

УДК 616.9 (477.52)
УКПП
№ держреєстрації 0117U003216
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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи,
д-р фіз.-мат. наук, професор
_____ А. М. Черноус

ЗВІТ
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ
**ПОШИРЕНІ ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ ПІВНІЧНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ:
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ**
(остаточний)

Керівник НДР,
д-р мед. наук, професор

М. Д. Чемич

2021

Рукопис закінчено 20 грудня 2021 року

Результати цієї роботи розглянуто науковою радою СумДУ протокол від 2021.12.23 № 8

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник роботи д-р мед. наук, професор	<hr/> 2021.12.20	М. Д. Чемич (розділи 1 - 4)
Відповідальний виконавець канд. мед. наук, асистент	<hr/> 2021.12.20	О.М. Чемич (розділи 1, 3)
Д-р мед. наук, доцент	<hr/> 2021.12.20	Н.Г. Малиш (розділ 1)
Асистент	<hr/> 2021.12.20	А.Г. Лішневська (розділ 2)
Аспірант	<hr/> 2021.12.20	А.О. Горбачевський (розділ 2)
Аспірант	<hr/> 2021.12.20	Д.С. Сосновенко (розділ 3)
Аспірант	<hr/> 2021.12.20	О.С. Саєнко (розділ 4)
Аспірант	<hr/> 2021.12.20	С.М. Янчук (розділ 3)

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 118 с., 14 рис., 12 табл., 47 джерел.

БЕШИХА, ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ, ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНА ФОРМА, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, САЛЬМОНЕЛЬОЗ, ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С.

Мета дослідження – розробити сучасні та удосконалити існуючі методи діагностики, прогнозування та лікування поширених інфекцій у північному регіоні України.

Об'єкт дослідження – гострі кишкові інфекції, сальмонельоз, вірусні гепатити, ВІЛ-інфекція, бешиха.

Методи дослідження – епідеміологічні, загальноклінічні, лабораторні, імунологічні, інструментальні, математичні, статистичні.

Основні наукові результати. Вперше отримано дані щодо особливостей еволюції ЕП ГКІ в сучасних умовах. Поглиблено уявлення про узгодженість взаємодії мікробіоти товстої кишки, імунної і гематологічної систем при гастроінтестинальній формі сальмонельозу (С). Вперше створено математичну модель ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми С. Запропоновані нові підходи до лікування.

У хворих на ХВГС підтверджено зв'язок між фіброзом печінки та лабораторними показниками. Доведено можливість визначення ступеня фіброзу на підставі розрахунку FIB-4 та визначення концентрації галектину-9. Встановлено асоціацію між кількістю галектину-9 та ступенем фіброзу печінки, кількістю тромбоцитів. Поглиблено уявлення про клінічні особливості перебігу ВІЛ-інфекції, опортуністичних хвороб та бешихи.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено необхідність: проводити оцінку тяжкості перебігу гастроінтестинальної форми С з використанням створеної математичної моделі; застосувати у лікуванні хворих на С комбінованого пробіотика; дослідження інтегративних показників ендогенної інтоксикації у хворих з С, вірусними гепатитами та ВІЛ-інфекцією; оцінки

ступеню фіброзу печінки за допомогою розрахунку FIB-4 та визначення концентрації галектину-9.

ЗМІСТ

ВСТУП	7
1 ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ: КЛІНІЧНІ, ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ. ОБГРУНТУВАННЯ РАЦІОНАЛЬНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ	21
1.1 Динаміка захворюваності на ГКІ у Сумській області	21
1.2 Вплив соціальних та природних факторів на епідемічний процес ГКІ ...	23
1.3 Інтегрована математична модель прогнозування ЕС з ГКІ та спосіб її оцінювання з урахуванням впливу на неї соціальних і природних факторів	28
1.4 Клініко-епідеміологічні особливості сальмонельозу у гострому періоді	35
1.5 Математичне моделювання діагностики і прогнозування перебігу сальмонельозу	39
1.6 Ефективність різних схем лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу.....	43
2 СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ	47
2.1 Клініко-лабораторні та імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С	47
2.2 Гематологічні, біохімічні, інтегративні особливості досліджуваних груп хворих з різними видами противірусної терапії на різних етапах спостереження	55
2.3 Характеристика клінічних, гематологічних, біохімічних, інтегративних показників у хворих з різними ступенями фіброзу	61
2.4 Залежність клініко – лабораторних та імунологічних особливостей перебігу хвгс, при використанні різних схем ПВТ, від концентрації галектину–9 у сироватці крові	64
3 КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ, УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ МЕДИЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ	68
3.1 Клініко-епідеміологічні особливості перебігу ВІЛ-інфекції	68

3.2 Опортуністичні інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб	71
3.3 Лабораторні особливості ВІЛ-інфекції, залежно від стадії захворювання	77
4 БЕШИХА: КЛІНІЧНІ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ	83
4.1 Клінічні особливості перебігу бешихи.....	83
4.2 Лабораторні особливості перебігу бешихи та психологічний компонент здоров'я пацієнтів	86
ВИСНОВКИ	91
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	99
СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР	102
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ	114

ВСТУП

Актуальність. Гострі кишкові інфекції (ГКІ) – є одними із найпоширеніших інфекційних хвороб у світі [1–4]. При цьому смертність від них упродовж останніх років знизилася. Більшість смертей реєструють у країнах із низьким і середнім рівнями доходу [5, 6]. У країнах, що розвиваються, ГКІ переважно мають бактеріальну етіологію, а в економічно розвинених – вірусну [7, 8]. Процеси глобалізації, міграція населення, торговельні зв'язки, зміни в традиціях харчування сприяли еволюційним перетворенням перебігу епідемічного процесу ГКІ [8, 9].

Впродовж багатьох років в Україні загалом, та північно-східному регіоні України актуальність ГКІ не лише не зменшується, а навіть простежується тенденція до ускладнення епідемічної ситуації (ЕС) [10, 11].

У чинній системі епідеміологічного нагляду (ЕН) не розроблена передепідемічна діагностика ускладнень ЕС. Вивчення впливу природних та соціальних факторів на епідеміологічні прояви ГКІ дозволить підвищити ефективність епідеміологічного нагляду.

Сальмонельоз посідає провідне місце серед гострих кишкових інфекцій, яких щорічно реєструється біля 94 млн випадків по всьому світі [12]. Повсюдне поширення і значний вплив на здоров'я населення є проблемою у багатьох розвинених країнах Європи, де захворюваність складає 23,4 випадки на 100 тис. населення [13]. *S. enterica* залишається грізною проблемою охорони здоров'я, призводячи до 1 млн 200 тис. випадків захворювання, та 400 смертей на рік у США [14]. Високий рівень захворюваності на сальмонельоз в Україні та стабільність цього показника протягом останнього десятиріччя говорять про відсутність динамічних змін у соціально-економічних та профілактично-лікувальних сферах [15]. В Україні рівень захворюваності складає 20,91 на 100 тис. населення на рік, загалом у 2016 р. було зареєстровано 8941 випадок сальмонельозу [15-17]. Статистично лише 1 % випадків реєструється, з них 60 –

80 % це спорадична захворюваність [15, 18]. Світова література вказує, що 1 зареєстрований випадок припадає на 38 незареєстрованих [19].

Спахали сальмонельозу найчастіше пов'язані з харчовим шляхом передачі такими продуктами, як м'ясо птахів, яйця, сир, морозиво, свіжі овочі [20, 21]. У клініці провідним є синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ), який визначає тяжкість перебігу сальмонельозу. СЕІ характеризується інтегральними та інтегративними індексами, саме розрахунок цих індексів дозволяє об'єктивно оцінити стан пацієнта і визначити тактику лікування [22-24].

Широке і повсюдне застосування антибактеріальних препаратів у сільськогосподарській практиці, з метою запобігання зараження тварин і птахів, а також нераціональне застосування антибактеріальних препаратів у лікуванні людини, призвело до виникнення антибіотикостійких та більш вірулентних штамів сальмонел. У даний час для лікування в основному використовуються фторхінолони та цефалоспорини третього покоління, але резистентність до цих антибіотиків призводить до неефективності лікування, збільшення частоти ускладнень [25-27]. Як альтернатива антибактеріальним препаратам нами використовуються полікомпонентні пробіотики, які мають менший колонізаційний потенціал відносно власної мукозної мікрофлори та більш виражені антагоністичні властивості до умовно-патогенних (УПМ) і патогенних мікроорганізмів, ніж монокомпонентні [28, 29]. Це стало підґрунтям для вибору нами оптимальної лікувальної схеми з застосуванням комбінованого пробіотика для даної роботи.

У світі близько 325 мільйонів людей живуть з хронічною інфекцією, яка викликана вірусом гепатиту В (HBV) або вірусом гепатиту С (HCV). За даними ВООЗ загальна кількість людей, що живуть з гепатитом С, досягає 71 млн чоловік [30].

Крім збитків, що завдає безпосередня захворюваність на ХВГС, витрати на лікування позапечінкових наслідків додають державам економічного тягара. Розрахункова загальна річна вартість підтримки здоров'я внаслідок позапечінкових наслідків HCV- інфекції в США складає близько 1,505 млрд

дол. [31]. У країнах Європейського Союзу значне фінансування виділяється на охорону здоров'я внаслідок п'яти позапечінкових наслідків (цукровий діабет 2 типу, змішана кріоглобулінемія, інфаркт міокарда, термінальна стадія захворювання нирок та інсульт). Найбільших фінансових збитків зазнала Італія (на рівні 145 133 371 євро), а найнижчі - у Великобританії (у розмірі 22 913 784 євро). Крім того, додаткові щорічні витрати на ХВГС у Європі, які не належали охороні здоров'я, у нелікованих пацієнтів порівняно з неінфікованими, варіювалися від 280 євро (Великобританія) до 659 євро (Франція) [31-33]. До непрямого економічного навантаження належить втрата працездатності працівників. Більшість осіб з ХВГС працездатного віку, які продовжують працювати, мають порушення працездатності. Однак, рівень зайнятості серед хворих у США значно нижчий (54 %) порівняно з загальнонаціональним рівнем (62 %). Як результат, щорічні збитки за рахунок втрати продуктивності працівників внаслідок хронічного вірусного гепатиту оцінюються у 7,1 млрд дол. у США [5] у Європі - близько 2,6 млрд [34].

ХВГС є основною причиною хронічного гепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [35]. У 85 % хворих на вірусний гепатит С відбувається перехід до хронічної інфекції. Серед хворих на ХВГС 68 % - стабільні, а у 17 % спостерігається прогресування до цирозу печінки (ЦП). У 13 % пацієнтів з цирозом захворювання не прогресує, а 4 % складають летальні випадки. [36]. У 3% пацієнтів з цирозом розвивається рак печінки. У цілому, тільки частина пацієнтів (близько 30 % протягом життя) характеризуються розвитком цирозу або його наслідків, але це все ще становить багато тисяч пацієнтів через повсюдне поширення захворювання і високу щорічну смертність. До факторів ризику прогресування захворювання належать чоловіча стать, значна тривалість інфекції, супутнє зловживання алкоголем та безалкогольна жирова хвороба печінки [37].

Не існує жодної ефективної вакцини проти HCV-інфекції, а лікування пегільованими інтерферонами (Пег-ІФН) та рибавірином асоціюється з відносно

невисокою частотою відповіді [38,39]. Крім обмежень до цієї терапії, вона ще й включає низьку стійку вірусологічну відповідь (СВВ).

ВІЛ-інфекції є загрозою для усієї світової спільноти. У світі є біля 36,9 [31,1-42,9] млн людей, що живуть з ВІЛ; 21,7 [19,1-22,6] млн осіб мають доступність до лікування; 1,8 [1,4-2,1] млн нових випадків зараження ВІЛ; 940 000 [670 000-1,3 млн] людей померли від супутніх СНІДу хвороб [40]. Практично на всіх континентах є високий приріст захворюваності.

За оцінкою ВООЗ/ЮНЕЙДС Україна продовжує залишатись регіоном з високим рівнем поширення ВІЛ серед країн Центральної Європи та Східної Азії [40] та займає одне з перших місць у Східній Європі за рівнем зростання цієї інфекції. За даними Unaidс у 2018 році в Україні було 13 000 (10 000 - 15 000) нових випадків ВІЛ-інфекції та 9000 (6500 - 11 000) смертей, пов'язаних зі СНІДом. У 2018 році було 240 000 (230 000 - 260 000) людей, які живуть з ВІЛ, серед яких 37,9 % (34–40%) отримували антиретровірусну терапію. Серед вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, 84% (71–93%) мали доступ до лікування або профілактики для запобігання передачі ВІЛ своїм дітям. За оцінками, 500 дітей були інфіковані ВІЛ через передачу від матері до дитини. Серед людей, які живуть з ВІЛ у 20 – 24% відбувалось зниження вірусного навантаження [41].

За даними Центру громадського здоров'я в Україні на початок 2019 р. проживало 239 000 ВІЛ-позитивних осіб. Станом на 01.10.2019 на обліку знаходилось 137 200 ВІЛ-інфікованих громадян України, з них 46 380 з четвертою клінічною стадією. Сумська область займає проміжне положення серед інших регіонів за кількістю вперше діагностованих випадків ВІЛ-інфекції та СНІДу у січні 2019 року (відповідно 10 і 2 випадки на 100 тис. населення). Основним шляхом зараження є статевий, проте парентеральний та вертикальний не втратили своєї актуальності. У жовтні 2019 року статевим шляхом було інфіковано 1029 громадян України, парентеральним – 392, вертикальним – 145, у деяких випадках шлях інфікування встановити не вдається [42].

