, рентгенологічне та ендоскопічне обстеження.

Найбільша кількість пацієнтів з ГНГ належала до вікової групи 30-44 років – 202 особи (47,20 %), у віці 18-29 років було 96 хворих (22,43 %), 45-59 років – 89 (20,79 %), 60-74 років – 41 (9,58 %).

Майже однакову частку в структурі ГНГ склали інфекційні хвороби та запальні терапевтичні й хірургічні ураження, на інші неінфекційні причини припадала шоста частина захворювань (рис. 8.1).

У структурі інфекційної патології найчастіше зустрічались ГРВІ (23,0 %), сепсис та туберкульоз (10,0 %), значно рідше лептоспіроз, опісторхоз, бруцельоз, бореліоз, бешиха. Серед запальних терапевтичних і хірургічних уражень переважно виявлялись захворювання гепатобіліарної системи (36,0 %), інфекції дихальних (23,0 %) і сечостатевої шляхів (22,0 %), меншу частку склали захворювання кістково-суглобової системи та м'яких тканин (10,0 %), серцево-судинні захворювання (8,0 %). Майже в 9 % осіб виявлено неопластичні процеси

(найчастіше рак шлунка та кишківника), у 4,5 % - автоімунні та гематологічні захворювання (агранулоцитоз, лейкоз, тромбоцитопенічна пурпура, ревматична поліміалгія, вузлувата еритема тощо).

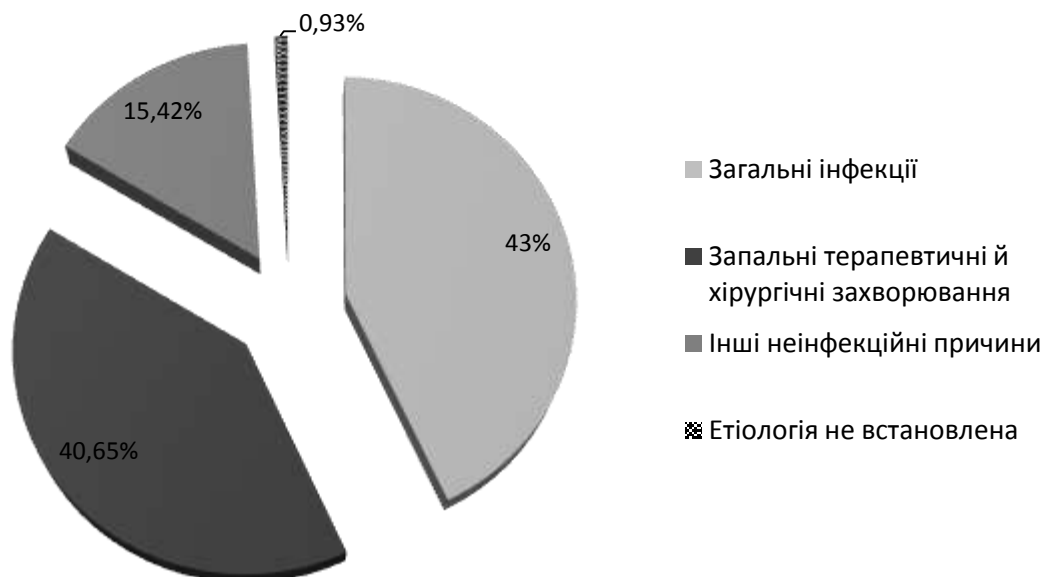


Рисунок 8.1 - Структура ГНГ

Тривалість гарячки до госпіталізації у більшості випадків (45,0 %) склала менше 5-6 діб, 31,0 % осіб госпіталізовано в термін від 11 до 30 днів, 24,0 % - звернулися за допомогою через місяць або пізніше. Так, 96,15 % пацієнтів з ГРВІ госпіталізовано до 10 дня хвороби, тому вони не можуть підпорядковуватись під категорію «справжніх» ГНГ. До того ж на догоспітальному етапі обстежено менше 30 % хворих (мінімум обстежень – клінічний аналіз крові та сечі, флюорографія).

Серед осіб, яким було проведено поглиблене обстеження з визначенням СРП і ПКТ, сепсис підтвердився у 10 осіб (27,78 %); метаболічні розлади – у 2 (5,55 %); злоякісні захворювання крові – у 1 (2,78 %); хірургічні захворювання (локальний гнійний процес) – у 3 (8,33 %), терапевтичні – у 8 (22,22 %); суто інфекційні – у 6 (16,67%); виписані з діагнозом ГНГ – 6 (16,67%) (рис. 8.2).

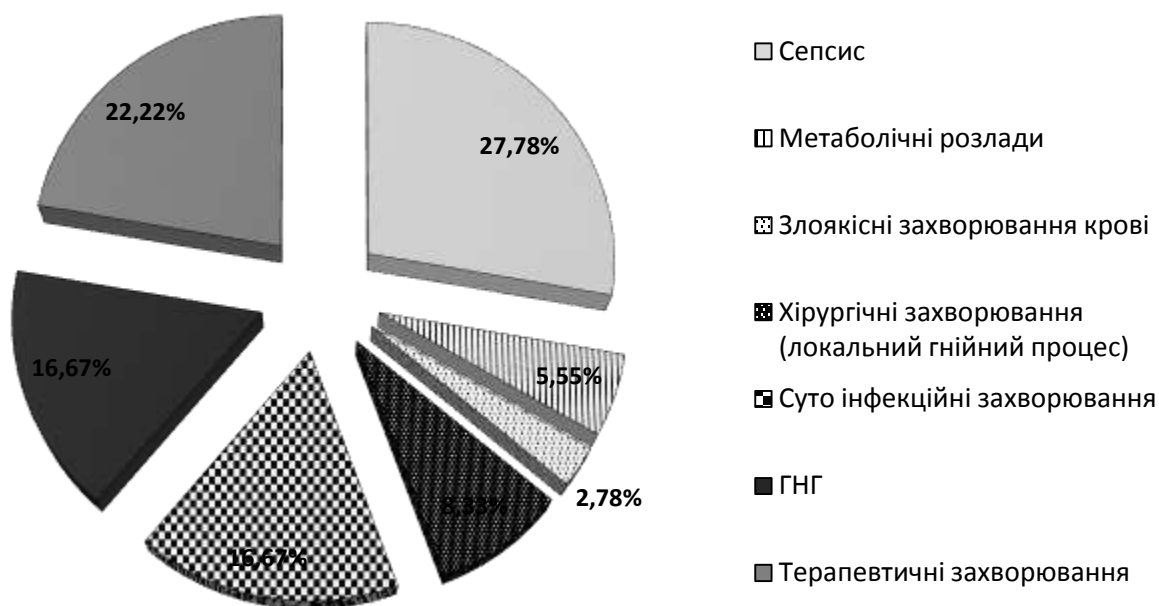


Рисунок 8.2 - Розподіл хворих госпіталізованих з ГНГ за заключним діагнозом

Тривалість перебування в стаціонарі коливалась від 2 до 82 днів і в середньому склала  $(17,73 \pm 3,32)$  дня.

Усім хворим проводили моніторування температури. Температура  $(39,0 \pm 0,14)$  °С була лише у 20 пацієнтів (55,56 %), в інших 16 осіб (44,44 %) вона була субфебрильною  $(37,58 \pm 0,1)$  °С.

У клінічному аналізі крові лейкоцитоз спостерігався у 14 хворих (38,89 %). Зсув лейкоцитарної формули вліво виявлено у 23 осіб (63,89 %), вправо – у 1 людини (2,78 %). ШОЕ підвищувалась у 31 хворого (86,11 %). Вирахувавши середні показники вмісту в крові лейкоцитів, ми не отримали їх значного підвищення, при цьому паличкоядерний зсув був виражений. Визначалось значне прискорення ШОЕ (табл. 8.1).

Таблиця 8.1 -Зміни у клінічному аналізі крові хворих на ГНГ ( $M \pm m$ )

| Показник                            | Значення         |
|-------------------------------------|------------------|
| Лейкоцити, $1 \times 10^9/\text{л}$ | $9,83 \pm 0,36$  |
| Паличкоядерні нейтрофіли, %         | $16,36 \pm 0,67$ |
| Сегментоядерні нейтрофіли, %        | $54,45 \pm 0,65$ |
| ШОЕ, мм/год                         | $39,36 \pm 0,55$ |

У біохімічному аналізі крові у 17 осіб (47,22 %) визначали підвищення рівнів показників печінкових проб (білірубін, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТ), у 10 (27,78 %) – ниркових проб (сечовина, креатинін). Середні показники вмісту загального білірубіну зростали більше ніж у 2 рази, також було отримане помірне підвищення рівнів креатиніну, АлАТ, ГГТ, тоді, як інші показники не відрізнялись від норми (табл. 8.2).

**Таблиця 8.2 - Зміни у біохімічному аналізі крові хворих на ГНГ (M±m)**

| Показник                 | Значення    |
|--------------------------|-------------|
| Заг. білірубін, мкмоль/л | 46,27±0,99  |
| Сечовина, ммоль/л        | 8,04±1,29   |
| Креатинін, ммоль/л       | 156,53±0,81 |
| Білок, г/л               | 65,68±1,73  |
| АсАТ, Од/л               | 40,47±0,30  |
| АлАТ, Од/л               | 51,00±0,92  |
| ЛФ, Од/л                 | 104,12±0,19 |
| ГГТ, Од/л                | 76,82±0,17  |

Зміни у клінічному аналізі сечі (протеїнурія, циліндрурія, еритроцитурія) виявлено у 22 осіб (61,11 %). При проведенні УЗД ОЧП майже у кожного другого пацієнта констатовано ураження шлунково-кишкового тракту (гастродуоденіт, холецистит, панкреатит), гепатолієнальний синдром – у 17 осіб (47,22 %), зміни в нирках – у 5 (13,89 %). При бактеріологічному дослідженні крові у 16 шпиталізованих (44,44 %) виділити будь-які мікроорганізми не вдалось, у 6 (16,67 %) були виділені *S. aureus*, *E. cloacae*, *S. epidermitidis*, *Str. pyogenes*. Бактеріологічне дослідження сечі у всіх обстежених негативне.

У 11 пацієнтів (30,56 %) були отримані позитивні результати і ПКТ, і СРП. З них у 8 випадках (72,7 %) підтверджено діагноз сепсису, в 2 випадках (18,2 %) – хірургічні захворювання. У 23 осіб (63,9 %) рівень СРП був підвищений, в той час як ПКТ залишився у межах норми. Здебільшого це хворі з терапевтичними захворюваннями та вірусною і паразитарною інфекційною патологією. Випадків, коли ПКТ був підвищений, а СРП у межах норми, не було.

Порівнюючи середні показники результатів досліджень (табл. 8.3), бачимо, що найбільший вміст лейкоцитів спостерігається в групах з сепсисом та локальним гнійним процесом, проте, лейкоцитоз є і при суто інфекційних захворюваннях. Зсув лейкоцитарної формули та прискорення ШОЕ – у всіх хворих. Причому, найбільші показники ШОЕ - у пацієнтів з сепсисом, злякисними захворюваннями крові, аутоімунними захворюваннями, ГНГ. ПКТ підвищений лише в групі з сепсисом та локальними гнійними процесами. СРП підвищений у всіх обстежених.

**Таблиця 8.3 - Зміни лабораторних показників у хворих з ураженнями різного генезу**

| Група                              | Лейк.,<br>1x 10 <sup>9</sup> /л | П/я, %      | С/я, %      | ШОЕ,<br>мм/год | ПКТ,<br>нг/мл | СРП, мг/л   |
|------------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------|----------------|---------------|-------------|
| Сепсис                             | 12,87±0,03                      | 19,50±0,18  | 64,20±0,04  | 50,90±0,99     | 17,47±0,88    | 51,86±0,57  |
| Локальний<br>гнійний<br>процес     | 13,23±0,05*                     | 25,33±0,57* | 56,33±0,69* | 32,33±0,93*    | 4,89±1,05*    | 48,0±0,2    |
| Метаболічні<br>розлади             | 6,45±0,05*                      | 10,50±0,5*  | 62,50±0,5   | 45,0±1,0*      | 0,05±0,01*    | 49,0±1,0    |
| Терапевтичні<br>захворювання       | 7,8±0,46*                       | 12,0±0,9*   | 56,75±0,1*  | 30,5±0,89*     | 0,28±0,14*    | 53,29±0,9   |
| Суто<br>інфекційні<br>захворювання | 9,87±0,93*                      | 15,83±0,35* | 49,33±7,41* | 14,67±0,11*    | 0,13±0,03*    | 19,85±0,04* |
| ГНГ                                | 7,05±0,8*                       | 19,0±0,53*  | 49,17±0,15* | 53,5±0,5       | 0,98±0,84*    | -           |

Примітка. \* – достовірна різниця у порівнянні з показниками групи з сепсисом (p<0,05-0,001).