Провідною причиною смерті ВІЛ-інфікованих залишаються опортуністичні інфекції, які на тлі імунодефіциту перебігають частіше у вигляді тяжких форм з

тенденцією до генералізації. Супутня патологія обтяжує перебіг захворювання, часто зустрічається ко-інфекція [43].

Середня захворюваність на бешиху в Україні становить 10,8 на 10 тис. населення, у інших Європейських державах – 4,3 на 10 тис. населення [44, 45].

Збудником бешихи є β -гемолітичний стрептокок серогрупи А (β -ГСА). Незважаючи на достовірність цього етіологічного фактору, лише в 5% випадків вдається виділити β -ГСА. При встановленні діагнозу «бешиха», обстеження на стрептокок вважається недоцільним, так як він може виділятися з поверхні шкіри здорових людей, а антитіла до збудника можуть бути наслідком перенесених раніше інших форм стрептококової інфекції [46].

Зросла частка тяжкого перебігу і ускладнень з переважанням у клінічній картині захворювання інтоксикаційного синдрому, почастишали випадки геморагічних форм бешихи (понад 60 %). Хвороба характеризується схильністю до рецидивного перебігу (30–40 %), повільною репарацією в осередку запалення [47].

Слід зазначити, що бешиха має негативний вплив на перебіг супутніх захворювань та є причиною розвитку багатьох ускладнень. Так, у структурі лімфостазів нижніх кінцівок частка вторинних, причиною яких є бешиха, складає 35-40 %. Кожен наступний випадок рецидиву бешихи підвищує ступінь лімфатичного набряку на 3–5 % від початкового рівня. Хронічна лімфовенозна недостатність у свій час призводить до інвалідизації працездатних осіб. Найвищий рівень летальності реєструється у пацієнтів похилого віку [45, 47].

Основним напрямком терапії є використання антибактеріальних препаратів. Недостатня ефективність традиційних схем лікування бешихи, як щодо зворотного розвитку клінічних симптомів у гострому періоді захворювання, так і стосовно попередження рецидивів, привела вчених до пошуку нових методів терапії, у тому числі призначення антибіотиків у поєднанні з імунокоректорами, магнітотерапією, лазеротерапією.

Таким чином, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених різним аспектам патогенезу, клініки, діагностики, лікування і профілактики,

бешиха залишається однією з найбільш поширених інфекційних хвороб людини. Висока частка ускладнень, часті рецидиви, розвиток резистентності до антибіотикотерапії та недостатність профілактичних методів повертають до себе увагу та потребують подальшого вивчення.

Мета дослідження: на підставі вивчення клініко-епідеміологічних, патогенетичних особливостей поширених інфекційних хвороб у північному регіоні України, розробити сучасні та удосконалити існуючі методи діагностики, прогнозування та лікування.

Завдання дослідження:

1. Дослідити епідемічний процес ГКІ у північно-східному регіоні України;
2. Визначити вплив соціальних та природних факторів на захворюваність на ГКІ;
3. Розробити математичну модель прогнозування ЕС з ГКІ та спосіб її оцінювання з урахуванням впливу на неї соціальних і природних факторів.
4. Встановити епідеміологічні особливості гастроінтестинальної форми сальмонельозу залежно від статі, віку та етіологічного чинника.
5. Дослідити клінічні особливості та мікробіотичні зміни у хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу залежно від статі та етіологічного чинника.
6. Визначити найбільш інформативні інтегративні показники ендогенної інтоксикації й неспецифічної реактивності у взаємозв'язку з клінічними параметрами при створенні математичної моделі для оцінювання тяжкості перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу.
7. З'ясувати особливості змін мікробіоценозу товстої кишки у хворих на сальмонельоз залежно від етіологічного чинника та їх взаємозв'язок із показниками ендогенної інтоксикації й неспецифічної реактивності.
8. Оцінити ефективність різних схем лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу з урахуванням динаміки клінічних симптомів і показників мікробіоценозу товстої кишки.

9. Встановити гендерно-вікові, епідеміологічні та клініко-лабораторні особливості у хворих на ХВГС.

10. Оцінити гематологічні та біохімічні показники у пацієнтів з ХВГС, вивчити вплив генотипу, активності, схем ПВТ (ПЕГ-ІФН+рибавірин, ПЕГ-ІФН+рибавірин+софосбувір, ПППД) на зміну показників.

11. Розрахувати інтегративні показники неспецифічної імунореактивності, запалення та ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ХВГС, оцінити вплив на них генотипу, активності, схем ПВТ.

12. Вивчити імунологічні зміни (ANA, AMA, АТПО, АТТГ) у хворих, які отримували інтерфероновмісну терапію ПВТ (ПЕГ-ІФН+рибавірин, ПЕГ-ІФН+рибавірин+софосбувір).

13. Розробити додаток для Android з метою розрахунку орієнтовних неінвазивних методів оцінки фіброзу печінки, встановити кореляційні зв'язки між ними та ступенем фіброзу за METAVIR, клінічними, гематологічними, біохімічними та інтегративними показниками.

14. Визначити концентрацію галектину-9 у сироватці крові хворих на ХВГС, порівняти з вмістом лектину після 4 тижнів лікування за схемою ПЕГ-ІФН+рибавірин та софосбувір+велпатасвір, встановити кореляційні зв'язки з клінічними, гематологічними, біохімічними, автоімунними, інтегративними показниками та фіброзом печінки.

15. Встановити клінічні особливості перебігу ВІЛ-інфекції.

16. Дослідити зміни показників ендогенної інтоксикації, імунореактивності у хворих на ВІЛ-інфекцію, залежно від стадії захворювання.

17. Дослідити особливості епідемічного процесу бешихи (сезонність, провокуючі фактори, вікові та гендерні характеристики), проаналізувати частоту виникнення рецидивів в залежності від наявності супутньої патології.

18. Дослідити клінічні та лабораторні зміни у пацієнтів з первинною та рецидивною формами бешихи на сучасному етапі.

Об'єкт дослідження: гострі кишкові інфекції, епідемічний процес ГКІ, сальмонельоз, гастроінтестинальна форма. 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. Вірусні гепатити, клінічна картина перебігу хронічних вірусних гепатитів. 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, динамікою їх змін під час проведення протівірусної терапії. Епідемічний процес, клінічний перебіг ВІЛ-інфекції у Сумській області; хворі на ВІЛ-інфекцію; практично здорові особи (донори крові). Первинна та рецидивуюча бешиха.

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

Клінічні особливості ХВГС, лабораторні дані обстежених пацієнтів (клінічний та біохімічний аналіз крові); інтегративні гематологічні показники, неінвазивні методи розрахунку фіброзу печінки, концентрація Гал-9 в сироватці

крові; особливості перебігу HCV-інфекції у хворих у залежності від концентрації Гал-9; залежність між рівнями Гал-9 та типом лікування гепатиту С.

Клінічні особливості ВІЛ-інфекції, лабораторні дані обстежених пацієнтів (клінічний та біохімічний аналіз крові); інтегративні гематологічні показники ендогенної інтоксикації.

Клінічні особливості первинної та рецидивної бешихи, лабораторні дані обстежених пацієнтів (клінічний та біохімічний аналіз крові); інтегративні гематологічні показники ендогенної інтоксикації.

Методи дослідження:

1 дескриптивний спосіб епідеміологічного методу дослідження – для аналізу динаміки захворюваності на ГКІ у Сумській області, вивчення впливу на ЕС з ГКІ соціальних, природних, екологічних факторів та поширеності хвороб органів травлення; аналітичний – для оцінки гіпотез про визначення тих чи інших факторів ризику.

2 об'єктивне обстеження пацієнтів, збирання анамнестичних даних;

3 загальноприйняті клініко-лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові (аналізатор Cobas Micros), біохімічний аналіз крові (аналізатор біохімічний автоматичний Cobas Emira), твердофазовий імуноферментний аналіз (ІФА) (аналізатор Immuno Chem-2100, тест-системи «R-biopharm», Darmstadt, Germany), реакція аглютинації (РА) з автокультурою пацієнтів, визначення антигенів у випорожненнях при проведенні швидких тестів («R-biopharm», Darmstadt, Germany);

4 бактеріологічне дослідження калу з метою з'ясування етіології та стану мікробіоценозу кишечника; математичне моделювання, статистичні (оброблення результатів дослідження).

5 інструментальні методи: рентгенологічне та магнітно-резонансне обстеження;

6 розрахунок інтегративних показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності - лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛК), індекс Кребса (ІК),

індекс імунореактивності (ІР), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛІГ), індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНМ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), реактивна відповідь нейтрофілів (РВН), індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ІЛ ШОЕ), лімфоцитарний індекс (І лімф), індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів (ІСЕЛ), індекс алергізації (ІА), ядерний індекс (ЯІ), показник інтоксикації (ПІ);

7 імунологічні дослідження (імуноферментний аналіз для визначення титру ANA, AMA, АТПО, АТТГ) у хворих на інтерфероновмісній ПБТ;

8 твердофазовий імуноферментний аналіз для визначення концентрації Гал-9 (Thermo Scientific Multiskan FC);

9 ПЛР (встановлення генотипу вірусу);

10 неінвазивні методи для встановлення ступеню фіброзу печінки (Fibrotest (METAVIR), APRI, FIB-4);

11 інструментальні методи дослідження (УЗД ОЧП);

12 оцінка якості життя - опитувальник SF-36, який складається з восьми шкал: фізичне функціонування; рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; інтенсивність болю; загальний стан здоров'я; психічне здоров'я; рольове функціонування, обумовлене емоційним станом; соціальне функціонування; життєва активність;

13 статистична обробка результатів з використанням пакету програм Microsoft Office, IBM SPSS Statistics v.23 (IBM Corporation).

Наукова новизна отриманих результатів: вперше одержано наукові дані щодо особливостей еволюції ЕП ГКІ в сучасних умовах, що характеризується диспропорціями рівнів захворюваності; доведено вплив окремих соціальних (чисельності ($r = 0,827$) та щільності (на 1 км²) населення ($r = 0,824$) на динаміку захворюваності на шигельоз; природного і міграційного руху населення, поширеності хвороб органів травлення ($0,599 \leq r \leq 0,893$) на сальмонельоз та ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками; природних факторів (температури повітря ($0,789 \leq r \leq 0,834$) на сальмонельоз та ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками; розроблено математичну модель прогнозування ЕС з

ГКІ способом побудови лінійного багатофакторного регресійного рівняння залежності захворюваності від впливу факторів ризику.

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

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

Поглиблено уявлення про патогенетичні особливості гастроінтестинальної форми сальмонельозу з урахуванням мікробіоценозу товстої кишки, параметрів ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності, що підтверджено кореляційними зв'язками. Встановлено залежність індексів ендогенної інтоксикації від тривалості діарейного синдрому, тривалості та виразності гарячки ($r =$ від $+0,35$ до $+0,89$; $p < 0,01$). Клінічна характеристика запального процесу підтверджується прямими зв'язками між тривалістю больового синдрому та індексами запалення ($r = +0,38$; $r = +0,51$; $p < 0,05-0,001$). Прямий зв'язок між спазмом сигми, наявністю домішок слизу і крові у калі та індексом запалення ($r = +0,53$; $+0,48$; $+0,28$; $p < 0,05-0,001$) підтверджує наявність запального процесу у кишечнику.

Доведено вплив мікробіоценозу товстої кишки на: активність неспецифічної реактивності (рівень біфідобактерій та лактобактерій корелював з індексами неспецифічної реактивності, індексами активності запалення ($r =$ від $+0,41$ до $+0,69$; $p < 0,05-0,001$); розвиток і виразність ендогенної інтоксикації, запальних

реакцій і алергізацію – прямий кореляційний зв'язок індексів інтоксикації, неспецифічної реактивності та алергізації з гемолізуючими мікроорганізмами ($r = \text{від } +0,45 \text{ до } +0,84; p < 0,05$); УПМ ($r = \text{від } +0,41 \text{ до } +0,56; p < 0,05$); грибами роду *Candida* ($r = \text{від } +0,41 \text{ до } +0,47; p < 0,05$). Стимулюючий і захисний вплив кишкової мікрофлори доводять негативні кореляційні зв'язки між біфідобактеріями і гемолізуючими мікроорганізмами ($r = -0,27; p < 0,05$), УПМ ($r = -0,26; p < 0,05$) та грибами роду *Candida* ($r = -0,24; p < 0,05$).

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

На підставі проведеного комплексу досліджень автором вперше встановлено можливість діагностики цирозу печінки та запропоновано прогнозування автоімунних порушень у хворих на хронічний вірусний гепатит С на підставі визначення концентрації галектину-9.

Доведено можливість визначення ступеня фіброзу (а не лише визначення ймовірної наявності вираженого фіброзу) у хворих на хронічний вірусний гепатит С з метою вчасної діагностики стану печінки на підставі розрахунку FIB-4.

Встановлено асоціацію між кількістю галектину-9 та ступенем фіброзу печінки, кількістю тромбоцитів.

Поглиблено уявлення про вплив різних схем терапії на гематологічні, біохімічні показники.

Встановлено зміни інтегративних показників після початку лікування інтерфероновмісними схемами, що вказують на домінування клітинного імунітету (підвищення лімфоцитарного індексу, індексу Кребса), активацію макрофагальної ланки імунітету (зниження індексу співвідношення нейтрофілів та моноцитів),

зниження механізмів гіперчутливості негайного типу (зменшення індексу співвідношення еозинофілів та лімфоцитів), посилення запалення (збільшення сумарного індексу запалення) переважно автоімунного генезу, порівняно з інфекційним (збільшення лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу, індексу співвідношення лейкоцитів та швидкості осідання еритроцитів).

Підтверджено асоціацію між фіброзом печінки та клінічними (набряково-асцитичний синдром, телеангіектазії, збільшення селезінки), гематологічними (тромбоцитами, еритроцитами, ШОЕ), біохімічними (білірубін, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ) особливостями перебігу захворювання та коефіцієнтом де Рітиса, інтегративними показниками (індекс імунореактивності, індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів, індекс співвідношення лейкоцитів та ШОЕ).

Розроблено додаток для Android для швидкого визначення ступеня фіброзу печінки за допомогою спеціальних індексів та шкал.

Результати роботи включені до «Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я»: Спосіб оптимізації розрахунку ступеню фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити з застосуванням мобільного додатку.

Поглиблено уявлення про клінічні особливості перебігу ВІЛ-інфекції, опортуністичних хвороб. Проведено аналіз інтегративних показників запалення, ендогенної інтоксикації та імунореактивності, залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції.

Поглиблено уявлення про особливості епідемічного процесу бешихи (сезонність, провокуючі фактори, вікові та гендерні характеристики), частоту виникнення рецидивів в залежності від наявності супутньої патології, клінічні та лабораторні зміни у пацієнтів з первинною та рецидивною формами бешихи на сучасному етапі.

Практичне значення отриманих результатів: удосконалено оцінку тяжкості перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу з подальшою індивідуалізацією комплексного лікування за рахунок створеної математичної

моделі з урахуванням найбільш інформативних клініко-лабораторних параметрів (кількість випорожнень хворого за 1 добу, температура тіла, показники ЛШ і ІЗЛК).

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

Удосконалено діагностику цирозу печінки хворим на ХВГС, які не отримували ПВТ, за допомогою визначення КГал-9, при її рівні вище 3929 пг/мл діагностувати цироз печінки (Se – 75,0 %, Sp – 81,2 %), а вище 4829 пг/мл - спленомегалію (Se – 100,0 %, Sp – 88,9 %).

Доведено можливість орієнтовної оцінки ступеню фіброзу печінки за допомогою розрахунку FIB-4 та трактування результату наступним чином: Fіb-4 менше 1,31 відповідає ступеню фіброзу F0 (METAVIR), значення від 1,32 до 1,62 – ступеню фіброзу F1, від 1,63 до 1,88 – F2, від 1,89 до 3,35 – F3, більше 3,36 – F4.

Доведена залежність змін інтегративних показників запалення, ендогенної інтоксикації та імунореактивності від клінічної стадії ВІЛ-інфекції.

Доведена необхідність оцінки можливих факторів ризику рецидиву бешихи при госпіталізації хворих з подальшим визначенням лікувальної тактики. При виявленні зниження індексів неспецифічної реактивності, з метою попередження рецидивів, слід призначити імуностимулювальні препарати.

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

1.1 Динаміка захворюваності на ГКІ у Сумській області

Найвищий показник захворюваності зареєстрований в 1975 р. – 912,7 на 100 тис. нас., найнижчий у 2007 р. – 159,8 на 100 тис. нас. (рис. 1).

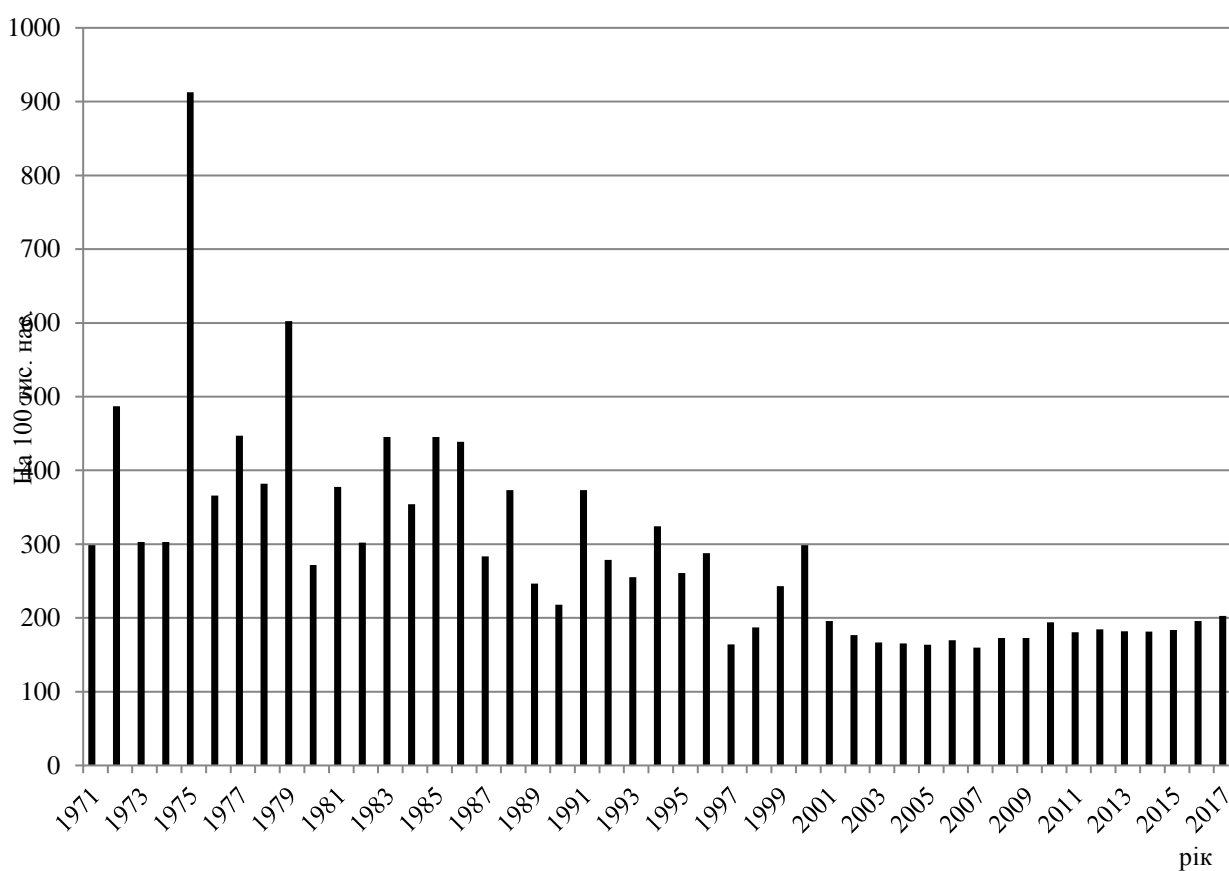


Рисунок 1 – Динаміка захворюваності на ГКІ населення Сумської області

Динаміка захворюваності на шигельоз характеризувалася тенденцією до зниження показників захворюваності. Ме захворюваності на шигельоз становила 67,3 на 100 тис. нас. Найвищий рівень захворюваності був зареєстрований в 1975 р. і складав 625,0 на 100 тис. нас. У 1971–2000 рр. шигельоз обумовлював загальну захворюваність на ГКІ у регіоні ($r = 0,911$).

Зниженню захворюваності на шигельоз, сприяв постійний контроль за роботою закладів громадського харчування, харчовими підприємствами, водозабезпеченням населення, своєчасним збиранням і вивезенням твердих і рідких комунальних відходів. Завдяки технічному прогресу знизилася роль людини, як потенційного джерела збудників шигельозу, оскільки вона менше залучається до технологічного процесу приготування їжі.

Сальмонельоз на відміну від шигельозу був поширеним інфекційним захворюванням на території Сумської області. Ме захворюваності становила 14,1 на 100 тис. нас. %). Максимальний показник зареєстровано в 1993 р. (44,9 на 100 тис. нас.), мінімальний у 2002 р. (7,0 на 100 тис. нас.).

Найбільш поширеними діарейними захворюваннями у Сумській області були ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками та невстановленої етіології. Ме захворюваності становила 171,5 на 100 тис. нас.

У структурі зареєстрованих ГКІ у Сумській області найменшою виявилася частка черевного тифу, її питома вага не перевищувала 1,6 %. Питома вага шигельозу знизилася з 59 % до 0,8 %%. Частка сальмонельозу коливалася від 1,4 до 17,6 %, ГКІ, спричинених іншими встановленими збудниками та невстановленої етіології від 29,6 до 93,1 %.

В етіологічній структурі шигельозу домінували *S. sonnei*. Їх частка коливалася від 25,0 до 97,3 %. Зважаючи на теорію відповідності Ю. П. Солодовникова, можна дійти висновку, що у Сумській області в ЕП шигельозу домінував харчовий шлях передавання. В етіологічній структурі сальмонельозів превалювали *S. enteritidis* (від 71,1 до 88,5 %). У структурі збудників ГКІ загалом превалювали УПМ (у 2001–2017 рр. їх питома вага варіювала від 28,5 до 55,4 %).

Захворюваність на ГКІ людей різних вікових груп значно відрізняється. Так було встановлено, що захворюваність на шигельоз дітей перевищувала дорослих від 3 до 11 разів. Найвищі показники реєструються у дітей молодшого віку ($p < 0,05$). Рівні захворюваності на сальмонельоз дітей перевищували ($p < 0,05$) дорослих від 1,6 до 4 разів. Інтенсивність ЕП сальмонельозу була тим вищою, чим молодшою була вікова група дітей. Показники захворюваності дітей на ГКІ, спричинені

іншими встановленими збудниками та невстановленої етіології, коливалися від 550,1 до 768 на 100 тис. дит. нас. і перевищували показники дорослих від 6,9 до 10,6 рази. Діти раннього віку знаходяться у групі ризику щодо захворюваності на ГКІНЕ.

Показники захворюваності на ГКІ міських та сільських жителів суттєво не відрізнялися. Однією з причин вищезазначеного є внутрішня міграція населення. Спосіб життя жителів села мало чим відрізняється від осіб, для яких місто є постійним місцем проживання.

Динаміка захворюваності на шигельоз характеризувалася зростанням захворюваності у лютому – березні та липні – жовтні. K_c та I_c склали 48,3 та 0,93 % відповідно. Максимум захворюваності на сальмонельоз припадав на червень (15,6 %) і липень (14,5 %). Коефіцієнт сезонності склав – 72,2 %, I_c – 2,6. Для ГКІ невстановленої етіології притаманні дві хвилі підйому: у січні – березні та у липні – вересні. Коефіцієнт сезонності склав 30,3 %, I_c – 0,4. Хвиля зростання захворюваності на ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками спостерігалася у червні, липні, серпні, вересні. Коефіцієнт сезонності склав 44 %, I_c – 0,8.

1.2 Вплив соціальних та природних факторів на епідемічний процес ГКІ

З метою визначення факторів, які можуть сприяти інтенсифікації ЕП ГКІ, були досліджені кореляційно-регресійні зв'язки між динамікою захворюваності на окремі нозологічні форми й демографічними показниками Сумської області. Встановлені кореляційні зв'язки між динамікою захворюваності на шигельоз і динамікою показників чисельності й щільності населення відповідно $r = 0,827$ і $r = 0,824$. Показники захворюваності на сальмонельоз і ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками корелювали з показниками природного руху населення. Між вищезазначеними показниками були встановлені кореляційні зв'язки відповідно $r = 0,838$ і $r = 0,873$. На показники захворюваності на

сальмонельоз, ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками та невстановленої етіології, опосередковано, впливали показники міграційного руху населення, оскільки між ними були встановлені прямі кореляційні зв'язки відповідно $r = 0,599$; $r = 0,893$ та $r = 0,748$.

Отже, у Сумській області передумовою зростання захворюваності на шигельоз, є збільшення чисельності й щільності (на 1 км^2) населення; на сальмонельоз, ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками – підвищення рівнів природного і міграційного рухів населення; на ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками та невстановленої етіології – міграційного руху населення.

З метою виявлення природних факторів, здатних детермінувати активізацію ЕП ГКІ, були досліджені показники температури повітря, вологості та атмосферних опадів у Сумській області.

Найхолоднішими місяцями року були – січень та лютий (середній багаторічний показник температури повітря становив $-5,3^\circ \text{C}$), найтеплішим – липень (середній багаторічний показник $+21,2^\circ \text{C}$). Рівень вмісту водяної пари у повітрі (відносна вологість) був найнижчим у травні (середній багаторічний показник становив $64,7\%$), найвищим – у листопаді й грудні (відповідно $87,1$ і $87,2\%$). Найбільше опадів випадало у липні (середній багаторічний рівень $76,2 \text{ мм}$). Квітень був найбільш сухим місяцем року ($31,5 \text{ мм}$).

Встановлено, що температура повітря опосередковано найбільше впливала на зростання захворюваності на сальмонельоз та ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками. Між вищезазначеними нозологічними формами й середньомісячними показниками температури повітря встановлені прямі сильні кореляційні зв'язки ($r=0,834$ та $r=0,789$ відповідно). Також встановлено опосередкований вплив атмосферних опадів на помісячну захворюваність на сальмонельоз. Між вищезазначеними параметрами виявлений статистично підтверджений ($p < 0,05$) прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r = 0,692$).

Опосередкованого впливу температури повітря, відносної вологості, атмосферних опадів на захворюваність на шигельоз і ГКІ, невстановленої етіології встановлено не було.

Загальновідомо про шкідливий вплив техногенного забруднення атмосферного повітря як на імунометаболічний статус населення, так і на стан навколишнього природного середовища. Часто цей вплив проявляється опосередковано і лише через тривалий час.

Середньомісячні концентрації пилу, діоксиду азоту, формальдегіду у Сумській області перевищували гранично допустимі концентрації, відповідно, в 1,33–1,47 рази; в 1,25–1,5 рази; в 1,33 рази.