При дослідженні кореляційних зв'язків у групах пацієнтів з ГНГ, було з'ясовано, що наявні прямі сильні кореляційні зв'язки між рівнями лейкоцитів і ПКТ (+0,71, p<0,05); прямі середньої сили між ШОЕ і ПКТ (+0,43, p<0,05); прямі слабкі між ПКТ і СРП (+0,31, p<0,05), ШОЕ і СРП (+0,37, p<0,05); а також зворотні слабкі зв'язки між лейкоцитами та СРП (-0,20), лейкоцитами та ШОЕ (-0,26), проте вони не досягли рівня достовірності.



## ВИСНОВКИ

1 У сучасних умовах у північно-східному регіоні України домінуючими збудниками ГКІ є УПМ. Клінічна картина недуги характеризується скаргами на слабкість, підвищення температури тіла, нудоту, блювання, діарею і при цьому супроводжується підвищеними показниками ендогенної інтоксикації та зниженням кількості біфідобактерій, лактобацил, кишкової палички з повноцінними ферментативними властивостями. Умовно патогенні бактерії (*K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. cloacae*), виділені від хворих ГКІ, характеризуються широким спектром факторів патогенності. АІА володіють 100 % досліджених клінічних ізолятів мікроорганізмів, АКА -  $(72,3 \pm 3,9)$  %, адгезивною активністю -  $(50,8 \pm 4,4)$  %. Значне зниження концентрацій ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 і sIg А відбувається при призначенні колоїдного срібла або комбінованого пробіотика ( $p < 0,001$ ), що вказує на регрес запально-деструктивних змін у шлунково-кишковому тракті. Оптимальною за ефективністю лікування і витратністю є схема одночасного прийому колоїдного срібла і комбінованого пробіотика на тлі базисної терапії ГКІ.

2 При ГКІ, спричинених УПМ, додаткове призначення колоїдного срібла і/або комбінованого пробіотика покращує результати лікування, а саме: призводить до швидшої нормалізації випорожнень ( $p < 0,05$ ), скорочення тривалості больового синдрому ( $p < 0,001$ ) і терміну перебування хворого у стаціонарі ( $p < 0,01-0,001$ ).

3 У пацієнтів з середньотяжким перебігом ГКІ, викликаних УПМ, незалежно від виду застосованих лікувальних засобів, у період ранньої реконвалесценції відбувається реверсія ЛШ, ГШ, ІЗЛК і Ілім до значень норми ( $p < 0,001$ ), що не супроводжується значними коливаннями вмісту лейкоцитів, рівня ШОЕ і зрушеннями в показниках червоної крові порівняно зі здоровими особами.

4 Період розпалу ГКІ, викликаних УПМ, супроводжується зростанням сироваткових рівнів як прозапальних (ІЛ-1 beta, ІЛ-6), так і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) інтерлейкінів і sIg А ( $p < 0,001$ ). У період ранньої реконвалесценції значне зниження концентрацій ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 і sIg А відбувається при призначенні

колоїдного срібла або комбінованого пробіотика ( $p < 0,001$ ), що вказує на регрес запально-деструктивних змін у шлунково-кишковому тракті.

5 В умовах призначення базисної терапії у хворих поглиблюється дефіцит мукозної мікрофлори ( $p < 0,05$ ) при виділенні інших УПМ на попередньому рівні. При поєднаному застосуванні колоїдного срібла та комбінованого пробіотика в повній мірі відбувається нормалізація популяційного складу мукозної мікрофлори ( $p < 0,05$ ).

6 При модельованій ГКІ, спричиненій УПМ, уведення до складу терапії колоїдного срібла у кількості 0,02 мг/добу протягом 7 діб не призводить до зрушень хімічного складу в кишечнику і печінці та має позитивний ефект у зменшенні активності запального процесу і виразності морфологічних змін у тканинах піддослідних тварин порівняно з базисною терапією.

7 Запропоноване інформаційно-програмне забезпечення СППР, що ґрунтується на змінах гематологічних, імунологічних і мікробіотичних показників, дозволяє об'єктивізувати визначення відповідної схеми лікування, прогнозування і попередження небажаних наслідків при ГКІ, спричинених УПМ.

8 Розроблена схема поєданого приймання колоїдного срібла і комбінованого пробіотика на тлі базисної терапії при ГКІ, спричинених УПМ, з позиції виявлених особливостей перебігу захворювання та на підставі фармакоекономічного аналізу, має найвищу ефективність витрат ( $CER=2,7$ ), що робить її оптимальною для задоволення потреб хворих.

9 За даним ВООЗ, Україна відноситься до країн із середнім рівнем поширеності вірусного гепатиту С – інфіковано від 1,0 % до 2,5 % громадян, що становить біля 1170000 осіб.

10 При проведенні інтерферонотерапії необхідна оцінка автоімунних порушень, оскільки інтерферон і інтерфероногенні препарати здатні їх індукувати.

11 До початку ПВТ необхідне обстеження пацієнтів на наявність автоантитіл, оскільки деякі пацієнти можуть мати автоімунні захворювання у маніфестній або латентній формі. До початку ПВТ у 5,6 раза частіше виявлялися підвищені

показники ANA (у 28 % обстежених) порівняно з особами з позитивними АМА (5 %) ( $p < 0.05$ ).

12 Доведено особливості кількісних та якісних змін автоімунного статусу у хворих при ПВТ на 12-му тижні порівняно із вихідними показниками: збільшення у 4 рази осіб з позитивними АМА ( $p < 0,05$ ), зниження у 1,6 раза кількості з позитивними ANA ( $p < 0,05$ ), переважання пацієнтів зі зниженням значень АТТГ (62 %) порівняно із обстеженими, у яких вони підвищилися (38 %) ( $p < 0,05$ ), відсутність залежності змін АТПО у динаміці (48 % - підвищення та 52 % зниження) ( $p > 0,05$ ).

13 Встановлена відсутність порушення білковосинтезуючої функції печінки (рівень білка у крові достовірно не змінювався –  $p > 0,05$ ), стан гепатоцитів на фоні ПВТ покращився (достовірне зниження рівня АсАТ, АлАТ –  $p < 0.05$ ).

14 Патологія ЩЗ є поширеним явищем на тлі ХВГС та зустрічається у кожного 4-го пацієнта інфікованого HCV. Серед тиреопатій найчастіше діагностувався дифузний зоб I-II ступеня (44,18 %,  $p < 0,05$ ) у осіб жіночої статі ( $p < 0,05$ ) при ХВГС спричиненому 1 та 3 генотипами ( $p < 0,05$ ).

15 Перебіг ХВГС при ураженні ЩЗ суттєво не відрізнявся від групи пацієнтів без тиреопатій.

16 АІТ частіше діагностувався у жінок з низьким вірусним навантаженням ( $p < 0,05$ ), на тлі нормальних показників Т3 та Т4. Виявлена тенденція до зниження кількості пацієнтів з високими титрами антитіл до ЩЗ залежно від тривалості ПВТ.

17 При проведенні стандартного нейропсихологічного тестування у хворих на хронічні вірусні гепатити встановлено когнітивні порушення переважно легкого ступеню. Водночас, у пацієнтів, що знаходились на противірусній терапії відмічалось значне погіршення психологічного стану, в тому числі депресивні розлади легкого та середнього ступеню тяжкості ( $t = 5.20$ ;  $p < 0.01$ ).

18 Частіше на рецидивну бешиху хворіють жінки (81,25 %) після 40 років. В більшості випадків патологічний процес локалізується на нижніх кінцівках (81,04 %). Серед клінічних форм переважає еритематозна (68,95 %) та еритематозна-бульозна (14,51 %).

19 Супутня патологія переважно зустрічається при рецидивній формі бешихи,

а саме: гіпертонічна хвороба (93,75 %), ожиріння (72,5 %), цукровий діабет (53,75 %), мікози стоп (77,5 %), варикозна хвороба (48,75 %), онкопатологія (8,75 %), лімфедема нижніх кінцівок (3,75 %). Такі ускладнення, як лімфо-венозна недостатність (22,5 %), лейкемоїдна реакція за мієлоїдним типом (3,75 %), токсична нефропатія (2,5 %), переважали у хворих на рецидивну форму бешихи.

20 Захворюваність на опісторхоз у Сумській області висока і має тенденцію до зростання. Хвороба переважно має латентний перебіг. З маніфестних форм недуги найчастіше виявляється холецистит (78,6%). Вирішальну роль у діагностиці хронічного опісторхозу має копроовоскопія (100%). Групу ризику складають рибалки та члени їх сімей (72,3%). Основним фактором передавання є солена та в'ялена риба.

21 За динамікою виявлення антитіл до ВІЛ1/2 серед різних груп населення Сумська область є відносно стабільною. Найбільш небезпечна епідемічна ситуацію склалася серед осіб, що перебувають у місцях позбавлення волі, де показники інфікування є на рівні або перевищують у 1,3-1,5 разу загальнонаціональні значення ( $p < 0,05$ ). Споживачі ін'єкційних наркотиків залишаються основною рушійною силою розповсюдження інфекції та складають 32,34 % осіб з ВІЛ. Тенденцією останніх років є збільшення питомої ваги нових випадків захворювання серед вагітних жінок (з 10,88 % у 2006 р. по 26,98 % у 2011 р.,  $p < 0,05$ ) і осіб, обстежених за клінічними показаннями (з 7,69 % у 2004 р. по 30,95 % у 2011 р.,  $p < 0,05$ ). Поширення ВІЛ-інфекції серед населення регіону характеризується переважним ураженням осіб чоловічої статі (64,99 %), репродуктивного та працездатного віку (на віковий діапазон від 18 до 40 років припадає 89,87 % нових випадків ВІЛ-інфекції).

22 Визначено соціально-поведінкові фактори, які сприяють поширенню ВІЛ серед населення регіону: незахищені статеві контакти, у тому числі з наркозалежними особами (84,62 %); споживання наркотичних речовин ін'єкційним шляхом (62,80 %); перебування в місцях позбавлення волі (35,90 %); наявність венеричних захворювань (29,49 %).

23 У ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається підвищення сироваткової концентрації ІЛ-10 ( $p < 0,001$ ) і TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ); зміни показників більш виражені у хворих при рівні CD4+ Т-лімфоцитів  $\leq 200$  клітин/мкл (ІЛ-10,  $p < 0,001$ ; TNF- $\alpha$ ,  $p < 0,05$ ). Серед пацієнтів з рівнем ІЛ-10 – 10,0 пг/мл і вище та TNF- $\alpha$  – 1,0 пг/мл і вище, частіше виявляються пізні стадії захворювання ( $p < 0,05$ ), тяжкий перебіг недуги, обумовлений наявністю численних опортуністичних інфекцій ( $p < 0,05$ ), зокрема туберкульозу ( $p < 0,01$ ) і паразитарних інвазій ( $p < 0,05$ ). Достовірно значимих змін сироваткового рівня ІЛ-4 у ВІЛ-інфікованих осіб не встановлено.

24 Серед популяції ВІЛ-інфікованих українців Північно-Східного регіону домінуючими варіантами поліморфних ділянок промотерних регіонів генів ІЛ-4 (-590С/Т), ІЛ-10 (-592С/А), TNF- $\alpha$  (-308G/А) є гомозиготи за основним алелем (62,82 %, 53,85 %, 62,82 % відповідно), що відповідає показникам донорів крові, групи високого ризику зараження і у цілому відображає закономірності розподілу генотипів серед європеїдного населення. Проте, в осіб з ВІЛ є підвищений вміст Т/Т варіанту гену ІЛ-4 ( $p < 0,05$ ), G/А TNF- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ) (сприйнятливість щодо інфікування ВІЛ не залежить від статі ( $p > 0,05$ )) і А/А ІЛ-10, який асоціювався з захворюванням у чоловіків ( $p < 0,05$ ). Виявлений протекторний вплив носійства гомозиготного за основним алелем генотипу ІЛ-10 серед чоловічої популяції ( $p < 0,05$ ).