На нашу думку, екоотоксиканти опосередковано впливали на рівень захворюваності на ГКІ (у першу чергу, на ГКІ, спричинені УПМ), з одного боку, знижуючи реактивність макроорганізму, з іншого – посилюючи фактори патогенності мікроорганізмів.

У Сумській області у 2003–2017 рр. показники поширеності хвороб органів травлення зросли з 13592,18 на 100 тис. нас. у 2003 р. до 17124,89 у 2017 р., тобто на 20,6 %. Була проведена оцінка сили зв'язку між рівнями захворюваності на ГКІ та показниками поширеності хвороб органів травлення. Встановлено, що між вищезазначеними показниками існує залежність ($r = 0,796$). Також, встановлені кореляційні зв'язки між захворюваністю на сальмонельоз, ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками та невстановленої етіології і показниками поширеності хвороб органів травлення ($r = 0,647$ та $r = 0,791$).

Досліджуючи медичну документацію хворих, які знаходилися на лікуванні у Сумській обласній інфекційній клінічній лікарні імені З. Й. Красовицького було встановлено, що 44,8 % хворих на ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками, 37,8 % – ГКІ, невстановленої етіології, 30,8 % – сальмонельоз, 17,9 % – харчові токсикоінфекції, мали в анамнезі або на момент госпіталізації захворювання органів травлення. Вищезазначене, опосередковано вказувало на те, що несприятливий преморбідний фон є фактором ризику виникнення ГКІ.

Отже, соціальні й природні фактори не можуть зумовити виникнення ГКІ, однак опосередковано сприяють розвитку недуги. При цьому, ступінь впливу окремих факторів суттєво відрізняється.

Епідеміологічна діагностика дозволяє виявити провісники та передумови ускладнення конкретної ЕС на окремій території.

З метою виявлення факторів, що свідчать про інтенсифікацію ЕП ГКІ, були досліджені показники носійства збудників ГКІ серед працівників, що належать до групи декретованих. Встановлено, що зростання виявлення кількості носіїв шигел серед осіб, обстежених із профілактичною метою, слугує провісником ускладнення ЕС із шигельозу.

В Україні санітарно-бактеріологічному дослідженню підлягають продовольча сировина, готові страви, кулінарні вироби, харчові продукти, що швидко псуються, відібрані на об'єктах громадського харчування, торгівлі, харчових підприємствах. Питома вага продовольчої сировини та харчових продуктів, що не відповідали вимогам санітарно-бактеріологічних нормативів за мікробіологічними показниками у 2003–2016 рр. коливалася від 1,5 до 2,9 %. Частота виявлення «нестандартних» зразків сирого м'яса, сягала 5,2 %, проб птиці та птицепродуктів – 16,2 %, молока та молокопродуктів – 4,3 %, риби та рибопродуктів – 6,9 %, цукру і кондитерських виробів – 5,6 %. Були встановлені кореляційні зв'язки між частотою виявлення «нестандартних» зразків сирого м'яса та частотою виявлення «нестандартних» зразків сирого м'яса і м'ясопродуктів та захворюваністю на ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками та невстановленої етіології ($r = 0,618$), та птицепродуктів та захворюваністю на сальмонельоз ($r = 0,618$), «нестандартних» зразків сирого м'яса і м'ясопродуктів та захворюваністю на ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками та невстановленої етіології ($r = 0,680$).

Крім того, були встановлені кореляційні зв'язки між зразками харчових продуктів, що перевищували мікробіологічні критерії безпечності і сезонним розподілом випадків ешерихіозу, спричиненого ентероінвазивними кишковими паличками ($r = 0,586$), ГКІ, спричиненими *K. pneumonia* та *E. cloacae* ($r = 0,747$).

Встановлено, що частота виявлення проб питної води, що не відповідали нормативним мікробіологічним показникам, із джерел централізованого

водопостачання загалом, коливалася від 2,4. до 8,1 %, комунальних водогонів – від 1,2 до 5,1 %, відомчих водогонів – від 2,1 до 4,9 %, сільських водогонів – від 4,0 до 13,3 %.

Встановлено, що між рівнями захворюваності на ГКІ, спричинені іншими встановленими збудниками і невстановленої етіології та незадовільними за нормативними показниками епідемічної безпечності зразками води, відібраної із джерел централізованого водопостачання існує пряма сильна залежність ($r = 0,717$).

Показник мікробного забруднення поверхонь різних об'єктів підприємства – виробничого обладнання, інвентарю, санітарного одягу, рук персоналу є показником санітарного стану харчового підприємства. На харчових підприємствах та закладах громадського харчування частота виявлення «позитивних» на санітарно-показову мікрофлору змивів коливалася від 0,7 до 3,6 % та від 0,7 до 4,4 % відповідно.

Середньої сили кореляційні зв'язки ($p < 0,05$) встановлені, між показниками захворюваності на шигельоз і частотою виявлення «позитивних» змивів, відібраних на підприємствах по виробництву кондитерських виробів із кремом ($r = 0,530$); ГКІ, невстановленої етіології і «позитивними» змивами, відібраними на харчових підприємствах ($r = 0,461$) та закладах громадського харчування ($r = 0,504$).

Отже, у сучасних умовах заклади громадського харчування, харчові підприємства залишаються об'єктами високого епідеміологічного ризику. При встановленні частоти перевірок слід враховувати дані моніторингу, наявність кореляційних зв'язків між частотою ізоляції санітарно-показової мікрофлори зі змивів і динамікою захворюваності на ГКІ.

1.3 Інтегрована математична модель прогнозування ЕС з ГКІ та спосіб її оцінювання з урахуванням впливу на неї соціальних і природних факторів

Досліджуючи динаміку захворюваності на ГКІ, було встановлено, що у період з 2001 до 2017 рр. показники інцидентності на шигельоз зменшилися з 42,3 у до 0,5 на 100 тис. нас., сальмонельоз – зросли з 13,0 до 17,7 на 100 тис. нас., діареєгенні ешерихіози – варіювали у межах 3,70 до 2,20 на 100 тис. нас.

Отже, функціонуюча в Україні, система епідеміологічного нагляду за ГКІ виявилася ефективною щодо шигельозу, показники захворюваності на який у Сумській області знизилися у 2017 р. у порівнянні з 2001 р. майже у 85 разів. Дещо інша ситуація спостерігалася відносно сальмонельозу. Медіана захворюваності на сальмонельоз склала 16,4 на 100 тис. нас. і при цьому спостерігалася помірна тенденція до зростання захворюваності ($T_{пр.сер.} = +2,3\%$). ЕП діареєгенних ешерихіозів характеризувався періодичними підйомами та зниженнями захворюваності (від 1,7 на 100 тис. нас. до 7,5).

Для встановлення факторів, що можуть сприяти активізації ЕП ГКІ, за рахунок його прихованого компоненту, були проаналізовані дані, щодо частоти виявлення носіїв патогенних ентеробактерій серед «декретованих» осіб; матеріали санітарно-гігієнічного моніторингу за продуктами харчування, питною водою та епідеміологічно значущими об'єктами; демографічні показники; поширеність хвороб органів травлення у населення Сумської області.

Встановлено, що демографічна ситуація у Сумській області у досліджуваних роках характеризувалася наступним чином: чисельність населення області зменшилася з 1317,8 тис. осіб у 2001 р. до 1104,5 у 2017 р., щільність населення – з 55,3(осіб на 1 км²) до 46,3, природний рух населення – з -11,1 % до -8,6, міграційний рух – з -5,2 % до -0,7, водночас, поширеність хвороб органів травлення зросла – з 13004,0 на 100 тис. до 17124,89.

Загальновідомо, що джерелом інфекції може бути як хворий, так і носій збудників ГКІ. Нами встановлено, що спостерігається різке зменшення виявлення носіїв шигел, сальмонел та ентеропатогенних кишкових паличок.

Ситуація із виявленням носіїв патогенних ентеробактерій серед персоналу харчових підприємств, закладів громадського харчування, дитячих дошкільних закладів, складалася наступним чином: у досліджуваних роках частота ізоляції шигел та сальмонел знизилася, відповідно, з 146,5 та 20,7 на 100 тис. обст. у 2001 р. до 0 у 2017 р.

Частота виділення ентеропатогенних кишкових паличок від осіб обстежених з профілактичною метою зменшилася у 27 разів з 671,3 на 100 тис. обст. у 2001 р., до 24,9 – у 2017 рр.

Санітарну надійність об'єктів підвищеного епідеміологічного ризику перевіряли при проведенні санітарно-бактеріологічного дослідження харчової сировини, готових блюд, кулінарних виробів, відібраних у закладах громадського харчування, харчових підприємствах. У 2001-2017 рр. частота виявлення «нестандартних» зразків води знаходилася у діапазоні 2,4-8,1 %, м'яса і м'ясопродуктів – 0,9-5,2 %, молока і молокопродуктів – 1,1-4,3 %, цукру і кондитерських виробів – 0-5,6 %, яєць – 0-4,2 % (рис. 3).

Частота виявлення «нестандартних» зразків, птиці і птицепродуктів складала у 2001 р. – 3,2 %, у 2008 р. – 2,8 %, у 2009 р. – 16,2 %, у 2010 р. – 14,9 %, у 2011 р. – 13,5 %, у 2012 р. – 10,1 %, у 2013 р. – 7,5 %, у 2014 р. – 5,1 %, у 2015 р. – 11,7 %, у 2016 та 2017 рр. – 1,9 та 9,5 %, відповідно. У 2002-2007 рр. – «нестандартних» зразків птиці і птицепродуктів виявлено не було.

Отже, кожного року в області при проведенні санітарно-гігієнічного моніторингу виявляються продукти харчування, що не відповідають по санітарно-мікробіологічними показникам вимогам санітарного законодавства. Найчастіше виявляли «нестандартні» проби птиці та птицепродуктів.

Санітарно-бактеріологічний контроль методом змивів є додатковим контролем за санітарним станом підприємств, що застосовується при обстеженні, вищезазначених об'єктів і дає можливість оцінити їх стан. Частка «позитивних» змивів (виділення санітарно-показової мікрофлори) на молокозаводах варіювала – від 0 до 1,6 %, у закладах громадського харчування – від 0,7 до 4,7 %, на харчових

підприємствах та підприємствах з виробництва кондитерських виробів із кремом, відповідно, від 0,7 до 3,4 % та 0,1 до 1,03 %.

При статистичному аналізі даних, за допомогою пакету прикладних програм Statistica, встановлено залежність захворюваності від впливу факторів ризику (1).

$$Y = a_0 + a_1 \cdot CH + a_2 \cdot PR + a_3 \cdot MR + a_4 \cdot SHN + a_5 \cdot PHOT + a_6 \cdot CI + a_7 \cdot ZPVCV + a_8 \cdot ZM + a_9 \cdot ZP + a_{10} \cdot ZMOL + a_{11} \cdot ZCKV + a_{12} \cdot ZY + a_{13} \cdot ZHP + a_{14} \cdot ZZGH + a_{15} \cdot ZPVKVK, \quad (1)$$

де CH – чисельність населення;

PR – показник природного руху населення;

MR – показник міграційного руху населення;

SHN – показник щільності населення;

$PHOT$ – показник поширеності хвороб органів травлення;

CI – частота ізоляції мікроорганізмів (шигел, сальмонел, патогенних ешерихій) від осіб обстежених із профілактичною метою;

$ZPVCV$ – частота виявлення «нестандартних» зразків питної води, відібраної із джерел централізованого водопостачання;

ZM – частота виявлення «нестандартних» зразків м'яса та м'ясопродуктів;

ZP – частота виявлення «нестандартних» зразків птиці та птицепродуктів;

$ZMOL$ – частота виявлення «нестандартних» зразків молока та молокопродуктів;

$ZCKV$ – частота виявлення «нестандартних» зразків цукру і кондитерських виробів;

ZY – частота виявлення «нестандартних» зразків яєць;

ZHP – частота виявлення «позитивних» змивів при обстеженні харчових підприємств;

$ZZGH$ – частота виявлення «позитивних» змивів при обстеженні закладів громадського харчування;

ZPVKVK - частота виявлення «позитивних» змивів при обстеженні підприємств по виробництву кондитерських виробів із кремом.

Використання лінійних багатофакторних регресійних рівнянь дає можливість спрогнозувати показники захворюваності на ГКІ. Однак, для цього необхідно попередньо, за допомогою побудови ліній трендів від часового фактору t та методу середнього коефіцієнту росту, встановити прогностні значення факторів ризику. Прогнозування виділення шигел, сальмонел, ентеропатогенних кишкових паличок, від осіб обстежених з профілактичною метою; виявлення «нестандартних» зразків: питної води, м'яса і м'ясопродуктів, птиці і птицепродуктів; виявлення санітарно-показової мікрофлори у змивах, відібраних у харчових підприємствах, закладах громадського харчування, підприємствах по виробництву кондитерських виробів із кремом, здійснювали за допомогою методу середнього коефіцієнту росту. Лінії тренду будували за допомогою регресійних рівнянь.

Використовуючи прийнятні методи прогнозування показників факторів ризику ГКІ були отримані їх прогностичні значення.

Отримані шляхом розрахунків прогностні значення факторів ризику були нами використані, при визначенні прогнозу захворюваності на шигельоз, сальмонельоз, діареєгенний ешерихіоз, у регресійних рівняннях.

За результатами складеного регресійного рівняння (2) був встановлений прямий вплив на рівень захворюваності на шигельоз показників природного і міграційного руху населення; щільності населення; частоти ізоляції шигел від осіб обстежених із профілактичною метою; частоти виявлення «нестандартних» зразків: питної води, відібраної із джерел централізованого водопостачання, м'яса і м'ясопродуктів, цукру і кондитерських виробів; частоти виявлення «позитивних» змивів при обстеженні підприємств по виробництву кондитерських виробів із кремом. Прямий вплив зазначених факторів свідчив про зростання захворюваності на шигельоз, при зростанні їх значень, відповідно, на 4,45; 14,52; 146,37; 0,15; 4,21; 7,92; 2,50; 12,23 одиниць.

$$\begin{aligned}
 YSH = & -1334.09 - 5.21 \cdot CH + 4.45 \cdot PR + 14.52 \cdot MR & (2) \\
 & + 146.34 \cdot SHN + 0.02 \cdot PHOT + 0.15 \cdot CI + 4.21 \\
 & \cdot ZPVCV + 7.92 \cdot ZM - 1.09 \cdot ZP + 4.87 \cdot ZMOL \\
 & + 2.50 \cdot ZCKV - 10.65 \cdot ZY - 9.57 \cdot ZHP + 12.23 \\
 & \cdot ZPVKVK
 \end{aligned}$$

де YSH – Шигельоз;

CI - частота ізоляції шигельоз від осіб обстежених з профілактичною метою.

Використовуючи метод кам'янистого осипу була визначена частка впливу кожного із факторів на динаміку захворюваності на шигельоз. Було встановлено, що найбільший вплив на зростання рівня захворюваності на шигельоз мають: збільшення щільності населення (частка впливу складає 10,73 %), поширеності хвороб органів травлення (10,33 %), міграційного руху населення (9,67 %).

У 2018–2021 рр. тенденції до зниження захворюваності на шигельоз не спостерігатиметься. Пріоритетними факторами впливу на погіршення епідемічної ситуації із шигельозу буде зростання щільності населення, поширеності хвороб органів травлення, міграційного руху населення.

Аналогічне регресійне рівняння було складене і для сальмонельозу (3). За результатами складеного регресійного рівняння (3) був встановлений прямий вплив на захворюваність на сальмонельоз тих самих факторів, за виключенням молока і молокопродуктів, що і на інцидентність на шигельоз. При зростанні значень показників природного руху захворюваність на сальмонельоз зростатиме на 6,17 одиниць; міграційного руху – 6,41; щільності населення – 215,52; частоти виявлення «нестандартних» зразків питної води – 4,30; м'яса і м'ясопродуктів – 6,74; молока і молокопродуктів – 6,14; цукру і кондитерських виробів – 1,31; «позитивних» змивів, виявлених при обстеженні підприємств по виробництву кондитерських виробів із кремом – 6,31.

$$\begin{aligned}
 YS = & -630,285 - 8,567 \cdot CH + 6,170 \cdot PR + 6,412 \cdot MR & (3) \\
 & + 215,523 \cdot SHN + 0.008 \cdot PHOT + 0.234 \cdot CI \\
 & + 4,301 \cdot ZPVCV + 6,743 \cdot ZM - 0,991 \cdot ZP \\
 & + 6,142 \cdot ZMOL + 1,308 \cdot ZCKV - 7,940 \cdot ZY \\
 & - 6,441 \cdot ZHP + 6,308 \cdot ZPVKVK
 \end{aligned}$$

де YS – Сальмонельоз;

CI - частота ізоляції сальмонел від осіб обстежених з профілактичною метою.

Використовуючи методу кам'янистого осипу було встановлено, що найбільший вплив на зростання захворюваності на сальмонельоз мають поширеність хвороб органів травлення (10,48 %), міграційний рух населення (9,45 %), частота виявлення «нестандартних» зразків м'яса та м'ясопродуктів (7,65 %).

Зважаючи на прогнозні значення захворюваності на сальмонельоз - у найближчі чотири роки (2018–2021 рр.) відбудеться зростання захворюваності на сальмонельоз в 1,6 рази.

До пріоритетних факторів ризику погіршення епідемічної ситуації із сальмонельозу, на відміну від шигельозу, збільшення міграційного руху населення та частоти виявлення «нестандартних» зразків м'яса та м'ясопродуктів. Поширеність хвороб органів травлення також має значний вплив на інцидентність на сальмонельоз.

За результатами складеного регресійного рівняння (4) був встановлений прямий вплив на захворюваність на діареєгенні ешерихіози показників щільності населення (захворюваність зростатиме на 37,93 одиниці), поширеності хвороб органів травлення (0,004 одиниці), частоти ізоляції патогенних ешерихій від осіб обстежених із профілактичною метою (0,011 одиниць) та частоти виявлення «нестандартних» зразків м'яса та м'ясопродуктів (1,34 одиниці).

$$\begin{aligned}
 YDE = & -91,616 - 1,556 \cdot CH + 37,933 \cdot SHN + 0.0041 \\
 & \cdot PHOT + 0.011 \cdot CI - 2,218 \cdot ZPVCV + 1,341 \\
 & \cdot ZM - 0,292 \cdot ZP - 2,999 \cdot ZPVKVK
 \end{aligned}
 \quad (4)$$

де YDE – ДЕ;

CI - частота ізоляції патогенних ешерихій від осіб обстежених з профілактичною метою.

Використовуючи метод кам'янистого осипу було встановлено, що найбільший вплив на зростання захворюваності на діареєгенні ешерихіози мають поширеність хвороб органів травлення (частка впливу складала -10,32 %), частота виявлення «нестандартних» зразків м'яса та м'ясопродуктів (7,72 %), частота ізоляції патогенних ешерихій від осіб обстежених із профілактичною метою (5,27 %).

Використовуючи прогнозні значення факторів впливу, застосовуючи регресійне рівняння, були отримані прогнозні значення захворюваності на діареєгенні ешерихіози.

Враховуючи санітарно-гігієнічну ситуацію, у Сумській області, у порівнянні з 2017 р., слід очікувати зростання захворюваності на діареєгенні ешерихіози в 1,6 рази. Пріоритетними факторами ризику, що зумовлюватимуть погіршення епідемічної ситуації із ГКІ, є зростання поширеності хвороб органів травлення, частоти ізоляції патогенних ешерихій від осіб обстежених із профілактичною метою, частоти виявлення «нестандартних» зразків м'яса та м'ясопродуктів.

Таким чином, за результатами побудованих математичних моделей, встановлена статистично підтверджена лінійна множинна регресійна залежність між захворюваністю на шигельоз, сальмонельоз, діареєгенні ешерихіози і демографічними, медичними та санітарно-гігієнічними факторами. Факторний аналіз дозволив визначити пріоритетні фактори ризику ускладнення епідеміологічної ситуації: щільність населення, міграційний рух, поширеність

хвороб органів травлення, «нестандартні» зразки м'яса і м'ясопродуктів. Впровадження системи математичного моделювання прогнозування розвитку епідемічного процесу ГКІ із врахуванням демографічних, медичних показників та даних соціально-гігієнічного моніторингу, сприятиме удосконаленню епідеміологічного нагляду за ними.

Для оцінки ЕС із ГКІ необхідно враховувати вплив на динаміку захворюваності соціальних і природних факторів. Зважаючи на вищезазначене, був запропонований новий спосіб оцінки ЕС із ГКІ у регіоні, при якому буде враховано вплив на неї демографічних і природних факторів. Згідно цього способу, спочатку необхідно встановити за середнім темпом приросту або зниження захворюваності $T_{\text{пр.}(з\text{н.})}$ тенденцію захворюваності на ГКІ у багаторічній динаміці. За результатом визначення $T_{\text{пр.}(з\text{н.})}$ захворюваності оцінити характер ЕС. У випадку, якщо $T_{\text{пр.}(з\text{н.})}$ знаходиться у діапазоні від менше ніж 0 до +1,0 %, ЕС із ГКІ вважати благополучною; у випадку, якщо $T_{\text{пр.}(з\text{н.})}$ коливається від 1,1 до +5,0 %, ЕС із ГКІ вважати нестійкою; у випадку, якщо $T_{\text{пр.}(з\text{н.})}$ – більше ніж +5,0, ЕС із ГКІ вважати неблагополучною.

1.4 Клініко-епідеміологічні особливості сальмонельозу у гострому періоді

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

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

Підвищення кількості госпіталізації хворих на сальмонельоз, не залежало від статі та етіології, відбувалося у теплу пору року, зокрема у липні і серпні місяцях ($p < 0,01$). Госпіталізація усіх пацієнтів відбувалася на другу - третю добу незалежно від статі та етіології ($p > 0,05$). В усіх хворих переважає гастроентеритний та гастроентероколітний варіанти ($p < 0,01$). У більшості

випадків хворі на сальмонельоз пов'язували своє захворювання з декількома ймовірними факторами передавання. Найбільш поширені – це яйця птиці, молокопродукти, овочі та м'ясо, рибопродукти ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1 - Розподіл хворих за клінічними варіантами сальмонельозу

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

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

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

Найпоширенішим симптомом при об'єктивному огляді були зневоднення та біль у животі при пальпації ($p < 0,01$). У всіх хворих відмічалось підвищення температури тіла. В першу добу захворювання на догоспітальному етапі підвищення температури тіла було виразнішим, ніж при надходженні до

стаціонару ($p < 0,01$). У значної кількості хворих біль при пальпації локалізувався у декількох ділянках одночасно, але найчастіше у мезогастрії та у епігастрії. Дещо рідше він виявлявся у правій здухвинній ділянці ($p < 0,01$). Найрідше біль локалізувався у гіпогастрії та лівій здухвинній ділянці ($p < 0,01$). У значної частини обстежених виявляли урчання кишечника при пальпації. Спазм сигмоподібної кишки спостерігався найрідше і у незначної кількості пацієнтів ($p < 0,05$). Збільшення розмірів печінки відбувалося у кожного другого-третього хворого, у середньому на $(1,85 \pm 0,08)$ см. Діарею виявляли у всіх хворих до $(9,10 \pm 0,43)$ раз на добу (рис. 2).

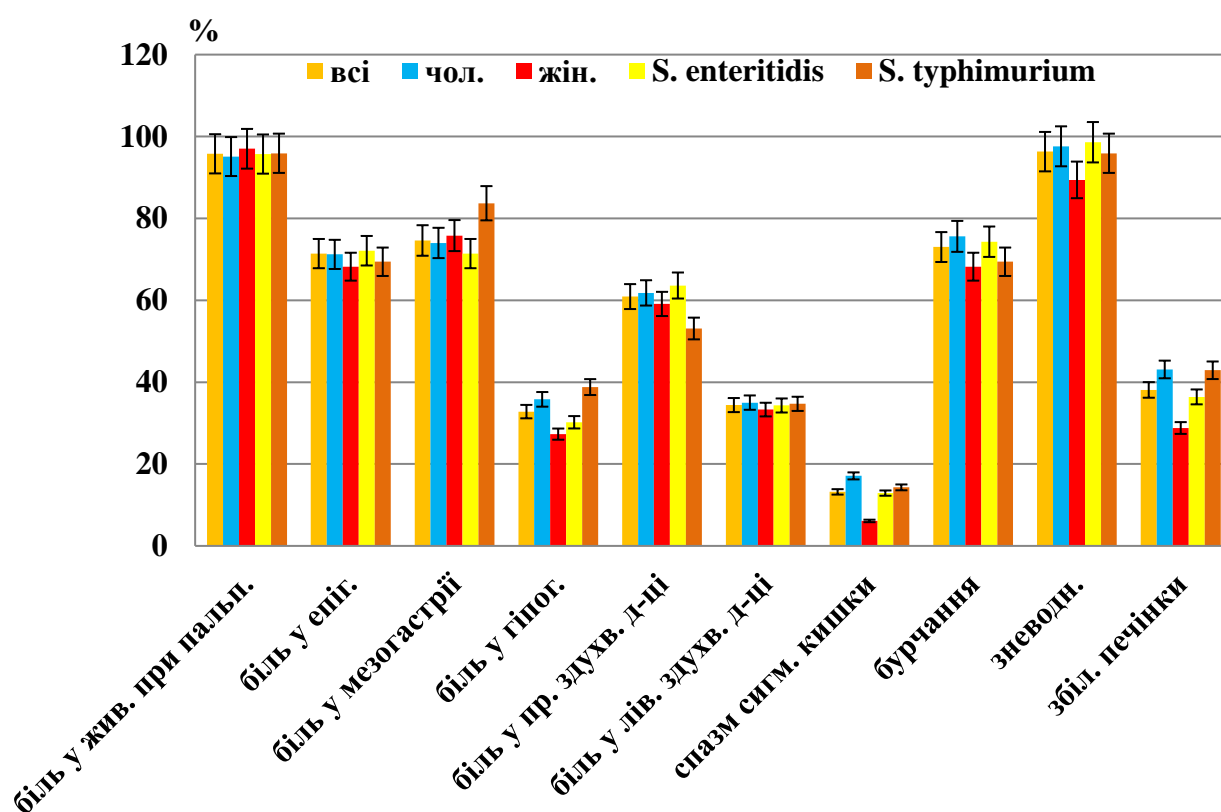


Рисунок 2 - Виразність симптомів в обстежених під час госпіталізації

При аналізуванні змін у загальному аналізі крові хворих нами встановлено однакові відхилення незалежно від етіології та статі: згущення крові та незначне підвищення вмісту лейкоцитів, тромбоцитів. Значні зрушення в лейкоцитарній

формулі: збільшення паличкоядерних нейтрофілів; зменшення кількості еозинофілів, моноцитів, лімфоцитів; прискорення ШОЕ ($p < 0,05-0,001$).