25 Доведено, що *in vivo* рівень продукції цитокінів визначається алельними варіантами відповідних генів: високі рівні інтерлейкінів як у нормі, так і при ВІЛ-інфекції виявлені у гомозигот за основними алелями генів ІЛ-10 ( $p < 0,05-0,001$ ) і TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ), низька продукція ІЛ-10 – в осіб зі СНІДом, носіїв мінорного генотипу А/А ( $p < 0,01$ ). Встановлена асоціація носійства варіанту С/А гену ІЛ-10 з бактеріальними, С/С ІЛ-10 і G/А TNF- $\alpha$  – з вірусними, С/Т ІЛ-4 – з грибковими інфекціями; протекторний вплив А/А ІЛ-10 – при грибкових, С/А ІЛ-10 – при вірусних, G/G TNF- $\alpha$  – при вірусних і паразитарних захворюваннях ( $p < 0,05$ ).

26 Запропоноване інформаційно-програмне забезпечення системи підтримки прийняття рішень на підставі виявлених змін імунологічних і генетичних показників сприяє своєчасній діагностиці опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих осіб,

надаючи можливість вчасно поставити діагноз і прогнозувати небажані наслідки при ВІЛ-інфекції/СНІДі.

27 Захворюваність на інфекційний мононуклеоз у Північно – Східному регіоні України висока і має тенденцію до зростання. На інфекційний мононуклеоз частіше хворіють діти та особи молодого віку, частіше хворіє міське населення.

Хвороба переважно має середньотяжкий перебіг, характеризується вираженим поліморфізмом. Найхарактернішими ознаками інфекційного мононуклеозу є генералізована лімфаденопатія, тонзиліт, гепатолієнальний синдром.

28 З використанням методів специфічної діагностики встановлено, що інфекційний мононуклеоз викликає не тільки EBV, а й інші герпесвіруси, особливо CMV, а також часто це є мікст-інфекція – EBV+ CMV.

29 На герпесвірусні інфекції частіше хворіють жінки старше 40 років. Причиною первинної форми ГВІ є контакт з хворою людиною ( $75,0 \pm 8,0$  %), реактивація інфекції відбувається внаслідок переохолодження (60 %), ГРВІ (31,4 %). З клінічних форм переважає хронічна (реактивована) інфекція (81,4 %). Ускладнення більш притаманні ГВІ, спричиненою HSV - 1. У хворих на HSV-3-інфекцію найчастіше діагностується спінальна форма з локалізацією процесу за ходом міжреберних нервів (85,7 %).

30 Основною особливістю епідемічного сезону з грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій у 2009-2010 рр. є початок циркуляції нового пандемічного штаму вірусу грипу А (H1N1) Каліфорнія. У клінічному матеріалі від осіб хворих на грип та ГРВІ, МФА в епідсезоні 2010-2011 рр. виявлено антигенів вірусів грипу А у 2,8 рази, антигенів вірусів грипу В у 25 раз більше ніж у 2005-2006 рр. При стабільно високому, протягом 2006-2010 рр., рівні колективного імунітету до вірусу грипу В, у 2010 р. у сироватці крові донорів виявлені антитіла у титрах 1:40 і вище - у 59,5 % досліджень до вірусу грипу А(H1N1) Каліфорнія та у 51,1 % до вірусу грипу А (H3N2).

31 Серед пацієнтів з ГНГ переважають особи репродуктивного та працездатного віку (на віковий діапазон від 18 до 59 років припадає понад 90 %). Доцільно здійснювати визначення прокальцитоніну для підтвердження

бактеріального генезу гарячок та СРП для контролю за станом хворого та ефективністю антибактеріальної терапії. СРП доцільно застосовувати у щоденному моніторингу ефективності антибактеріальної терапії з метою прийняття рішення про відміну антибактеріального препарату. Прокальцитонін доцільно використовувати при диференціальній діагностиці гарячок та з метою швидкого розпізнавання небезпечних ускладнень (сепсис, гнійні процеси тощо). Підвищення прокальцитоніну зареєстроване у 80,0 % хворих з сепсисом до  $(17,47 \pm 0,88)$  та у 50,0 % - з локальним гнійним процесом до  $(4,89 \pm 1,05)$ .

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 З метою прискорення одужання хворих, зменшення тривалості клінічних проявів ГКІ, спричинених УПМ, покращання репарації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і нормалізації мікробіоценозу товстої кишки, слід призначати на фоні загальноприйнятої терапії розчин колоїдного срібла з розмірами частинок 25 нм, концентрацією 10 мг/л по 100 мл три рази на добу за 15 хвилин до їжі та комбінований пробіотик “Лакто” по 1 капсулі три рази на добу через 30 хвилин після приймання їжі протягом 5 днів.

2 При ГКІ та сальмонельозах необхідно розраховувати інтегративні показники ендогенної інтоксикації, досліджувати популяційний склад мікробіоти кишечника з подальшим використанням для прогнозування перебігу недуги і корекції дисбіотичних зрушень.

3 В інфекційних стаціонарах та КІЗах слід впровадити інформаційно-програмне забезпечення СППР, для об'єктивного визначення відповідної схеми лікування, прогнозування і попередження небажаних наслідків при гострих кишкових інфекціях.

4 З метою попередження розвитку автоімунних уражень, перед плануванням ПВТ необхідно обов'язкове з'ясування клінічних даних, наявності супутньої патології з порушення автоімунних процесів.

5 При проведенні ПВТ особливу увагу звертати не лише на початкове значення АТ, але й на зміну їх у динаміці для прогнозування виникнення автоімунних захворювань внаслідок дисбалансу в автоімунних процесах.

6 Слід здійснювати моніторинг маркерів автоімунних процесів пацієнтів із високим рівнем вірусного навантаження та комбінацією алелів ІЛ-28В СТ/ТТ, СТ/ТГ.

7 З метою ранньої діагностики патології ЩЗ необхідно здійснювати дослідження на наявність автоімунних антитіл до тканини залози хворих на ХВГС,



жіночої статі, спричинений 1 та 3 генотипом HCV з низьким вірусним навантаженням

8 Здійснювати визначення рівня АТПО як основного показника автоімунного ураження щитоподібної залози, так як він є найпоказовішим серед інших імунологічних маркерів.

9 При проведенні ПВТ рекомендовано проводити дослідження ЩЗ на першому місяці лікування, тому що у цей час частіше виявлялись імунологічні зміни що вказують на ураження залози.

10 При госпіталізації хворих на хронічні вірусні гепатити та плануванні протівірусної терапії необхідно обстежувати їх на наявність когнітивних розладів з використанням стандартних нейропсихологічних тестів.

11 Пацієнтам, яким проводиться протівірусна терапія, необхідно регулярно в динаміці контролювати психологічний стан, депресивні розлади та здійснювати попередження їх поглиблення.

12 Враховуючі клінічні особливості перебігу рецидивної форми бешихи, тяжкі наслідки захворювання, розвиток ускладнень, звернути особливу увагу на дотримання рекомендованого курсу біцилінопрофілактики та проведення сезонної профілактики біциліном-5 групам ризику.

13 Необхідна раціональна антибактеріальна терапія первинної бешихи з урахуванням здатності гемолітичного стрептококу до утворення внутрішньоклітинних L-форм бактерій.

14 Для лікування рецидивної бешихи необхідні повторні курси антибактеріальної терапії з використанням антибіотиків резерву та обов'язкове призначення глюкокортикостероїдів.

15 Враховуючи високу інвазованість населення Сумської області опісторхісами, необхідно проводити скринінг на опісторхоз населення в епідемічних осередках та хворим гастроентерологічного профілю.

16 У комплексному обстеженні хворих на ВІЛ-інфекцію слід здійснювати визначення сироваткових рівнів IL-10 і TNF- $\alpha$  і алельного поліморфізму їх генів IL-

10 (-592C/A), TNF- $\alpha$  (-308G/A) з метою прогнозування ризику розвитку опортуністичних інфекцій і проградієнтного перебігу захворювання.

17 Для підвищення ефективності прогнозування небажаних наслідків при ВІЛ-інфекції рекомендується використовувати інформаційно-програмне забезпечення системи підтримки прийняття рішень, що ґрунтується на виявлених змінах імуногенетичних показників.

18 З метою удосконалення епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією рекомендується впровадити у практику облік показника поширення захворювання серед різних груп з розрахунку на 100 000 населення регіону, що дозволить повною мірою характеризувати епідеміологічну ситуацію з ВІЛ-інфекції в умовах регіону.

19 З метою зменшення рівня захворюваності на герпетичну інфекцію, необхідно встановити причини імунодефіциту, своєчасно виявити і попередити ускладнення, санувати вогнища хронічної інфекції.

20 Для попередження інфікування новонародженого в пологах вагітні жінки повинні бути обстежені на герпетичну інфекцію. При виявленні у жінок в пологах клінічно явної герпетичної інфекції (особливо первинної) ставиться питання щодо кесаревого розтину. Особам, у яких часто бувають загострення герпесу, рекомендується перевірити стан імунітету і пройти обстеження, в тому числі на наявність інших прихованих інфекцій.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР**

1. Чемич Н. Д. Описторхоз в Украине: эпидемиологические и клинические особенности / Н. Д. Чемич, В. В. Захлебаева, Н. И. Ильина // Журнал инфектологии. - 2011. - Т.3, № 2 - С. 56-62.
2. Чемич М. Д. Сучасні тенденції епідемічного процесу ВІЛ-інфекції на Сумщині / М. Д. Чемич, А. І. Піддубна // Профілактична медицина. – 2011. – №2 (14). – С. 49-53.
3. Чемич М. Д. Епідеміологічні та етіологічні особливості сучасних гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян // Профілактична медицина. – 2011. – № 3.– С. 43-46.
4. Чемич М. Д. Грип А/Н1N1 Каліфорнія на Сумщині і особливості клінічного перебігу / М. Д. Чемич, В. В. Захлебаєва, Н. І. Ільїна, Н. В. Клименко // Інфекційні хвороби. – 2011. - №3. – С. 38-41.
5. Чемич М. Д. Епідеміологічні та клінічні особливості гострих кишкових інфекцій різної етіології у дорослих / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян, В. М. Голубнича // Вісник СумДУ. – 2011. – № 2. Т 2 – С. 109-114
6. Чемич М. Д. Антигени головного комплексу гістосумісності та характер імунної відповіді при хронічних вірусних гепатитах / М. Д. Чемич, В. В. Рябіченко // Вісник СумДУ. Серія Медицина – 2011. – № 1. Т 2 – С. 87-92.
7. Чемич М. Д. Аналіз частоти парентеральних втручань у хворих на вірусні гепатити В і С / М. Д. Чемич, А. О. Сніцар, Є. М. Алексеева // Вісник СумДУ. Серія Медицина – 2011. - № 1. С. 79-86.
8. Рябіченко В. В. Можливості сучасної терапії хронічного вірусного гепатиту С / В. В. Рябіченко // Гепатологія. – 2011. - №3. – С. 81-86.