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

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

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

Як ймовірний фактор передавання жінки частіше відмічали овочі, м'ясо, рибопродукти, споживання тортів і тістечок та контактний шлях передавання ($p < 0,01$), а чоловіки - яйця птиці, молокопродукти, страви з додаванням майонезу ($p < 0,05$). Виявлено превалювання наступних скарг у жінок – на нудоту, біль у епігастральній і лівій здухвинній ділянках ($p < 0,05$), головний біль, домішки слизу у калі ($p < 0,05$). У чоловіків частіше були скарги на біль у гіпогастрії

($p < 0,05$). У них частіше і виразніше виявляли збільшення розмірів печінки, біль у гіпогастральній ділянці і спазм сигмоподібної кишки ($p < 0,05$). У них більшим був показник гематокриту, гемоглобіну та кількість паличкоядерних нейтрофілів порівняно з жінками ($p < 0,05$).

1.5 Математичне моделювання діагностики і прогнозування перебігу сальмонельозу

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

Для оцінки залежності синдрому ендогенної інтоксикації клінічно і лабораторно ми визначили зв'язки між показниками ендогенної інтоксикації та клінічною симптоматикою. Наявні внутрішньосистемні прямі кореляційні зв'язки між тривалістю діареї, тривалістю гарячки та показниками ендогенної інтоксикації: ЛП, ІЗЛК, ГП, П, РВН ($p < 0,001$). Виразність гарячки також корелює з показниками інтоксикації, виявлено прямі зв'язки між симптомом та індексами ($p < 0,001$), окрім ІЗЛК ($p > 0,05$) (табл. 2).

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

Таблиця 2 - Кореляційні зв'язки між інтегративними показниками ендогенної інтоксикації та клінічною симптоматикою

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

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

Кореляційний зв'язок виявлено між ІЛГ, ІЛ ШОЕ та тривалістю болю у животі при пальпації ($p < 0,05$). Встановлено кореляційний зв'язок між спазмом сигми та ІК ($p < 0,01$). Зв'язок наявності домішок слизу з ІК ($p < 0,05$), з індексами ІЛГ ІЛ ШОЕ кореляційного зв'язку не було ($p > 0,05$). Кореляційного зв'язку між індексами та наявністю домішок крові у калі не було ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3 - Кореляційні зв'язки між індексами запалення та клінічною симптоматикою

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

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

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

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

імунореактивну систему та дезінтоксикаційні і протизапальні властивості мукозної флори кишечника.

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

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

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

Кореляційні зв'язки мікробіоценозу кишечника в гострому періоді

Аналізуючи мікробіоценотичні зміни було виявлено прямі кореляційні зв'язки між біфідобактеріями і лактобактеріями ($r = +0,56$, $p < 0,05$). І негативні зв'язки між біфідобактеріями і гемолізуючими мікроорганізмами ($r = -0,27$, $p < 0,05$), УПМ ($r = -0,26$, $p < 0,05$) та грибами роду *Candida* ($r = -0,24$, $p < 0,05$). Також негативний кореляційний зв'язок між лактобактеріями та гемолізуючими мікроорганізмами ($r = -0,28$, $p < 0,05$). Це говорить про підтримуючий вплив біфідо- і лактобактерій, при зниженні рівня яких активізується просвітня мікрофлора, що підсилює патологічний запальний процес у кишечнику та синдром ендогенної інтоксикації. Математичне моделювання ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу (рис.3)

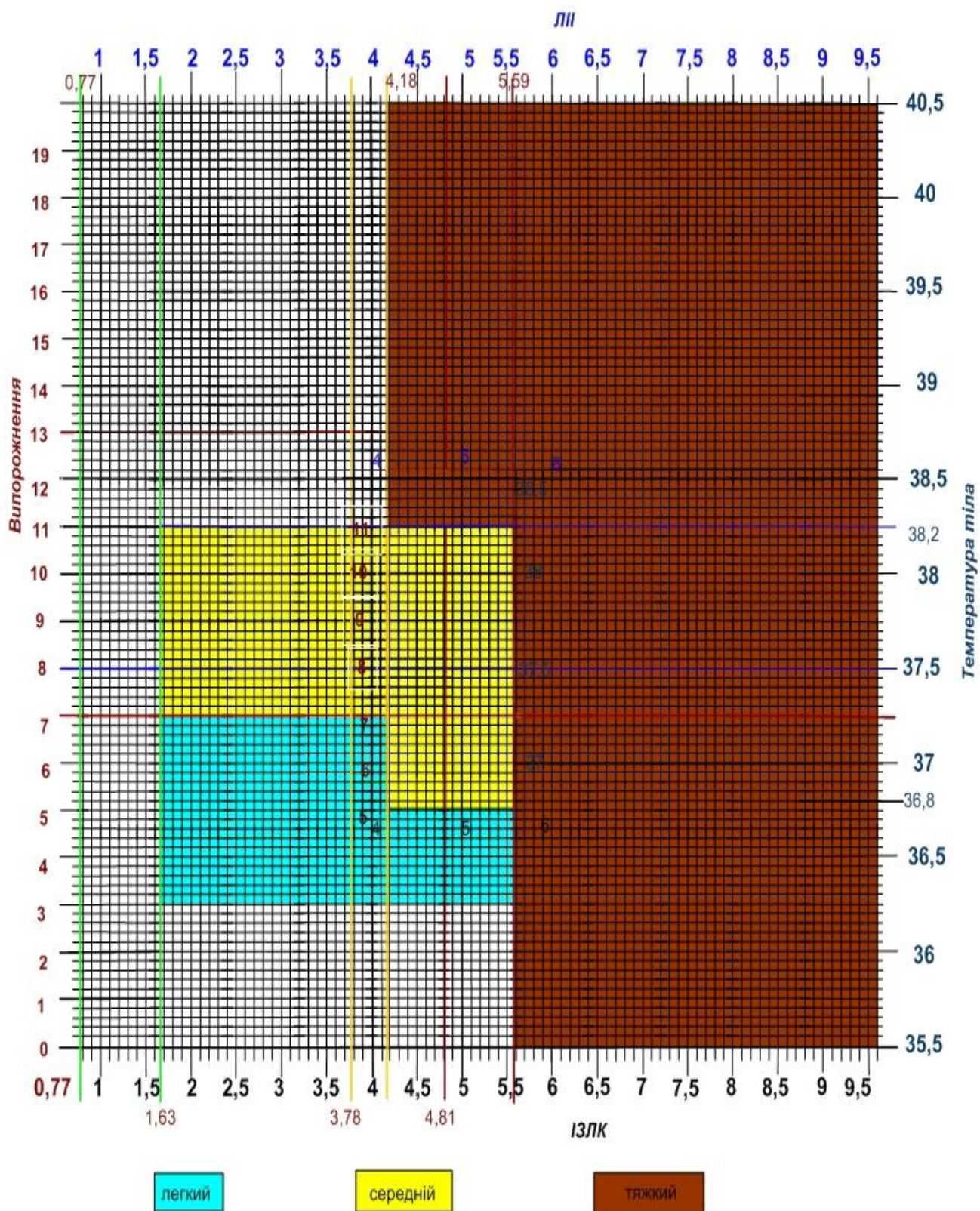


Рисунок 3 - Креслення ґріддлера для визначення ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу

Для швидкої об'єктивної оцінки ступеня тяжкості гастроінтестинальних форм сальмонельозу слід використовувати запропоновані високоінформативні

діагностичні критерії (кількість випорожнень хворого за добу, температура тіла, показники ЛШ і ІЗЛК). Відповідний показник слід розраховувати в автоматичному режимі за допомогою створеного мобільного додатку для операційної системи Android «Ступінь тяжкості сальмонельозу».

1.6 Ефективність різних схем лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу

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

При виписуванні еритроцити, тромбоцити гематокрит і гемоглобін у групах не відрізнялися і відповідали показникам здорових осіб. У всіх групах залишався лейкоцитоз, найнижчою загальна кількість лейкоцитів була у групі СІІІ ($p < 0,001$), найвищими показники були в групах СІ та СІV ($p < 0,001$). Кількість паличкоядерних нейтрофілів була найвищою в групах СІ та СІV ($p < 0,001$). Зниження паличкоядерних нейтрофілів, порівняно з групою СІ, спостерігалось в групі СІІ ($p < 0,001$) і найнижчими показники були в групі СІІІ ($p < 0,001$), але в

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

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

У групі хворих СІІ, що не отримували антибактеріальних препаратів і використовували комбінований пробіотик нормалізувались ЛШ, ІЗЛК, ІК, ІСНМ ($p < 0,001$). ГШ, ПІ, ІЛГ, Ілімф мали виразнішу тенденцію до нормалізації, ніж у групах СІ та СІV ($p < 0,001$). ІА та ЯІ мали кращу тенденцію до нормалізації у групах СІІ та СІV, ніж у групі СІ (рис. 4).

У групах де лікування проводилося з використанням комбінованого пробіотика (СІІ та СІІІ) зменшується дисбактеріоз кишечника. Найшвидше нормалізується мікробіоценоз у пацієнтів, які отримували досліджувальний пробіотик – групи СІІ та СІІІ ($p < 0,05$). Тенденція до нормалізації спостерігається в осіб пролікованих іншими пробіотиками (СІV) ($p < 0,05$). Найгірші показники отримані при базисній терапії (СІ) ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблиця 4 - Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності у реконвалесцентів сальмонельозу ($M \pm m$)

Показник, (Од)	Група				
	здорові (n=44)	СІ (n=52)	СІІ (n=29)	СІІІ (n=83)	СІV (n=25)
1	2	3	4	5	6
<i>Індекси інтоксикації</i>					
ЛШ	0,70±0,07	2,06± 0,16 <i>a, в, з, д</i>	0,86±0,04 <i>б, з, д</i>	0,57±0,02 <i>б, в, д</i>	1,38±0,08 <i>a, б, в, з</i>
ІЗЛК	1,62±0,10	2,32± 0,10 <i>a, в, з</i>	1,83±0,04 <i>б, з, д</i>	1,65±0,03 <i>б, в, д</i>	2,15±0,07 <i>a, в, з</i>
Продовження таблиці 5.8					
1	2	3	4	5	6
ГШ	0,64±0,06	2,24± 0,18 <i>a, в, з, д</i>	0,88±0,05 <i>a, б, з, д</i>	0,54±0,16 <i>б, в, д</i>	1,33±0,11 <i>a, б, в, з</i>
РВН	12,75±1,82	33,18±3,89 <i>a, в, з</i>	23,41±2,35 <i>a, б</i>	23,41±1,53 <i>a, б</i>	25,67±3,01 <i>a</i>
Ш	0,16±0,02	1,70±0,20 <i>a, в, з, д</i>	0,57±0,06 <i>a, б, з, д</i>	0,27±0,02 <i>a, б, в, д</i>	0,87±0,08 <i>a, б, в, з</i>
<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 <i>a, в, з</i>	9,32±0,32 <i>б, д</i>	8,55±0,49 <i>б, д</i>	11,93±0,60 <i>a, б, в, з</i>
ІСЛМ	4,77±0,45	4,18±0,34	4,22±0,14	4,34±0,23	4,64±0,23
Лімф	0,59±0,04	0,37±0,02 <i>a, в, з</i>	0,46±0,01 <i>a, б, з, д</i>	0,52±0,01 <i>б, в, д</i>	0,39±0,01 <i>a, в, з</i>
ІСЕЛ	0,080±0,009	0,034±0,009 <i>a, з</i>	0,053±0,004 <i>a, з, д</i>	0,080±0,004 <i>б, в, д</i>	0,035±0,003 <i>a, в, з</i>
ІА	1,05±0,07	0,59±0,03 <i>a, в, з</i>	0,77±0,02 <i>a, б, з, д</i>	0,96±0,02 <i>б, в, д</i>	0,62±0,01 <i>a, в, з</i>
ЯІ	0,06±0,01	0,27±0,02 <i>a, в, з</i>	0,20±0,02 <i>a, б, з</i>	0,13±0,01 <i>a, б, в, д</i>	0,24±0,03 <i>a, з</i>
<i>Індекси активності запалення</i>					
ІК	2,02±0,14	2,97± 0,16 <i>a, в, з, д</i>	2,22±0,05 <i>б, з, д</i>	1,98±0,04 <i>б, в, д</i>	2,59±0,08 <i>a, б, в, з</i>
ІЛГ	4,85±0,29	3,34±0,18 <i>a, в, з</i>	4,01±0,08 <i>a, б, з, д</i>	4,41±0,09 <i>б, в, д</i>	3,56±0,11 <i>a, в, з</i>
ІЛ ШОЕ	1,33±0,20	2,19±0,17 <i>a</i>	2,15±0,16 <i>a</i>	1,99±0,10 <i>a</i>	2,18±0,13 <i>a</i>
Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): <i>a</i> – щодо здорові особи; <i>б</i> – щодо групи СІ; <i>в</i> – щодо СІІ; <i>з</i> – щодо СІІІ; <i>д</i> – щодо СІV					

Таблиця 4 - Динамічні зміни мікробіоценозу кишечника у хворих на сальмонельоз у періоді реконвалесценції

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

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

2 СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ

2.1 Клініко-лабораторні та імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С

Для проведення дослідження було обстежено 287 пацієнтів з ХВГС, які перебували на лікуванні у інфекційних відділеннях та в гепатологічному центрі Сумської обласної інфекційної клінічної лікарні імені З. Й. Красовицького (КНП СОР «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Й. Красовицького» з 09.04.2020р.), проаналізовано їх медичні карти стаціонарного та амбулаторного хворого. 154 пацієнти були обстежені перед ПВТ, у процесі лікування та після закінчення прийому протівірусних препаратів, 133 хворих отримували базисну терапію. Середній вік обстежених склав $(46,08 \pm 0,75)$ року.

Чоловіків було у 1,84 раза більше, ніж жінок (відповідно 64,8 % і 35,2 %). Особи молодого віку становили 47,74 %, що у 1,3 раза більше, ніж середнього (36,24 %) та у 3,1 раза більше, ніж похилого (14,98 %) віку. Незначна частина пацієнтів були старечого віку (1,04 %). Більшість склали хворі, які проживали у містах (77,35 %), що майже у 3,5 раза більше порівняно із жителями сільської місцевості (22,65 %).

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 ≥ 100 МО/мл). Пацієнтам проводилось генотипування НСV.

Наукове дослідження виконано з дотриманням міжнародного та національного законодавства з питань етики відповідно вимогам закону України 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики». Дизайн дослідження схвалено комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних досліджень медичного інституту Сумського державного університету (протоколи № 1/12 від 1 грудня 2017 року та № 1/9 від 14 вересня 2021). У всіх хворих та

здорових осіб контрольної групи було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні у відповідності до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Критеріями залучення у дослідження були:

1 Клініко-анамнестичні:

а) наявність клінічних симптомів характерних для ХВГС (тяжкість в правому підбер'ї, слабкість, зниження працездатності).

2 Лабораторні:

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

Критеріями виключення з дослідження були:

1 Клініко-анамнестичні:

а) наявність гострих чи декомпенсованих станів за основною патологією (декомпенсований цироз печінки);

б) наявність супутньої патології, яка може вплинути на показники неспецифічної імунореактивності, запалення, ендогенної інтоксикації, а також на рівень Гал-9 (інші гострі інфекційні захворювання, запальні захворювання різних органів і систем у стадії загострення, гострі алергічні реакції, злоякісні новоутворення в т. ч. ГЦК, декомпенсований ЦД);

в) виключення хворих, що мають захворювання аутоімунної етіології з групи для виявлення концентрації Гал-9;

г) вагітні жінки або пари з неможливістю дотримуватися адекватної контрацепції;

д) прийом лікарських засобів, споживання інекційних наркотиків.

2 Лабораторні:

а) виявлення ДНК вірусу гепатиту В або антитіл до HBcor-Ag.

3 Соціальні:

а) відсутність прихильності до лікування.

У залежності від виду протівірусної терапії усі обстежені були розподілені простим структурним методом на чотири групи. Перша група (Т1, 131 обстежених) отримували базисну терапію без використання етіотропних препаратів; друга (група Т2, 84 пацієнти) – Пег-ІФН та рибавірин; третя (Т3, 25 осіб) – Пег-ІФН, рибавірин та софосбувір; четверта (Т4, 47 осіб) - перебували на лікуванні безінтерфероновими схемами (ПППД).

У залежності від ступеня фіброзу за результатами Fibrotest (METAVIR) хворих на ХВГС було розподілено на 5 груп: F0 (n=51 особа), F1 (n=43), F2 (n=90), F3 (n=24), F4 (n=79).

Для виявлення концентрації Гал-9 у сироватці крові було залучено 88 осіб. Усі хворі були поділені, у залежності від отримуваного лікування, на 3 групи: базисна терапія (патогенетична та симптоматична) – 20 осіб (G1 група), Пег-ІФН у поєднанні з рибавірином – 24 особи (G2 група), велпатасвір з софосбувіром – 24 особи (G3 група). Концентрація Гал-9 для групи G1 визначалася при госпіталізації, для групи G2 та G3 – після 4 тиж. ПВТ.

До групи порівняння увійшли 55 практично здорових осіб, які проходили профілактичний медичний огляд в університетській клініці СумДУ у 2018-2019 році.

Було проведено збір епідеміологічного анамнезу, анамнезу хвороби та життя (вік хворих, стать, місце проживання), фізикальне обстеження, вивчення клінічної картини захворювання, клінічний аналіз крові (Elite 3, CobasMicros) (для хворих, які отримували специфічні препарати - перед початком ПВТ та на 4 тиж., 12 тиж. ПВТ), біохімічний аналіз крові, що проводився у лабораторії лікарні (ChemWell, COBASEMira). У комерційній лабораторії «СІНЕВО» було проведено серологічні дослідження (ІФА для визначення титру ANA, AMA, АТПО, АТТГ), ПЛР (виявлення РНК HCV, встановлення генотипу вірусу), методи для встановлення ступеню фіброзу печінки (фібротест (METAVIR), що вираховувався за спеціальною формулою з урахуванням аполіпопротеїну 1А (г/л), гамма-глутамілтрансферази (Од/л), гаптоглобіну (г/л), альфа-2 макроглобуліну (г/л), загального білірубіну (мкмоль/л), статі та віку хворих. Для кожного пацієнта було

розраховано APRI та FIB-4, показники неспецифічної імунореактивності, активності запалення та ендогенної інтоксикації. Також було проведено інструментальні методи дослідження (УЗД ОЧП та УЗД ЩЗ), які виконували на ультразвуковому сканері Ultrasign Soneus P7. Також була вивчена супутня патологія, її вплив на функціональний стан печінки.

Діагноз хворим був виставлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го та 11-го перегляду та підтверджений виявленням IgG до антигенів вірусу гепатиту С (анти-HCV IgG+) та виявленням у крові пацієнта РНК вірусу (RNA-HCV+) з подальшим генотипуванням. Для виключення інфікованості вірусом гепатиту В та ВІЛ, кров пацієнтів було обстежено на анти-HBcorAg IgG та IgM, а також на АТ до ВІЛ 1/2 методом ІФА.

Ступінь активності визначався за загальноприйнятою Міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994) у залежності від рівня АЛТ.

Діагностику та лікування хворим на ХВГС проводили згідно з рекомендаціями EASL (2018) та уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С» у дорослих (2016 р).

У більшості хворих на ХВГС був субклінічний перебіг гострого гепатиту і були виявлені під час профілактичного медичного огляду (97,21 %) і лише 2,79 % пацієнтів мали у анамнезі ГВГС. З усіх обстежених 9,04 % мали гострий вірусний гепатит А в анамнезі.

Більшість пацієнтів відмічали кілька можливих шляхів інфікування HCV, але були й такі, яким встановити його не вдалося. Основну позицію займали медичні втручання і лікування у стоматолога (61,67 % і 61,32 % відповідно), на другому місці знаходились переливання крові (25,78 %) і процедури по догляду і декору (татуювання, пірсинг, манікюрні процедури, гоління небезпечною бритвою, 25,09 %). Вагому частку серед обстежених становили донори (24,39 %). 7,57 % обстежених були споживачами ін'єкційних наркотиків. Невелика кількість хворих була медичними працівниками, які мали контакт з кров'ю (2,79 %),

знаходилась на гемодіалізі (2,09 %), зазначала статевий шлях, як можливу причину інфікування (0,70 %).

Основні клінічні ознаки встановлені при огляді були наступними: астено-вегетативний синдром, тяжкість у правому підребер'ї, субіктеричність або пожовтіння склер, відчуття гіркоти у роті, диспептичний синдром, артралгії та міалгії, свербіж шкіри, телеангіектазії, біль/тяжкість у правому підребер'ї, наявність висипань на шкірі, жовтяниця. При об'єктивну обстеженні у пацієнтів виявлено збільшення розмірів печінки і селезінки.

Порівнюючи загальну вибірку з групою пацієнтів з 1в генотипом HCV встановлено, що останні у 1,2 раза частіше мали телеангіектазії, достовірної різниці між іншими ознаками не спостерігалось.

У пацієнтів з 2 генотипом зовсім не зустрічалися підвищений дискомфорт в лівому підребер'ї, висипання на шкірі і жовтяниця. Рідше, ніж у загальній групі зустрічалася: у 2,9 раза - гіркота у роті, вдвічі - свербіж шкіри, у 1,6 - гепатомегалія, у 1,5 - спленомегалія, у 1,4 - тяжкість у правому підребер'ї. Частіше - у 1,4 раза, ніж у загальній групі зустрічалася субіктеричність або пожовтіння склер. Не встановлено достовірної різниці виразності цих клінічних ознак у порівнянні із загальною групою, крім гепатомегалії ($p < 0,05$).

У інфікованих 3а генотипом вірусу рідше порівняно з загальною групою спостерігались: свербіж шкіри, телеангіектазії - у 1,8 раза, артралгії та міалгії - у 1,5 раза, висипання - у 1,4 раза, субіктеричність/пожовтіння склер та відчуття гіркоти у роті - у 1,2 раза, але жодна з клінічних ознак достовірно не відрізнялася від загальної групи. Таким чином, клінічні ознаки не залежали від генотипу ВГС, групи були однорідними.

У хворих були виявлені наступні супутні захворювання: запальні ураження травної системи (холецистит, гастродуоденіт, панкреатит, 39,37 % осіб), вузловий зоб щитоподібної залози (11,50 %), жовчнокам'яна хвороба (8,36 %), ЦД (10,45 %), серцева недостатність (37,63 %), вторинна артеріальна гіпертензія (28,22 %), метаболічна кардіоміопатія (23,00 %), ішемічна хвороба серця (ІХС) (22,65 %), кардіофіброз (21,95 %), порушення ритму серця (10,80 %), гіпертонічна хвороба

(9,41 %), порушення провідності серця (4,18 %). Значно рідше діагностували - гіпотиреоз (1,74 %), кріоглобулінемію (1,05 %), псоріаз (1,05 %), автоімунний тиреоїдит (1,05 %), гломерулонефрит (1,05 %), пієлонефрит (0,7 %), ревматичну хворобу серця (0,35 %), хворобу Реклінгаузена (0,35 %). Вся супутня патологія була компенсована і у стадії ремісії.

У пацієнтів з 1в генотипом HCV частіше (у 3,2 раза) зустрічався гломерулонефрит (3,33 %) у порівнянні із загальною групою ($p < 0,05$), у хворих з 2 генотипом - у 2,1 раза - ІХС і кардіофіброз (по 47,37 %) ($p < 0,05$), у осіб з 3а генотипом у 2 рази рідше зустрічалися ІХС і кардіофіброз (по 10,78 %) ($p < 0,05$). Уся інша супутня патологія була рівномірно розподілена не залежно від генотипу HCV.

У всіх хворих на ХВГС показники червоної крові (еритроцити, гемоглобін) мали незначні коливання, були у межах норми та не відрізнялися від даних групи порівняння (табл. 3.3). Середня кількість тромбоцитів у пацієнтів з ХВГС була меншою у 1,3 раза ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). У загальній групі хворих перед початком лікування, середня кількість лейкоцитів була у нормі; ШОЕ – у 1,4 раза вище, ніж у групі порівняння. У лейкоцитарній формулі не відрізнялися від норми середні показники: паличкоядерних лейкоцитів, еозинофілів, базофілів, моноцитів. У той же час, вміст сегментоядерних нейтрофілів був у 1,4 раза меншим, а кількість лімфоцитів - більшою у 1,1 раза ніж у групі порівняння.

При співставленні показників клінічного аналізу крові у хворих з різними генотипами, було встановлено - менша кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну у пацієнтів з 2 генотипом у 1,1 раза ніж у групі порівняння і у загальній групі хворих на ХВГС.

В осіб з різними варіантами генотипів ХВГС (1в, 2 і 3а) спостерігалася достовірно менша, ніж у групі порівняння, кількість: тромбоцитів (відповідно у 1,2; 1,4; 1,3 раза), сегментоядерних нейтрофілів (відповідно у 1,2; 1,2; 1,3 раза); та достовірно більша кількість лімфоцитів (відповідно у 1,1; 1,2; 1,2 раза).

Вміст еритроцитів у крові у групах з різними ступенями активності був однаковим. У групі пацієнтів, які мали мінімальний ступінь активності, у

порівнянні зі здоровими визначалася менша кількість тромбоцитів (у 1,2 раза), лейкоцитів (у 1,1 раза), сегментоядерних нейтрофілів (у 1,2 раза) і більше лімфоцитів (у 1,1 раза) (табл. 3.4). У хворих з помірною активністю виявлялася менша кількість тромбоцитів (у 1,3 раза) та більший вміст лімфоцитів (у 1,2 раза) ніж у групі порівняння. У групі пацієнтів з вираженою активністю, був у 2 рази менший відсотковий вміст еозинофілів, ніж у групі порівняння, але він не відрізнявся від загальної групи хворих.

У пацієнтів з ХВГС зустрічалися лейкопенія, еритроцитопенія, анемія і тромбоцитопенія. В осіб з різними генотипами HCV також спостерігалася схожа динаміка, за винятком того, що у інфікованих 2 генотипом ВГС не було випадків анемії ($p < 0,05$).

Кількість загального білка, активність АЛТ, АСТ, ГГТП були більшими у загальній групі хворих ніж у групі порівняння (відповідно у 1,02 раза, у 2,7, у 2,1, у 1,8; табл. 3.5). Значення активності ЛФ і креатиніну відповідали нормі і були навіть меншими, ніж у групі порівняння. Концентрація глюкози була в нормі

Кількість загального білка у хворих з 1в і 2 генотипом HCV була більшою, ніж у групі порівняння (відповідно у 1,03; у 1,04 раза), активність ЛФ була меншою в осіб з 1в та 3а генотипом (відповідно у 1,1 та 1,2 раза), креатинін був нижчим тільки у групі з 1в і 2 генотипом (у 1,1 раза в обох групах).

Крім АЛТ, у групах із різними ступенями активності мали більші значення, ніж у групі порівняння, активність АСТ (мінімальна активність – у 1,7 раза, помірна – у 3,2, виражена – у 11,5), ГГТП (відповідно у 1,6 раза, у 2,5, у 5). Показник ЛФ при мінімальній та помірній активності був меншим (відповідно у 1,2 та 1,1 раза), а при вираженій - більшим (у 1,3 раза) порівняно з практично здоровими особами. У хворих з вираженою активністю діагностували більшу концентрацію загального білірубину, ніж у групі порівняння (у 1,5 раза) та у загальній групі (у 1,4 раза). Також у пацієнтів з вираженою активністю був більшим у 2,7 раза рівень ГГТП та у 1,4 раза - ЛФ, порівняно з усіма хворими на ХВГС. У осіб з вираженою активністю концентрація глюкози була у 1,2 раза меншою, ніж у групі порівняння та у загальній.