9. Чемич Н. Д. Проблема описторхоза в Северо-Восточном регионе Украины / Н. Д. Чемич, В. В. Захлебаева, Н. И. Ильина // Инфектология. - 2012. - Т.4, №3. - С. 112-113.
10. Чемич Н. Д. Лейшманиоз в Украине / Н. Д. Чемич, В. В. Захлебаева, Н. И. Ильина // Инфектология. - 2012. - Т.4, №3. - С. 113.
11. Piddubna A. I. Modern trends of the epidemic process of HIV infection in North-Eastern region of Ukraine / A. I. Piddubna, M. D. Chemych // HIV&AIDS Review. – Vol. 11. – issue 4. – 2012. – P. 84-86
12. Чемич Н. Д. Проблема описторхоза в Украине и современные подходы к их лечению / Н. Д. Чемич, Н. И. Ильина, В. В. Захлебаева // Georgian Medical News. – 2012. – № 11 (212). – С. 69-73.
13. Чемич Н. Д. Морфологические изменения кишечника при экспериментальной острой кишечной инфекции в условиях терапии коллоидным серебром / Н. Д. Чемич, Е. С. Половян // Georgian Medical News. – 2012. – № 6 (207). – С. 63–67.
14. Чемич М. Д. Проблема опісторхозу в Сумській області / М. Д. Чемич, Н. І. Ільїна, В. В. Захлебаєва // Вісник Сумського державного університету. - 2012. - №1. - С. 144-149.
15. Малиш Н. Г. Епідеміологічні аспекти грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій у Північно-Східному регіоні України у 2005-2011 роках / Н. Г. Малиш // Вісник Сумського державного університету. - 2012. - №1. - С. 136-144.
16. Малиш Н. Г. Захворюваність і етіологічна структура гострих кишкових інфекцій на сучасному етапі / Н. Г. Малиш, К. С. Полов'ян, М. Д. Чемич // Інфекційні хвороби. - 2012. - №3 (69) - С. 36-42.
17. Малиш Н. Г. Вірусологічний моніторинг як складова епідеміологічного нагляду за грипом / Н. Г. Малиш, В. В. Захлебаєва // Профілактична медицина. - 2012. - №1 - С. 59-62.

18. Піддубна А. І. Поліморфізм генів цитокінів і ВІЛ-інфекція / А. І. Піддубна, М. Д. Чемич // Інфекційні хвороби. – №1 (67). – 2012. – С. 75-83.
19. Чемич М. Д. Зміни цитокінів, мікробіоценозу кишечника та клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій при використанні наносрібла / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян // Інфекційні хвороби. – 2012. – №2 (68). – С. 46-51.
20. Чемич М. Д. Вплив “Лакто” на клінічний перебіг, імунологічні та мікробіотичні зміни при гострих кишкових інфекціях / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2012. – № 35. – С. 303-310.
21. Полов'ян К. С. Система підтримки прийняття рішень для визначення схеми лікування гострої кишкової інфекції / К. С. Полов'ян, А. С. Довбиш, Г. А. Стадник // Вісник Сумського державного університету. Серія Технічні науки. – 2012. – № 1. – С. 21-26.
22. Piddubna A. I. IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  profile and immunological changes in North-Eastern Ukrainian HIV-infected individuals/ A. I. Piddubna, M. D. Chemych // HIV&AIDS Review. – Vol. 12. – issue 3. – 2013. – P. 68-72.
23. Чемич Н. Д. Оценка персистентного потенциала доминирующих возбудителей острых кишечных инфекций / Н. Д. Чемич, Н. Г. Малыш, В. Н. Голубничая // Yeorgian medical News. - 2013. - №5(2013). - С.54-58.
24. Голубничая В. Н. Острые кишечные инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*: эпидемиолого-биологические особенности / В. Н. Голубничая, Н. Г. Малыш // Вестник РАМН. - 2013. № 8. - С. 24 - 27.
25. Piddubna A. I. Emerging HIV epidemic in North-Eastern Ukraine: monitoring among different population groups / A. I. Piddubna, M. D. Chemych // International Journal of Infection Control. – Vol. 9. – issue 3. – 2013. – P. 1-5.
26. Чемич Н. Д. Фармакоэкономический анализ современных подходов к лечению острых кишечных инфекций / Н. Д. Чемич, Е. С. Полов'ян // Рецепт. - № 1 (87). - 2013. - С. 69-74.

27. Чемич Н. Д. Атоксил в лечении острых вирусных гепатитов / Н. Д. Чемич, В. В. Захлебаева, Н. И. Ильина // Рецепт. - №2 (88). - 2013 - С. 76-82.
28. Чемич Н. Д. Инновационные компьютеризированные системы для выбора лечебной тактики и прогнозирования риска при инфекционной патологии / Н. Д. Чемич., Е. С. Половян, А. И. Поддубная // Медицина и экология. - 2013.
29. Чемич М. Д. Мікробіотичні та фармакоєкономічні аспекти раціонального лікування гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян // Інфекційні хвороби. - № 1 (71). - 2013. - С. 57-60.
30. Чемич М. Д. Імунологічні зміни та профіль цитокінів у хворих на ВІЛ-інфекцію / М. Д. Чемич, А. І. Піддубна // Інфекційні хвороби. – №2 (72). – 2013. – С. 20-26.
31. Чемич М. Д. Диференційна діагностика гарячок з використанням показників С-реактивного протеїну та прокальцитоніну / М. Д. Чемич, А. О. Сніцар, Н. А. Сніцар // Інфекційні хвороби. – №2 (72). – 2013. – С. 20-26.
32. Чемич Н. Д. Лейшманиоз: современные аспекты / Н. Д. Чемич, В. В. Захлебаева, Н. И. Ильина // Клиническая инфектология и паразитология. - №2(05). - 2013. - С. 105-113.
33. Чемич М. Д. Система цитокінів та поліморфізм генів при вірусних гепатитах (огляд літератури) / М. Д. Чемич, В. В. Рябіченко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. - Том 1, №1. - 2013 - С. 22-27.
34. Малиш Н. Г. Гострі кишкові інфекції: захворюваність, етіологічна структура, біологічні властивості збудників / Н. Г Малиш // Проблеми військової охорони здоров'я збірник наукових праць військово-медичної академії. - К.- 2013. - Вип. 37. - С. 24-27.
35. Малиш Н. Г. Сучасні аспекти епідеміології шигельозів у Північно-Східному регіоні України / Н. Г. Малиш // Український медичний часопис. - 2013. - № 5 (97). - С. 145-148.

36. Довбиш А. С. Інформаційно-екстремальний алгоритм навчання унімодального класифікатора для діагностування опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих осіб / А. С. Довбиш, Г. А. Стадник, А. І. Піддубна // Радіоелектронні і комп'ютерні системи. – №2 (61). – 2013. – С. 64-68.

37. Малыш Н. Г. Biological properties of opportunistic microorganisms, excitors of acute intestinal infections / Н. Г. Малыш, Н. Д. Чемич, В. Н. Голубничая // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. – № 10. - Р. 45-48.

38. Малыш Н. Г. The biological characteristics of dominated agents of acute enteric infections / Н. Г. Малыш, Н. Д. Чемич, В. Н. Голубничая / Мікробіологічний журнал. - 2013. – Т. 75, № 6. - Р.36-41.

39. Чемич Н. Д. Использование инновационных компьютеризированных систем в практике инфекциониста / Н. Д. Чемич, Е. С. Половьян, А. И. Поддубная // Клиническая инфектология и паразитология . – № 1 (08). – 2014. – С. 11-18.

40. Малыш Н. Г. Современные аспекты эпидемиологии острых кишечных инфекций вирусной этиологии / Н. Г. Малыш, Н. Д. Чемич // Журнал инфектологии. – 2014. - № 1. – С.84-88.

41. Чемич Н. Д. Морфология печени при экспериментальной острой кишечной инфекции в условиях терапии коллоидным наноаквахелатом серебра / Н. Д. Чемич, Е. С. Половьян, Р. А. Москаленко, С. Д. Бончев, А. Н. Романюк // Наука молодых - 2014. - №1. - С. 44-52.

42. Чемич Н. Д. Особенности описторхоза в природном очаге / Н. Д. Чемич, Н. И. Ильина, В. В. Захлебаева // Актуальная инфектология. - 2014. - № 2(3). - С. 72-74.

43. Малиш Н. Г. Діареєгенні ешерихіози: захворюваність, етіологічний пейзаж, фактори ризику / Н. Г. Малиш, М. Д. Чемич // Інфекційні хвороби. – 2014. – №3. – С. 45-53.

44. Чемич М. Д. Епідеміологічна ситуація з Лайм-бореліозу в Сумській області / М. Д. Чемич, Т.О. Болецька // Інфекційні хвороби. – 2014. – №3. – С. 82-86.

45. Чемич М. Д. Особливості впливу бабезійної інфекції на будову шлунка нелінійних мишей / М. Д. Чемич, Т. О. Болецька // *Аннали Мечниковського Інститута*. - №3. - 2014.- С. 40-44.

46. Чемич М. Д. Поліморфізм генів цитокінів у хворих на ВІЛ-інфекцію / М. Д. Чемич, А. І. Піддубна // *Журнал клінічних та експериментальних досліджень*. – №2 (Suppl 1). – 2014. – С. 29-37.

47. Малиш Н. Г. Сучасні епідеміологічні особливості шигельозу та сальмонельозу / Н. Г. Малиш, М. Д. Чемич // *Журнал клінічних та експериментальних досліджень*. –№1. – 2014. – С. 74-79.

48. Голубнича В. М. Адгезивний та персистентний потенціал умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених із респіраторного тракту хворих на ГРВІ / В. М. Голубнича, М. Д. Чемич // *Журнал клінічних та експериментальних досліджень*. –№2. – 2014. – С. 153-159.

49. Чемич Н. Д. Проблемы оросторхоза в Украине и современные подходы к лечению / Н. Д. Чемич, Н. И. Ильина, В. В. Захлебаева, С. Е. Шолохова // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. - №1. - 2014. - С. 45-48.

50. Малыш Н. Г. Нозологическая структура острых кишечных инфекций. Эндогенные факторы риска / Н. Г. Малыш, А. И. Поддубная, О. Н. Чемич, А. М. Зарицкий // *Иммунология. Аллергология. Инфектология*. – 2015. – №3. – 78-86.

51. Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні особливості сучасної бешихи / М. Д. Чемич, Н. І. Ільїна, В. В. Захлебаєва, Н. О. Капустян // *Інфекційні хвороби*. - № 4. - 2014. - С. 39-42.

52. Сніцар А. О. Пункційна біопсія печінки. Клініко-лабораторні паралелі / А. О. Сніцар // *Актуальна інфектологія*. - №2(7). - 2015. - С. 76-77.

53. Чемич О. М. Клініко-епідеміологічні, лабораторні особливості сучасних сальмонельозів / О. М. Чемич // *Журнал клінічних та експериментальних досліджень*. - №2. - 2015. - С. 299-308.



54. Малиш Н. Г. Епідеміолого-клінічні аспекти діареєгенних ешерихіозів на сучасному етапі / Н. Г. Малиш, О. М. Чемич, С. В. Гуріна // Журнал клінічних та експериментальних досліджень. – №2. – 2015. – С. 317-325.

55. Чемич М. Д. Інтегральна оцінка знань студентів-медиків з ВІЛ-інфекції/СНІДу / М. Д. Чемич, Л. А. Павлюк, Л. І. Рогаль // Журнал клінічних та експериментальних досліджень // 2015. – №3. – С. 393-399.

56. Чемич М. Д. Особливості перебігу ВІЛ-інфекції залежно від шляхів інфікування / М. Д. Чемич, А. І Піддубна // Інфекційні хвороби. - 2016. - 3(85). - С. 23-27.

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

58. Малыш Н. Г. Incidence, predisposing risk factors for the development and spreading of acute intestinal infections in the north-eastern region of Ukraine / Н. Г. Малыш, Н. Д. Чемич, А. М. Зарицкий // Журнал "Гигиена и санитария". - 2016. - Том 95. - №3. - С. 287-297.

59. Чемич М. Д. Еколого-біологічні, епідеміологічні та клінічні аспекти ендемічного осередку опісторхозу в Сумській області / М. Д. Чемич, Т. І. Фотіна, Г. А. Фотіна, Н. І. Ільїна, С. М. Назаренко // Інфекційні хвороби. - 2016. - №2(84). - С.48-54.

60. Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні особливості герпесвірусної інфекції / М. Д. Чемич, М. В. Лимарь, В. В. Ільїна // Інфекційні хвороби. - 2016. - №1(83). - С.23-27.

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

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

63. Чемич О. М. 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. - Т. 4, № 3. - С. 426-441.

64. Малиш Н. Г. Захворюваність, вплив природних, соціальних та екологічних факторів на епідемічний процес гострих кишкових інфекцій / Н. Г. Малиш // *Журнал клінічних та експериментальних досліджень*. - 2016. - Т. 4, №3. - С.128-137.

65. Малиш Н. Г. Сальмонельози в Україні: проблемні питання епідеміологічного нагляду / Н. Г. Малиш, А. М. Зарицький, Т. Г. Глушкевич // *Журнал "Профілактична медицина"*. - 2016. - №1-2. - С. 33-40.

66. Болецька Т.О. Зміни інтегральних гематологічних індексів у осіб з групи ризику щодо Лайм-бореліозу в залежності від серологічної ідентифікації / Т. О. Болецька // *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. - 2016. - Т. 4, № 1. - С. 153-160.

67. Чемич М. Д. Когнітивні та психологічні порушення у хворих на хронічні вірусні гепатити В і С / М. Д. Чемич, І. С. Чайка, О. М. Чемич, Н. І. Ільїна // *Науково-практичний журнал Гепатологія*. - 2016. - № 3. - С. 43-50

68. Чемич О. М. 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. – Т. 4, № 4. – С. 572-582.

69. Пат. 93780 Україна, МПК G01N 33/53 (2006.01). Спосіб оцінки ступеня ризику розвитку асоційованої патології у віл-інфікованих осіб / М. Д. Чемич (UA),

А. І. Піддубна; опублік. 10.10.2014, Бюл.№ 19. Код посилання <a href="http://uapatents.com/11-93780-sposib-ocinki-stupenya-riziku-rozvitku-asocijovano-patologi-u-vil-infikovanikh-osib.html" target="\_blank" rel="follow" title="База патентів України">Спосіб оцінки ступеня ризику розвитку асоційованої патології у віл-інфікованих осіб</a>

70. Пат. 85885 Україна, МПК (2013.01), G01N 33/53 (2006.01), A61B 5/00. Спосіб прогнозування розвитку опортуністичних інфекцій у віл-інфікованих осіб / М. Д. Чемич (UA), А. І. Піддубна (UA); опублік. 10.12.2013, Бюл.№ 23. Код посилання<a href="http://uapatents.com/7-85885-sposib-prognozuvannya-rozvitku-oportunistichnikh-infekcijj-u-vil-infikovanikh-osib.html" target="\_blank" rel="follow" title="База патентів України">Спосіб прогнозування розвитку опортуністичних інфекцій у віл-інфікованих осіб</a>

71. Пат. 73202 Україна, МПК А61К 35/74 (2006.01). Спосіб лікування гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами з використанням комбінованого пробіотика і колоїдного срібла / М. Д. Чемич (UA), К. С. Полов'ян (UA); опублік. 10.09.2012, Бюл.№ 17. Код посилання <a href="http://uapatents.com/9-73202-sposib-likuvannya-gostrikh-kishkovikh-infekcijj-viklikanikh-umovno-patogennimi-mikroorganizmami-z-vikoristannyam-kombinovanogo-probiotika-i-kolodnogo-sribla.html" target="\_blank" rel="follow" title="База патентів України">Спосіб лікування гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами з використанням комбінованого пробіотика і колоїдного срібла</a>

72. Пат. 71846 Україна, МПК А61К 33/38 (2006.01). Спосіб лікування гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами з використанням колоїдного срібла / М. Д. Чемич (UA), К. С. Полов'ян (UA), С. В. Гуков (UA); опублік. 25.07.2012, Бюл.№ 14. Код посилання <a href="http://uapatents.com/9-71846-sposib-likuvannya-gostrikh-kishkovikh-infekcijj-viklikanikh-umovno-patogennimi-mikroorganizmami-z-vikoristannyam-kolodnogo-

sribla.html" target="\_blank" rel="follow" title="База патентів України">Спосіб лікування гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами з використанням колоїдного срібла</a>

73. Половьян Е. С. Влияние наносеребра на клиническое течение острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами / Е. С. Половьян // Материалы 76-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых // Молодёжная наука и современность. – Курск, ГОУ ВПО КГМУ. – 2011. – Т. I. – С. 47–48.

74. Поддубная А. И. Грибковые поражения у ВИЧ-позитивных лиц / А. И. Поддубная // Проблемы медицинской микологии. – Том 13. - №2. – 2011. – С. 102.

75. Сніцар А. О. Морфологічні та клініко-лабораторні паралелі у хворих на хронічний гепатит С / А. О. Сніцар, Л. П. Кулеш // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму інфекціоністів України // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб, м. Тернопіль, ТДМУ Укрмедкнига. – С. 348-349.

76. Ільїна Н. І. Особливості ураження ЦНС при токсоплазмозі / Н. І. Ільїна, В. В. Захлебаєва // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції пленуму Асоціації інфекціоністів України // Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування, м. Харків, "Апостроф". - 2011. - С. 105-106.

77. Полов'ян К. С. Імунологічні та мікробіотичні зміни та їх зв'язки при гострих кишкових інфекціях під впливом колоїдного цитрату наносрібла / К. С. Полов'ян // Матеріали XI наукової конференції студентів і молодих вчених " Новини і перспективи медичної науки", 13-15 квітня 2011.- Дніпропетровськ: ДДМА, 2011 р.- Ч.І. - С. 147-148.

78. Чемич М. Д. Особливості перебігу ВІЛ-інфекції з ураженням нервової системи / М. Д. Чемич // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю // Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування, м. Харків, "Апостроф". – 2011. – С. 204-205.

79. Чемич М. Д. Гендерний фактор у поширенні ВІЛ-інфекції на Сумщині / М. Д. Чемич, Н. Г. Малиш, А. І. Піддубна // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю // Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і захворювань з парентеральним шляхом передачі, м. Харків. - 2011. - С. 76-78.

80. Чемич М. Д. Поширення парентеральних гепатитів на Сумщині // М. Д. Чемич, А. О. Сніцар, І. О. Троцька, В. В. Рябіченко // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму інфекціоністів України // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб, м. Тернопіль, ТДМУ Укрмедкнига. – С. 70-72.

81. Рябіченко В. В. Ефективність комбінованої противірусної терапії препаратами пегільованих інтерферонів і рибавірином при лікуванні хворих на хронічний гепатит С / В. В. Рябіченко // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму інфекціоністів України // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб, м. Тернопіль, ТДМУ Укрмедкнига. – С. 372.

82. Полов'ян К. С. Гострі кишкові інфекції нез'ясованої етіології // К.С. Полов'ян, В. М. Голубнича // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму інфекціоністів України // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб, м. Тернопіль, ТДМУ Укрмедкнига. – С. 94-95.

83. Чемич М. Д. Предиктори інфікування вірусом імунодефіциту людини в умовах Північно-Східного регіону України / М. Д. Чемич, А. І. Піддубна // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб, м. Тернопіль, ТДМУ Укрмедкнига. – С. 323-325.

84. Чемич М. Д. Вплив наносрібла на клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій, мікробіоценоз кишечника і цитокіни / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму інфекціоністів України // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб, м. Тернопіль, ТДМУ Укрмедкнига. – С. 135-136.

85. Осадча Т. І. Пандемічний грип А / H1N1 – особливості клінічного перебігу / Т. І. Осадча, В. С. Пінчук, М. Д. Чемич, Н. І. Ільїна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму інфекціоністів України // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб, м. Тернопіль, ТДМУ Укрмедкнига. – С. 214.

86. Пастушенко І. В. Тяжкий грип А / H1N1: клініко-епідеміологічні особливості / І. В. Пастушенко, В. І. Триус, М. Д. Чемич, Н. І. Ільїна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму інфекціоністів України // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб, м. Тернопіль, ТДМУ Укрмедкнига. – С. 240.

87. Чемич М. Д. Опісторхоз у північному регіоні Сумщини / М. Д. Чемич, О. А. Шарій // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму інфекціоністів України // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб, м. Тернопіль, ТДМУ Укрмедкнига. – С. 75.

88. Ільїна Н. І. Застосування гепасолуNeO в лікуванні вірусних гепатитів / Н. І. Ільїна // Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів // Актуальні питання клінічної медицини, м. Суми. - 2011 – С. 135.

89. Захлебаєва В. В. Особливості перебігу вірусних гепатитів В і С / В. В. Захлебаєва // Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів // Актуальні питання клінічної медицини, м. Суми. - 2011 – С. 134.

90. Полов'ян К. С. Вивчення впливу колоїдного цитрату наносрібла на клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій, мікробіоценоз кишечника і цитокіни / Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів // Актуальні питання клінічної медицини, м. Суми. - 2011 – С. 147.

91. Полов'ян К. С. Гематологічні, імунологічні та мікробіотичні профілі в популяції Північно-Східного регіону України в сучасних умовах / К. С. Полов'ян //

Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів // Актуальні питання клінічної медицини, м. Суми. - 2011 – С. 138.

92. Болецька Т. О. Клініко-епідеміологічні особливості іксодового кліщового бореліозу на Сумщині, підходи до діагностики / Т. О. Болецька, М. Д. Чемич // Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів // Актуальні питання клінічної медицини, м. Суми. - 2011 – С. 132.

93. Піддубна А. І. Залежність клінічних проявів вірусних та паразитарних хвороб при ВІЛ-СНІД від рівня імунокомпетентних клітин / А. І. Піддубна // Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів // Актуальні питання клінічної медицини, м. Суми. - 2011 – С. 147.

94. Чемич Н. Д. Проблема опісторхоза в Северо-Восточном регионе Украины / Н. Д. Чемич, В. В. Захлебаева, Н. И. Ильина // Инфектология. - 2012. - Т.4, №3. - С. 112-113.

95. Чемич Н. Д. Лейшманиоз в Украине / Н. Д. Чемич, В. В. Захлебаева, Н. И. Ильина // Инфектология. - 2012. - Т.4, №3. - С. 113.

96. Чемич М. Д. Природний осередок опісторхозу на Сумщині / М. Д. Чемич, В. В. Захлебаєва, Н. І. Ільїна / Природно-осередкові інфекції // Мат.-ли Всеукраїнської наук.-практичної конференції інфекціоністів, 17-18 травня 2012 р. – Ужгород: ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, 2012. – С. 32-34.

97. Захлебаєва В. В. Основні принципи лікування опісторхозу / В. В. Захлебаєва, А. О. Сніцар, Н. І. Ільїна // Природно-осередкові інфекції // Мат.-ли Всеукраїнської наук.-практичної конференції інфекціоністів, 17-18 травня 2012 р. – Ужгород: ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2012. – С. 28-29.

98. Чемич М. Д. Вивчення клінічного ефекту колоїдного срібла на моделі гострої кишкової інфекції *in vivo* / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян, Т. В. Івахнюк, В. М. Дейнека // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини // Мат.-ли Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, присвяченої 155-

річчю з дня народження В.В. Підвисоцького, 19-20 квітня 2012 р. – Одеса: Одеський мед університет, 2012. – С. 156.

99. Чемич М. Д. Фармакоеконімічний аналіз різних способів лікування гострих кишкових інфекцій / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян //Актуальні питання створення нових лікарських засобів // Мат-ли Всеукраїнської наук.-практичної конференції студентів та молодих вчених, II том, 19-20 квітня 2012 р. – Харків: НФаУ, 2012. – С. 567.

100. Половян Е. С. Влияние коллоидного серебра и пробиотика на профиль цитокинов при острых кишечных инфекциях / Е. С. Половян //Актуальные вопросы медицинской науки // Сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с междунар. участием, посвященной 70-летию проф. А.А. Чумакова. – Ярославль: ООО “Издательско-полиграфический комплекс “Индиго”, 2012. – С. 79

101. Чемич М. Д. Вплив колоїдного срібла і комбінованого пробіотика на клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян // Сучасний стан та проблеми інфекційної захворюваності в Україні // Тези доповідей наук.-практичної конференції, 10-11 жовтня 2012 р. – Київ: ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, 2012. - С. 19

102. Чемич М. Д. Вивчення мікробіоценотичних змін при гострих кишкових інфекціях під впливом колоїдного срібла і комбінованого пробіотика / М. Д. Чемич, К.С. Полов'ян //Природно-осередкові інфекції // Мат-ли Всеукраїнської наук.-практичної конференції інфекціоністів, 17-18 травня 2012 р. – Ужгород: ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2012. – С. 262–263

103. Чемич Н. Д. Влияние комбинированного пробиотика на микробиоценоз кишечника при острых кишечных инфекциях / Н. Д. Чемич, Е. С. Половян // Проблемы медицинской микологии. – Том 14. - №2. – 2012. – С. 119.



104. Чемич Н. Д. Влияние пробиотика на состояние местного иммунитета и микробиоценоз кишечника при острых кишечных инфекциях // Н. Д. Чемич, Е. С. Половя//Ж // Инфектология. - 2012. - Т.4, №3. - С. 83.

105. Малиш Н. Г. Сумщина - високоактивний природний осередок туляремії / Н. Г. Малиш, А. І. Піддубна// Природно-осередкові інфекції // Мат-ли Всеукраїнської наук.-практичної конференції інфекціоністів, 17-18 травня 2012 р. – Ужгород: ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, 2012. – С. 62-64

106. Малиш Н. Г. Епідеміологічні та біологічні аспекти гострих кишкових інфекцій клебсієльозної етіології. / Н. Г. Малиш //Сучасний стан та проблеми інфекційної захворюваності в Україні // Мат.-ли наук.-практ. конф., 10-11 жовтня 2012 р., м. Київ. - С.13-14.

107. Чемич Н. Д. Видовой состав и адгезивная активность возбудителей острых кишечных инфекций у детей / М. Д. Чемич, Н. Г. Малыш, В. Н. Голубничая // Проблемы медицинской микологии. – Том 14. - №2. – 2012. – С. 79

108. А. И. Поддубна Цитокиновый профиль у ВИЧ-инфицированных пациентов с кандидозной инфекцией / А. И. Поддубна // Проблемы медицинской микологии. – Том 14. - №2. – 2012. – С. 119

109. А. И. Поддубна Особенности клинического течения ВИЧ-инфекции при различных путях инфицирования вирусом / А. И. Поддубна, Н. Д. Чемич // Инфектология. - 2012. - Т.4, №3. - С. 81-82.

110. Piddubna A. I. Clinical presentations of viral and parasitic diseases in HIV infection / A. I. Piddubna, А. Маguphva //Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини // Матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 155-річчю з дня народження В.В. Підвисоцького, м. Одеса. - 2012 – С. 155-156.

111. Піддубна А. І. Характеристика соціального і психічного стану ВІЛ-інфікованих / А. І. Піддубна// Природно-осередкові інфекції // Мат-ли

Всеукраїнської наук.-практичної конференції інфекціоністів, 17-18 травня 2012 р. – Ужгород: ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2012. – С. 254-256

112. Чемич Н. Д. Клинико-эпидемиологические особенности иксодового клещевого боррелиоза / Н. Д. Чемич, Т.О. Болецька // Инфектология. - 2012. - Т.4, №3. - С. 112

113. Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні особливості хвороби Лайма, труднощі діагностики / М. Д. Чемич, Т. О. Болецька / / Природно-осередкові інфекції // Мат.-ли Всеукраїнської наук.-практичної конференції інфекціоністів, 17-18 травня 2012 р. – Ужгород: ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2012. – С. 109-111

114. Чемич М. Д. Моніторинг циркуляції вірусу гарячки Західного Нілу на Сумщині / М. Д. Чемич, І. О. Троцька // “Природно-осередкові інфекції” // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції інфекціоністів, 17-18 травня 2012 р., м. Ужгород – Тернопіль ТДМУ: Видавництво Укрмедкнига, 2012 р. С. 111-114.

115. Клименко Н. В. Клініко-епідеміологічні особливості спалаху туляремії / Н. В. Клименко // “Природно-осередкові інфекції” // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції інфекціоністів, 17-18 травня 2012 р., м. Ужгород – Тернопіль ТДМУ: Видавництво Укрмедкнига, 2012р. С. 36-38.

116. Піддубна А. І. Поліморфізм гену TNF- $\alpha$  (-308G/A) у ВІЛ-інфікованих осіб/ А. І. Піддубна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 81-83.

117. Чемич М. Д. Вивчення клінічної ефективності та безпеки комбінованого пробіотика Лакто у комплексному лікуванні гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами (клінічне дослідження) / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 145-151.

118. Чемич М. Д. Вивчення клінічної ефективності та безпеки мікросферичного ентеросорбенту атоксіл при комбінованій терапії гострих вірусних гепатитів(клінічне дослідження) / М. Д. Чемич., В. В. Захлебаєва // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. - 2013. – С. 139-145.

119. Захлебаєва В. В. Досвід лікування та профілактики рецидивної герпетичної інфекції / В. В. Захлебаєва, М. В. Лимар // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 58-60.

120. Чемич М. Д. Особливості Лайм-бореліозу у Сумській області, підходи до діагностики та лікування/ М. Д. Чемич, Т. О. Болецька. // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 126-128.

121. Чемич М. Д. Епідеміологічні особливості перебігу ХГС, спричиненого другим та третім генотипом HCV та території Північно-Східного регіону України. / М. Д. Чемич, Ю. П. Кришталь // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 87.

122. Ільїна Н. І. Сучасна діагностика токсоплазмозу і цитомегаловірусної інфекції / Н. І. Ільїна. // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 48-50.

123. Малиш Н. Г. Структура вірусних діарей на Сумщині/ Н. Г. Малиш // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 28.

124. Сніцар Н. А. Диференціальна діагностика гарячок з визначенням С-реактивного протеїну та прокальцитоніну / Н. А. Сніцар // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 11.

125. Чемич М. Д. Основні причини летальності пацієнтів інфекційного стаціонару / М. Д. Чемич, А. О. Сніцар, І.О. Троцька // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 152.

126. Чемич М. Д. Завізний випадок тропічної малярії / М. Д. Чемич, А. О. Сніцар // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 155.

127. Чемич М. Д. Структура летальності серед пацієнтів з інфекційними ураженнями нервової системи / М. Д. Чемич, І. О.Троцька // Збірник тез доповідей Міжнародної наук.-практ. конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 132.

128. Чемич М. Д. Ретроспективний аналіз впливу препарату віроріб на клінічні прояви захворювання / М. Д. Чемич, В. В. Захлебаєва, Н. І. Ільїна // Збірник тез доповідей Міжнародної наук.-практ. конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 130-131.

129. Piddubna A. I. Interleukin profile in HIV – infected individuals with different level of immunodeficiency / A.I. Piddubna // Збірник тез доповідей Міжнародної наук.-практ. конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 141.

130. Піддубна А. І. Поліморфізм гену IL-4 (-590С/Т) у ВІЛ-інфікованих осіб / А. І. Піддубна // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 148.

131. Чемич М. Д. Фармакоеконічний аналіз вибору схеми лікування гострих кишкових інфекцій / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 129-130.

132. Чемич М. Д. Ендогенна інтоксикація хворих на гострі вірусні гепатити та її корекція / М. Д. Чемич, В. В. Захлебаєва, Н. І. Ільїна // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 129-130.

133. Захлебаєва В. В. Клініко-епідеміологічні особливості герпетичної інфекції на Сумщині / В. В. Захлебаєва, М. В. Лимар // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 123.

134. Чемич М. Д. Ефективність вірорібу при хронічних вірусних гепатитах / М. Д. Чемич, Н. І. Ільїна, Т. В. Путро // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 120-121.

135. Ільїна Н. І. Клінічні особливості бешихи та вплив фонових захворювань на її перебіг / Н. І. Ільїна // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 121.

136. Чемич М. Д. Оцінка якості життя у хворих на опісторхоз / М. Д. Чемич, М. О. Капушта // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 121-122.

137. Чемич М. Д. Сучасні клінічні особливості гострих вірусних гепатитів / М. Д. Чемич, В. Ф. Гавриленко // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 133.

138. Малиш Н. Г. Епідеміологія шигельозу в сучасних умовах / Н. Г. Малиш // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 141.

139. Чемич М. Д. Диференціальна діагностика гарячок з визначенням С-реактивного протеїну та прокальцитоніну / М. Д. Чемич, А. О. Сніцар // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 135.

140. Чемич М. Д. Основні причини летальності пацієнтів інфекційного стаціонару / М. Д. Чемич., А. О. Сніцар, І. О. Троцька // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 136.

141. Чемич М. Д. Структура летальності серед пацієнтів з інфекційними ураженнями нервової системи / М. Д. Чемич, І. О. Троцька // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 132.

142. Чемич М. Д. Завізний випадок тропічної малярії / М. Д. Чемич, І. О. Троцька // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 136.

143. Піддубна А. І. Поліморфізм гену TNF- $\alpha$  (-308G/A) у ВІЛ-інфікованих осіб / А. І. Піддубна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 81-83.

144. Чемич М. Д. Вивчення клінічної ефективності та безпеки комбінованого пробіотика Лакто у комплексному лікуванні гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами (клінічне дослідження) / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 145-151.

145. Чемич М. Д. Вивчення клінічної ефективності та безпеки мікросферичного ентеросорбенту атоксіл при комбінованій терапії гострих вірусних гепатитів(клінічне дослідження) / М. Д. Чемич, В. В. Захлебаєва // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 145-151.

146. Чемич М.Д. Вивчення клінічної ефективності та безпеки мікросферичного ентеросорбенту атоксіл при комбінованій терапії гострих вірусних гепатитів(клінічне дослідження)/ М. Д. Чемич, В. В. Захлебаєва // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. - 2013. – С. 139-145.

147. Захлебаєва В. В. Досвід лікування та профілактики рецидивної герпетичної інфекції / В. В. Захлебаєва, М. В. Лимар // Матеріали Всеукраїнської

науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 58-60.

148. Чемич М. Д. Особливості Лайм-бореліозу у Сумській області, підходи до діагностики та лікування / М. Д. Чемич, Т. О. Болецька // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 126-128.

149. Чемич М. Д. Епідеміологічні особливості перебігу ХГС, спричиненого другим та третім генотипом HCV та території Північно-Східного регіону України. / М. Д. Чемич, Ю.П. Кришталь // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 87.

150. Ільїна Н. І. Сучасна діагностика токсоплазмозу і цитомегаловірусної інфекції / Н. І. Ільїна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 48-50.

151. Малиш Н. Г. Структура вірусних діарей на Сумщині / Н. Г. Малиш // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 28.

152. Сніцар Н. А. Диференціальна діагностика гарячок з визначенням С-реактивного протеїну та прокальцитоніну / Н. А. Сніцар // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 11.

153. Чемич М. Д. Основні причини летальності пацієнтів інфекційного стаціонару / М. Д. Чемич, А. О. Сніцар, І. О. Троцька // Матеріали Всеукраїнської



науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 152.

154. Чемич М. Д. Завізний випадок тропічної малярії / М. Д. Чемич, А. О. Сніцар // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2013. – С. 128.

155. Чемич М. Д. Структура летальності серед пацієнтів з інфекційними ураженнями нервової системи / М. Д. Чемич, І. О. Троцька // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 132.

156. Чемич М. Д. Ретроспективний аналіз впливу препарату віроріб на клінічні прояви захворювання / М. Д. Чемич, В. В. Захлебаєва, Н. І. Ільїна // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 130-131.

157. Piddubna A. I. Interleukin profile in HIV-infected individuals with different level of immunodeficiency / A. I. Piddubna // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 141.

158. Піддубна А. І. Поліморфізм гену ІІ-4 (-590С/Т) у ВІЛ-інфікованих осіб / А. І. Піддубна // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 148.

159. Чемич М. Д. Фармакоеконічний аналіз вибору схеми лікування гострих кишкових інфекцій / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених //

Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 129-130.

160. Чемич М. Д. Ендогенна інтоксикація хворих на гострі вірусні гепатити та її корекція / М. Д. Чемич, В. В. Захлебаєва, Н. І. Ільїна // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 129-130.

161. Захлебаєва В. В. Клініко-епідеміологічні особливості герпетичної інфекції на Сумщині / В. В. Захлебаєва, М. В. Лимар // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 123.

162. Чемич М. Д. Ефективність вірорібу при хронічних вірусних гепатитах / М. Д. Чемич, Н. І. Ільїна, Т. В. Путро // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 120-121.

163. Ільїна Н. І. Клінічні особливості бешихи та вплив фонових захворювань на її перебіг / Н. І. Ільїна // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 121.

164. Малиш Н. Г. Епідеміологія шигельозу в сучасних умовах / Н. Г. Малиш // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 141.

165. Чемич М. Д. Диференціальна діагностика гарячок з визначенням С-реактивного протеїну та прокальцитоніну / М. Д. Чемич, А. О. Сніцар // Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих

вчених // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, 10-12 квітня 2013 р., м. Суми. – 2013. – С. 135.

166. Piddubna A. I. Cytokines genotypes as predictors of disease outcomes in HIV-1 infected Ukrainians / A. I. Piddubna // Abstract book of the Conference of European Society of Human Genetics 2015, 6-9 June 2015, Glasgow, UK. – J07.3.

167. Chemych N. D. Decision support system for predicting of adverse effects in patients with HIV / N. D. Chemych, A. I. Piddubna // Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases // Abstract book 1st Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV, 22-23 June 2015, Warsaw, Poland. – 2015 – P. 28-29.

168. Chemych N. D. Cytokines serum levels influence immunodeficiency in HIV-infected persons/ N. D. Chemych, A. I. Piddubna // Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases // Abstract book 1st Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV, 22-23 June 2015, Warsaw, Poland. – 2015 – P. 30.

169. Chemych N. D. Cognitive dysfunction as a complication chronic viral hepatitis / N. D. Chemych, A. I. Piddubna // Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases // Abstract book 1st Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV, 22-23 June 2015, Warsaw, Poland. – 2015 – P. 31.

170. Chemych N. D. Clinical and immunological features of chronic viral hepatitis C with autoimmune thyroiditis / N. D. Chemych, O. N. Chemych, A. O. Borodenko // Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases // Abstract book 1st Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV, 22-23 June 2015, Warsaw, Poland. – 2015 – P. 18-19.

171. Malysheva N. G. Epidemiological aspects of viral hepatitis incidence in the north-eastern regions Ukraine/ N. G. Malysheva // Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases // Abstract book 1st Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV, 22-23 June 2015, Warsaw, Poland. – 2015 – P. 39-40.

172. Малыш Н. Г. Антибиотикорезистентность *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* - патогенов острых диарейных инфекций / Н. Г. Малыш // Проблемы медицинской микологии. - 2015. - №2. - С.106.

173. Малиш Н. Г. Дисбіотичні порушення аутофлори - ендогенний фактор ризику розвитку гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенною мікрофлорою / Н. Г. Малиш // Матеріали науково-практичної конференції // Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, біологічна безпека, присвячена щорічним "Читанням" пам'яті академіка Л. В. Громашевського, 15-16 жовтня 2015 року, Київ. - 2015. - С. 46-47.

174. Доан С. І. Окремі аспекти епідеміології гострих кишкових інфекцій в Україні у сучасних умовах / С. І. Доан, Н. Г. Малиш // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. - Київ. - випуск 44, том 2. - С. 86

175. Чемич М. Д. Порівняльна характеристика основних епідеміологічних показників вірусних гепатитів В та С у Сумській, Миколаївській та Запорізькій областях / М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю // "Медицина ХХІ століття" 26 листопада 2015 року. – Харків, 2015. - с. 44-45.

176. Ільїна Н. І. Особливості перебігу бешихи у хворих з метаболічним синдромом / Н. І. Ільїна, І. О. Шандиба // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю // "Медицина ХХІ століття" 26 листопада 2015 року. – Харків, 2015. - с. 91-92.

177. Піддубна А. І. Застосування системи підтримки прийняття рішень для прогнозування перебігу хвороби у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією / А. І. Піддубна, М. Д. Чемич // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України // Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці, м. Тернопіль. – 2015 – С. 49-51.

178. Малиш Н. Г. Епідемічний процес гострих кишкових інфекцій: провісники активізації / Н. Г. Малиш // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України //

Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці, м. Тернопіль. – 2015 – С. 101-103.

179. Чемич О.М. Клінічні особливості сучасного сальмонельозу / О.М. Чемич, М. Д. Чемич // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України // Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці, м. Тернопіль. – 2015 – С. 127-129.

180. Ільїна В. В. Клініко-епідеміологічні особливості герпесвірусної інфекції в Сумській області / В. В. Ільїна, М. В. Лимар // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України // Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці, м. Тернопіль. – 2015 – С. 163-165.

181. Болецька Т. О. Клінічні форми та особливості перебігу Лайм-бореліозу / Т. О. Болецька // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України // Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці, м. Тернопіль. – 2015 – С. 204-206.

182. Ільїна Н. І. Рецидиви бешихи: причини, принципи лікування / Н. І. Ільїна // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України // Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці, м. Тернопіль. – 2015 – С. 247-249.

183. Ільїна В. В. Клінічні особливості перебігу Епштейн-Барр-вірусної інфекції на Сумщині / В. В. Ільїна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2015 – С. 37-39.

184. Ільїна В. В. Морфологічні зміни в печінці при хронічній HCV-інфекції та їх корекція / В. В. Ільїна, Л. П. Кулеш, Н. І. Ільїна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2015 – С. 39-41.

185. Ільїна Н. І. Етіологічна структура та клінічні прояви бактеріальних гнійних менінгітів / Н. І. Ільїна, Н. В. Клименко, В. В. Ільїна // Матеріали

Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2015 – С. 42-44.

186. Малиш Н. Г. Аспекти передепідемічної діагностики гострих кишкових інфекцій / Н. Г. Малиш / Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2015 – С. 62.

187. Чемич О. М. Клініко-епідеміологічні особливості гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами, вірусами та сальмонельозів / О. М. Чемич, М. Д. Чемич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2015 – С. 131-134.

188. Шандиба І. О. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу бешихи на сучасному етапі / І. О. Шандиба, Н. І. Ільїна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2015 – С. 134-136.

189. Болецька Т. О. Зміна інтегральних гематологічних індексів у хворих на Лайм-бореліоз / Т. О. Болецька // Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини, 23-24 квітня 2015 р., м. Суми. – 2015 – С. 176.

190. Бороденко А. О. Клініко-імунологічні особливості автоімунного тиреоїдиту на тлі хронічного вірусного гепатиту С / А. О. Бороденко, М. Д. Чемич // Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини, 23-24 квітня 2015 р., м. Суми. – 2015 – С. 176-177.

191. Лішневська А. Г. Особливості автоімунного статусу у хворих на вірусний гепатит С / А. Г. Лішневська // Збірник тез доповідей III Міжнародної

науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини, 23-24 квітня 2015 р., м. Суми. – 2015 – С. 184.

192. Луговська Ю. В. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу ангін / Ю. В. Луговська, М. Д. Чемич // Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини, 23-24 квітня 2015 р., м. Суми. – 2015 – С. 185.

193. Чемич М. Д. Захворюваність на опісторхоз у Сумській області та проблеми його лікування / М. Д. Чемич, Л. С. Фролова, В. В. Ільїна, С. Є. Шолохова // Матеріал Всеукраїнської науково-практичної конференції "Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти", Суми, 15-16 червня 2016. - С.204-207

194. Чемич М. Д. Захворюваність на опісторхоз у Сумській області та проблеми його лікування / М. Д. Чемич, Н. І. Ільїна, С. Є. Шолохова // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 15-16 червня 2016 р.- С. 204-207

195. Чемич М. Д. Когнітивні дисфункції при хронічних вірусних гепатитах / М. Д. Чемич, І. С. Чайка, О. М. Чемич, Н. І. Ільїна // 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 : ТДМУ Укрмедкнига, 2016. - С. 184-186.

196. Чемич О. М. Епідеміологічні особливості сучасного сальмонельозу / О. М. Чемич // 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. - С. 233-234.

197. Чемич О. М. Психоемоційні зміни у хворих на хронічний гепатит С / О. М. Чемич, Д. А. Бутенко, М. Д. Чемич // 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. / ТДМУ Укрмедкнига, 2016. - С. 182-184.

198. Чемич О. М. Клінічна ефективність терапії сальмонельозу / О. М. Чемич, Л. В. Мороз // 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 : ТДМУ Укрмедкнига, 2016. - С. 184-186.

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

200. Малиш Н. Г. Гострі кишкові інфекції в Україні: епідеміологічні аспекти / Н. Г. Малиш // Матеріали наук.-практ. конф., присвяченої щорічним "Читанням" пам'яті Л.В. Громашевського та 120 річчю ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України". Київ, 12-13 жовтня.

201. Малиш Н. Г. Епідеміологічна оцінка поведінкових факторів ризику кишкових інфекцій / Н. Г. Малиш // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнр. участю "Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики у сучасних умовах", 24-25 листопада 2016 року, Київ. - С. 53.

202. Малиш Н. Г. Сальмонельоз у сучасних умовах: захворюваність, імовірні фактори ризику / Н. Г. Малиш, О. Г. Єрмакова, І. М. Фетісова, Л. П. Кулеш // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 15-16 червня 2016 р. - Суми: СумДУ, 2016. - С. 117-120.

203. Малиш Н. Г. Проблемні питання профілактики грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій на Сумщині у сучасних умовах / Н. Г. Малиш, Н. М. Демеха, О. М. Немцова, В. В. Тищенко // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-



інтерніста: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 15-16 червня 2016 р. - Суми: СумДУ, 2016. - С. 117-120.

204. Піддубна А. І. Зміни біохімічних показників крові у пацієнтів з різними шляхами інфікування ВІЛ / А. І. Піддубна, Г. О. Логвинюк, О. О. Скателова // Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини, 21-22 квітня 2016 р., м. Суми. – 2016 – С. 162-163.

205. Піддубна А. І. Якість життя осіб з ВІЛ, інфікованих статевим шляхом/ А. І. Піддубна, Т. В. Злиденний, О. В. Денисенко, С. М. Корнєєв // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2016 – С. 133-136.

206. Піддубна А. І. Зміни біохімічних показників крові у пацієнтів з різними шляхами інфікування ВІЛ / А. І. Піддубна, Л. П. Кулеш, Г. О. Логвинюк, О. О. Скателова // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, м. Суми. – 2016 – С. 137-139.

207. Чемич М. Д. Вплив противірусної терапії хронічного вірусного гепатиту С на автоімунні показники щитоподібної залози / М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська // Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (Суми, 21–22 квітня 2016 року). - 2016. - С. 157-158. ТОМ 2

208. Чемич М. Д. Вплив ступеня фіброзу та вірусного навантаження на вміст формених елементів крові хворих на хронічний вірусний гепатит С / М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (Суми, 15–16 червня 2016 року). - 2016. - С. 207-209.

209. Чемич М. Д. Вплив серцевої недостатності на стан судинної системи печінки і селезінки при хронічному вірусному гепатиті С / М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції

інфекціоністів і пленуму ГО “Всеукраїнська асоціація інфекціоністів” (29-30 вересня 2016 року, м. Вінниця). - 2016. - С. 101-102

210. Лішневська А. Г. Епідеміологічні особливості перебігу вірусного гепатиту С / А. Г. Лішневська, М. Д. Чемич // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького. 2016р. - С. 142.

211. Чемич М. Д. Трансплантація мікрофлори кишечника як новітній засіб у лікуванні та профілактиці рецидивів кишкових інфекцій та дисбактеріозу / М. Д. Чемич, І. А. Кравцова // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 21-22 квітня 2016 р. с.155

212. Чемич М. Д. Порівняльна клініко-епідеміологічна характеристика сучасного грипу / М. Д. Чемич, І. А. Кравцова // Матеріали Всеукраїнської науковопрактичної конференції, м. Суми, 15–16 червня 2016 року.

213. Чемич М. Д. Сучасні аспекти епідеміології та клінічних проявів гострих кишкових інфекцій / М. Д. Чемич, А. Д. Ткаченко // Матеріали Всеукраїнської науковопрактичної конференції, м. Суми, 15–16 червня 2016 року.

214. Piddubna A. I. HIV case notification rates in Sumy region / A. I. Piddubna , M. D. Chemuch // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького. Львів, 2016р. - С. 178.

215. Чемич М. Д. Епідеміологічна характеристика Лайм-бореліозу в Україні та Сумській області / М. Д. Чемич, Т. О. Болецька // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького. Львів, 2016р. - С. 231.

216. Чемич М. Д. Епідеміологічні та еколого-біологічні аспекти ендемічного осередку опісторхозу на Сумщині / М. Д. Чемич Т. І. Фотіна Г. А Фотіна В. В. Ільїна // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького. Львів, 2016р. - С. 232.

217. Болецька Т. О. Гематологічні особливості у хворих на Лайм-бореліоз / Т. О. Болецька // Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (Суми, 21–22 квітня 2016 року). - 2016. - С. 146. ТОМ 2

218. Чемич О. М. Мікробіологічні аспекти сальмонельозу взаємності від терапії / О. М. Чемич, Л. В Мороз // Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини, 21-22 квітня 2016 р., м. Суми. – 2016 – С. 166-167.

219. Чемич М. Д. Гематологічні особливості у хворих на Лайм –бореліоз взаємності від статі / М. Д. Чемич, Т. А. Болецька // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 15-16 червня 2016 р. - Суми: СумДу, 2016. - С. 20-22.

220. Чемич М. Д. Порівняльна оцінка ефективності терапії ГРВІ, ускладненої пневмонією / М. Д. Чемич, В. М. Голубнича, С. О. Грищенко // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 15-16 червня 2016 р. - Суми: СумДу, 2016. - С. 56-58.

221. Чемич М. Д. Клініко –епідеміологічні особливості перебігу тяжких форм грипу у дорослих під час епідемії 2015-2016 рр. / М. Д. Чемич, І. О. Троцька А. О. Сніцар А. І Есманова // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 15-16 червня 2016 р. - Суми: СумДу, 2016. - С. 210-213.

222. Чемич М.Д. Місце грипу у структурі гострих респіраторних вірусних інфекцій / М. Д. Чемич І. О. Троцька, В. В Тищенко // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 15-16 червня 2016 р. - Суми: СумДУ, 2016. - С. 214-217.

223. Чемич О. М. Клінічна ефективність терапії сальмонельозу / О. М. Чемич, Л. В. Мороз // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 15-16 червня 2016 р. - Суми: СумДУ, 2016. - С. 217-222.

224. Чемич О. М. Клінічні особливості гострих кишкових інфекцій, спричинених *klebsiella pneumoniae* / О. М. Чемич, Ю. С. Ваглай, І. М. Масалітін // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 21-22 квітня 2016 р. - Суми : СумДУ, 2016. — Т.2. - С. 167-168.

225. Чемич М.Д. Сучасні методи діагностики опісторхозу і проблеми його лікування у Сумській області / М. Д. Чемич, Л. С. Фролова, Н. І. Ільїна, В. В. Ільїна // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (29-30 вересня 2016 року, м. Вінниця). - 2016. - С. 188-190.

## СПИСОК ПОСИЛАНЬ

1. Москалюк В. Д. Клінічні аспекти харчової токсикоінфекції, зумовленої умовно патогенними збудниками / В. Д. Москалюк, В. А. Богачик, Я. В. Венгловська, А. С. Сидорчук // Інфекційні хвороби. – 2012. - № 2. – С. 56-59.
2. Малый В. П. Общая характеристика ОКИ / В. П. Малый // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. - №7. – С.14-30.
3. Маслянко Р. П. Роль умовно патогенної мікрофлори в інфекційній патології кишечника / Р. П. Маслянко, Л. Я. Божик // Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Іжицького. – 2011. - №2. – С. 185-189.
4. Мавзютов А. Р. Антитела к аутоштаммам условно-патогенных энтеробактерий в диагностике кишечных инфекций у детей / А. Р. Мавзютов, Н. Ю. Жеребцова, Д. А. Валишин // Клиническая лабораторная диагностика. - 2006. - №9. - С.51-58.
5. Ольховська О. М. Взаємозв'язки окремих цитокінів при тяжких формах кишкових інфекцій у дітей / О. М. Ольховська // Інфекційні хвороби. – 2010. - №2. – С.47-49.
6. Анганова Е. В. Антибиотикорезистентность условно-патогенных энтеробактерий, выделенных от больных острыми кишечными инфекциями / Е. В. Анганова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - №7. - С. 98-99.
7. Козько В. М. Принципи терапії гострих кишкових інфекцій з урахуванням мікробіоценозу кишечника / В. М. Козько, А. В. Бондаренко, К. В. Юрко // Провізор. – 2010. - № 12. С. 17-25.
8. Копча В. С. Корекція мікробіоценозу при лікуванні гострих кишкових захворювань / В. С. Копча, С. А. Деркач // Інфекційні хвороби. – 2008. - №2. – С.31-37.
9. Gordon A. T. Introduction to nanotechnology potential applications in physical medicine and rehabilitation / A. T. Gordon, G. E. Lutz // Am. J. Physiol. Med. Rehabil. – 2007. – Т.86. – Р. 223-241.

10. Захлебаева В. В. Энтеросорбенты та пробіотики у лікуванні гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами / В. В. Захлебаева, М. Д. Чемич, Н. І. Ільїна // Сучасні інфекції. – 2008. - № 4 – С. 48-50.

11. Подимова С. Д. Основні показники тиреоїдного статусу у хворих з хронічними захворюваннями печінки / С. Д. Подимова, І. М. Уланова, Т. Д. Большакова // Рос. журнал гастроентерології, гепатології, колопроктології, 2009. – Т. 7, № 3. – С. 107-110.

12. Олександрович Г.А. Аутоімунний тиреоїдит - клінічні прояви та лікування / Г. А. Олександрович, М. М. Морозова, Е. Ф. Янакова // Актуальні питання клінічної медицини // В сб. науч. праць. – Ставрополь. 2004. – 4.1. – С. 81-82.

13. Тепперман Е. А. Синдром эутиреоидной патологии / М. И. Балаболкин, Д. Ж. Теппермен, Х. Ж. Теппермен // Проблемы эндокринологии, 2007. – Т. 47, № 6. – С. 34-36.

14. Prevalence of HCV antibodies in autoimmune thyroid disease/ P. Testa, V. Castaldi, G. F. Fant, [et al.] // Eur Rev Med Pharmacol, 2006 – Sci 10: 183–186.

15. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial / I. M. Jacobson, R. S. Brown, B. Freilich [ et al.] // Hepatology, 2007– vol. 46: 971–81.

16. Sofosbuvir Combination Cuts Cirrhotic Hepatitis C. Medscape Medical News, 2014 – [електронне видання] - Режим доступу <http://www.medscape.com/viewarticle/834869>.

17. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция: монография/ Федорченко С. В. – К. : ВСИ «Медицина», 2010. – С. 7 – 9.

18. И.Г. Никитин. Поражения щитовидной железы на фоне противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов/ Лечебное дело. - 2007р. - № 1. – С. 69-74.

19. Gutkowski K., Gutkowska D., Bilkiewicz T. Interferon therapy in chronic viral hepatitis; an autoimmunity dilemma. Przegl. Lek., 2007. Vol. 64. № 3. P. 148-152.

20. В. В. Немов, М.И. Попкова, З.И. Никитина, Т.Г. Мартынова. Аутоимунные нарушения и методы их оценки при гепатитах различной

этиологии// Медицинский Альманах. – 2009. - № 2 (7). –С. 139-141.

21. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Порухення пам'яті. – Москва: ГеотарМед, 2003. – С.150

22. Малюга В. Д. Практика управління медичним закладом / За ред. В. Д. Малюга. – К.: Медицина. – 2012.– №4. – С. 864

23. Возіанова Ж. І. Вірусні гепатити // Інфекційні і паразитарні хвороби. – Київ: «Здоров'я». – 2001. – Т1. – С. 603-633

24. Чавикіна О.Є. Вірусний гепатит А, В, С / За ред. О. Є. Чавикіна. – Кіровоград, 2014

25. Алиев К.Т., Амелин А.В. и др. Соматоневрология: руководство для врачей / Под ред. А.А. Скоромца. — СПб: СпецЛит, 2009. — С. 655

26. Шуба Н. М., Коваленко В. М. Хвороби печінки / Н. М. Шуба, В. М. Коваленко // Внутрішні хвороби. – К.: Здоров'я. – 2002. – С. 992

27. ОСОБЕННОСТИ ОПИСТОРХОЗА В ПРИРОДНОМ ОЧАГЕ. Чемич Н.Д., Ильина Н.И., Захлебаева В.В. ЖУРНАЛ «АКТУАЛЬНАЯ ИНФЕКТОЛОГИЯ» 2 (3) 2014.- С. 72-77.

28. Псарьов В. М. Санітарно-паразитологічна характеристика довкілля як показник ризику зараження паразитарними хворобами / В. М. Псарьов, С. Є. Шолохова, Л. М. Даниленко, П. Г. Жук // Матеріали наради паразитологів України і тези доповідей. – Рівне, 2007. – С.157–170.

29.Бацюра А. В. Проблема Лайм-боррелиоза в практике клинициста / А. В. Бацюра // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 4. – С.17–26.

30. Ixodes ricinus abundance and its infection with the tick-borne pathogens in urban and suburban areas of Eastern Slovakia / L. Pangrácová, M. Derdáková, L. Pekárik [et al.] // Parasites & Vectors. – 2013. - № 6. – P. 238.

31. Lewandowska A. Epidemiology of Lyme disease among workers of forest inspectorates in Poland / A. Lewandowska, Z. Kruba1, R. Filip // Annals of Agricultural and Environmental Medicine. - 2013. - Vol 20, № 2. - P. 329-331

32.Емельянова А. Е. Клинико-эпидемиологические особенности иксодового

клещевого боррелиоза в Забайкальском крае / А. Е. Емельянова, Л. Б. Кижло // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - № 5. – С. 103–105.

33. Зинчук О. М. Лайм-боррелиоз: клініко-імунопатогенетичні особливості та екстрене превентивне лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеню доктора мед. наук: спец. 14.01.13 – Інфекційні хвороби / О. М. Зінчук. – К., 2010. – 41 с.

34. Скрипченко Н. В. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Н. В. Скрипченко, А. А. Балинова // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 5–14.

35. Hyperosmia in Lyme disease / К. Р. Basant, А. М. Jean, О. О. Peter [et al.] // Arquivos de Neuro-Psiquiatria. - № 72 (8). - P. 596-597.

36. Schotthoefler A. M. Ecology and epidemiology of Lyme borreliosis / А.М. Schotthoefler, Н.М. Frost // Clinics in Laboratory Medicine. - 2015. - Vol. 5(4). - P. 723-743.

37. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2008 [електронний ресурс] / UNAIDS // WHO Library. – 2012. – 362 p. – Режим доступу: <http://www.unaids.org/globalreport/>

38. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 [електронний ресурс] / UNAIDS // WHO Library. – 2010. – 364 p. – Режим доступу: <http://www.unaids.org/globalreport/>

39. Global HIV/AIDS Response, Progress report 2011 [електронний ресурс] / UNAIDS // WHO Library. – 2011. – 229 p. – Режим доступу: <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knownyourepidemic/epidemiologypublications/2011aidsepidemicupdate/>

40. Покровская А. В. Факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции / А. В. Покровская // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. -№3. - 60-64.

41. Guergnon J. What did we learn on host's genetics by studying large cohorts of HIV-1-infected patients in the genome-wide association era? / J. Guergnon, I. Theodorou // Curr HIV/AIDS. -2011. – Vol. 6, №4. – P. 290-296.

42. Segal J. L. Novel Immunogen to Modulate Cytokine Production and Promote



Immune System Reconstitution in HIV-AIDS / J. L. Segal, J. F. Thompson, R. A. Charter// American Journal of Therapeutics – 2012. –Vol. 19, №5. – P.317-323.

43. Burgner D. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? / D. Burgner, S. Jamieson, J. Blackwell // Lancet Infect Dis. – 2006. – Vol. 6, №10. – P. 653-663.

44. Покровська Т.В. Хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція – актуальні питання.// Інфекційні хвороби. – 2014. - №2. – С.70-74.

45. Шарипова Е.В. Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы).// Журнал инфектологии. – 2013. - №2. – С.40-44.

46. Акулич Н.Ф. Клинико-иммунопатогенетическое обоснование применения герпетической вакцины в лечении больных рецидивирующей герпетической инфекцией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Гродно, 1999. – 20 с.

47. Борисенко К.К. Герпетическая инфекция кожных покровов и слизистых// Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 58-61.

48. Прохоров Е. В. Стрептококковая инфекция: вопросы патогенеза, роль в формировании соматической патологии у детей / Е. В. Прохоров, Л. Л. Челпан. // Актуальная инфектология. – 2014. – №2. – С. 46–49.

49. Тарабан І. А. Комплексне лікування бешихи / І. А. Тарабан. // Харківська хірургічна школа. – 2012. – №5. – С. 61–64.

50. Николов В. В. Иммуные и нейрорегуляторные нарушения при рожистой инфекции / В. В. Николов. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.. – 2015. – №1. – С. 43–48.