У загальній групі хворих на ХВГС, були вищими показники ентропії лейкоцитарної формули, з індексів неспецифічної реактивності вищі значення мав КР (у 1,3 раза), Ілімф (у 1,3), ІА (у 1,1), а нижчі, ніж у групі порівняння були ІСНМ (у 1,1) і ІСЕЛ (у 1,3). Відбулося зниження (СІЗ – у 1,1 раза; ІК – у 1,3) та підвищення (ІЛГ – у 1,3; ІЛ ШОЕ – у 1,5) показників запалення. Індeksi ендogenousної інтоксикації знизились у хворих, порівняно зі здоровими (ІЗЛК – у 1,2 раза, РВН – у 1,8).

У групах з різними генотипами зміни відповідали загальній вибірці, крім того, що ІА був вищим лише у загальній групі та з 3а генотипом; ІЛ ШОЕ у хворих з 3а генотипом нижчий ніж у загальній групі, але не відрізнявся від групи порівняння; ІІ був у групі з 1в генотипом НСV вищий ніж в групі порівняння, а при 3а генотипі - нижчий у 1,7 раза, порівняно з усіма хворими. На відміну від загальної групи, у хворих з 2 генотипом ще більше знизився СІЗ, але не змінилися ІСНМ, ІА та ІСЕЛ у порівнянні з практично здоровими особами.

Серед осіб з мінімальною активністю на відміну від загальної вибірки були вищими індeksi ендogenousної інтоксикації (Іагр, ГПІ, ІІ, ІЗЛК) ніж у групі порівняння. Відмінності від групи порівняння спостерігалися у розподілі значень ентропії лейкоцитарної формули, КР, Ілімф, ІСЕЛ, СІЗ, ІК, ІЛГ, ІЛ ШОЕ, ІЗЛК, ГПІ, ІІ і РВН.

У хворих з помірною активністю додатково до попередньої групи підвищився ІА, а знизилися ІСНМ, ІІІ, не змінилися - ІСЕЛ, ГПІ, ІІ. У порівнянні із загальною групою нижче значення мали ІІІ, Іагр, ІІ. Значення інтегративних показників вибірки з вираженою активністю вирізнялися від загальної групи Іагр, а від групи порівняння - за значенням ІПВ, ентропії, ІК, ІЛГ, ІЗЛК.

Серед усіх хворих, яким було зроблено УЗД (221 особа) у 82,35 % інфікованих виявлено збільшення розмірів печінки (права частка – 150 (141-162) мм, ліва частка – 80 (72,00-89,00) мм), у 82,35 % пацієнтів спостерігалось підвищення ехогенності печінки, у 45,25 % обстежених - ущільнення судин печінки, у 3,17 % - збільшений діаметр ворітної вени (10,00 (9,00-12,00)).

Жовчний міхур у 69,68 % осіб мав ущільнення стінки, у 36,65 % - пристінковий шар згущеної жовчі, у 33,48 % - змінену форму жовчного міхура (Г, S-подібну, з перетяжкою, тобто така, що може порушувати відтік жовчі), у 8,36 % - конкременти у порожнині жовчного міхура, діаметр холедоха (4,00 (3,00-4,00)) був розширений у 3,61 % хворих. У 34,84 % обстежених було виявлено збільшення розмірів селезінки, у 7,69 % - розширення діаметру селезінкової вени (8,00 (7,00-8,00)).

2.2 Гематологічні, біохімічні, інтегративні особливості досліджуваних груп хворих з різними видами противірусної терапії на різних етапах спостереження

Загальна кількість лейкоцитів і еритроцитів у всіх обстежених, не залежно від групи, перед початком лікування була у нормі та не відрізнялась від значень практично здорових осіб. Рівень гемоглобіну перебував у межах фізіологічних коливань, але мав деяку незначну різницю у пацієнтів різних груп: порівняно з хворими, які не отримували ПВТ, в осіб групи Т1 та Т2 рівень гемоглобіну був вищим у 1,1 раза. Середня кількість тромбоцитів у хворих на ХВГС була нижчою ніж у групі порівняння (у 1,2-1,3 раза). Співвідношення паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів відрізнялось у групах у 1,1-2,0 раза з тенденцією до зниження вмісту сегментоядерних нейтрофілів у хворих. Вміст лімфоцитів у обстежуваних був більшим ніж у групі порівняння ($p < 0,05$).

У пацієнтів різних груп перед ПВТ лабораторні показники не відрізнялися від хворих, які не отримували ПВТ, але був вищим рівень еритроцитів та гемоглобіну (відповідно у 1,1-1,2 та 1,1 раза) у групах з подвійною, потрійною та безінтерфероновою терапією. Також у 1,6-2,5 раза був нижчим вміст паличкоядерних нейтрофілів. Кількість сегментоядерних нейтрофілів та моноцитів була нижчою лише у хворих з подвійною терапією (відповідно у 1,1 та у 1,3), ШОЕ – у пацієнтів з групи Т3 (у 2,3) ($p < 0,05$).

У хворих, що перебували на подвійній ПВТ після 4 тижнів лікування кількість лейкоцитів і сегментоядерних зменшилась у 1,5 і 1,2 раза; ШОЕ, кількість паличкоядерних, лімфоцитів, моноцитів і нейтрофілів збільшилась відповідно у 1,3, 1,7, 2,2 і 1,7 раза. Показники червоної крові змінилися наступним чином: вміст гемоглобіну та еритроцитів знизилися у 1,1 раза, тромбоцитів - у 1,2 раза. Після 12 тижнів специфічного лікування порівняно з 4-м тижнем ПВТ у цих хворих кількість лейкоцитів підвищилась (у 1,2 раза), але залишалася нижчою (у 1,2 раза) ніж перед лікуванням. При співставленні з результатами на 4 тижні, змінилась лейкоцитарна формула: збільшився вміст сегментоядерних нейтрофілів (у 1,1 раза), а лімфоцитів у 1,1 раза зменшився, але при порівнянні з показниками перед початком терапії підвищився вміст паличкоядерних нейтрофілів (у 1,3 раза) та лімфоцитів (у 1,2 раза), а еозинофілів зменшилися вдвічі. Рівень гемоглобіну та еритроцитів був нижчим у 1,2 раза ніж перед ПВТ та у 1,1 раза порівняно з 4 тижнем, тромбоцитів – у 1,3 раза відносно початку та у 1,1 при співставленні з 4 тижнем. ШОЕ знизилась (у 1,2 раза) відносно попереднього рівня, але була вищою (у 1,9 раза) порівняно з початковим значенням ($p < 0,05$).

У хворих із потрійною ПВТ результати клінічного аналізу крові не відрізнялися від показників групи з базисною терапією, за винятком еритроцитів, гемоглобіну, паличкоядерних нейтрофілів та ШОЕ, які збільшувалися (ТЗ відповідно - у 1,1; 1,2; 2,5 та у 1,8 раза) ($p < 0,05$).

Після 4 тижнів лікування у хворих з T2-ої групи спостерігалось зменшення загальної кількості лейкоцитів у 1,6 раза, еритроцитів та гемоглобіну - у 1,1 раза, збільшилася ШОЕ - у 2,8 раза. У лейкоцитарній формулі у 2,5 раза збільшився рівень паличкоядерних нейтрофілів, у 1,3 раза – лімфоцитів, а кількість сегментоядерних нейтрофілів зменшилась у 1,1 раза ($p < 0,05$).

В осіб, які отримували потрійну терапію, після 12 тижнів ПВТ порівняно з 4 тижнем загальна кількість лейкоцитів, еритроцитів, гемоглобіну зменшилась у 1,1 раза, тромбоцитів – у 1,2 раза. Порівняно з початком лікування відбулося зменшення кількості лейкоцитів - у 1,8 раза, еритроцитів, тромбоцитів і вмісту гемоглобіну – у 1,2, кількості сегментоядерних нейтрофілів - у 1,1 раза;

збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів - у 2,5 раза, лімфоцитів – у 1,3, прискорення ШОЕ – у 3,2 раза ($p < 0,05$).

У хворих перед початком лікування ПППД не спостерігалось відмінностей від осіб, які не отримували специфічної терапії, окрім більшої кількості еритроцитів, та меншої – паличкоядерних нейтрофілів. Після застосування упродовж місяця ПППД у пацієнтів знизилась кількість еритроцитів та підвищилась ШОЕ, після трьох місяців порівняно з 4 тижнем та з початком ПВТ – зменшився вміст гемоглобіну ($p < 0,05$).

У біохімічному аналізі крові у групі Т1 порівняно зі здоровими збільшилась кількість загального білірубіну (у 1,2 раза), активність АЛТ (у 2,4), АСТ (у 2,1), ГГТП (у 1,8), відбулось зниження ЛФ (у 1,1 раза), що пояснюється переважною виразністю цитолітичного синдрому порівняно з холестатичним. Такими ж були зміни у хворих з різних груп перед початком ПВТ, за винятком вищого вмісту білка у групах із потрійною та безінтерфероною схемами лікування ($p < 0,05$).

У пацієнтів які отримували подвійну терапію після 4 тижня лікування порівняно з початком ПВТ у 1,4 раза підвищилась кількість загального білірубіну та збільшилась активність ЛФ, але знизилась у 1,4 раза - АЛТ, у 1,2 - АСТ, у 1,1 - ГГТП, що свідчить про зменшення інтенсивності цитолізу та посилення холестатичного компонента. На цьому етапі спостерігалось збільшення концентрації креатиніну (у 1,1 раза) та зменшення вмісту глюкози (у 1,1) ($p < 0,05$).

Після 12 тижня лікування у хворих із групи Т2 порівняно з 4 тижнем спостерігалось зменшення кількості загального білірубіну (у 1,2 раза), активності АЛТ (у 1,6), АСТ (у 1,3), ГГТП (у 1,4), креатиніну (у 1,1), глюкози (у 1,1 раза) при чому рівні АЛТ, АСТ та ГГТП були меншими порівняно зі значеннями перед початком лікування (відповідно у 2,2 раза; у 1,6; у 1,5), при цьому АЛТ і АСТ були більшими за норму (відповідно у 1,4 та у 1,2 раза). У цей період було відмічено збільшення коефіцієнту де Рітиса порівняно з 4 тижнем (у 1,2 раза) та з початком ПВТ (у 1,3) ($p < 0,05$).

Серед хворих, які перебували на потрійній ПВТ після 4 тижня лікування збільшилась кількість загального білірубіну у 1,2 та коефіцієнт де Рітиса у 1,5 раза,

зменшилась активність АЛТ - у 1,8, АСТ та ГГТП – у 1,4 раза. Після 12 тижня терапії порівняно з 4 тижнем зменшився у 1,4 раза рівень ГГТП, інші показники залишилися на попередньому рівні. Але порівняно з початком лікування у 1,5 раза зменшилась активність АЛТ, у 1,3 – АСТ, у 2 – ГГТП ($p < 0,05$).

У хворих з групи Т4 після 4 тижня ПВТ у 1,1 раза зменшилась кількість загального білірубіну, у 3,0 - активність АЛТ, у 1,8 – АСТ, у 1,6 – ГГТП, у 1,3 – ЛФ, але у 1,6 раза збільшився коефіцієнт де Рітіса. На 12 тижні лікування значення усіх біохімічних показників не відрізнялись від попередніх рівнів, але активність АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ були достовірно нижчими, а коефіцієнт де Рітіса - вищим ніж перед початком терапії ($p < 0,05$).

У групах хворих на ХВГС ІІІ та ентропія були вищими ніж у групі порівняння, що пояснюється підвищенням ШОЕ та порушенням нормального співвідношення лейкоцитів у пацієнтів ($p < 0,05$).

У досліджуваних та на всіх етапах лікування спостерігалось: підвищення індексів неспецифічної реактивності (КР - у 1,2-2,1 раза) та активності запалення (ІЛГ - у 1,2-2,0); зниження індексів ендогенної інтоксикації (ІЗЛК - у 1,1-1,9), що підтверджує превалювання автоімунного компоненту інтоксикаційного синдрому, а також вказує на виразність запалення ($p < 0,05$).

Не спостерігалось будь-яких змін у рівнях ІІР та ІСЛМ, по іншим інтегративним показникам виявлені зміни у залежності від виду терапії та періоду.

Хворі з груп Т1, Т2, Т3 та Т4 до початку отримання ПВТ мали підвищення наступних індексів неспецифічної реактивності: КР (від 1,2 до 1,4 раза), Ілімф (1,2-1,6), ЯІ (у 1,4 раза, а у групах ІІІ та ІV було його зниження); зниження - ІСНМ (1,1-1,3), ІСЕЛ (1,6-2). Серед індексів активності запалення у цих хворих було встановлено підвищення СІЗ (І - у 1,2 раза) або його зниження (у групах ІІ, ІІІ, ІV - у 1,1 раза), підвищення ІК (1,2-1,4), ІЛ ШОЕ (1,2–1,7) та зниження ІЛГ (1,2-1,4). З індексів ендогенної інтоксикації було виявлено лише зниження ІЗЛК (1,2-1,3) та РВН (1,2-2,7) ($p < 0,05$).

У пацієнтів, які отримували подвійну ПВТ після 4 тижня лікування порівняно з даними перед початком терапії підвищився ІІВ (у 1,1 раза), але нормалізувалася

ентропія лейкоцитарної формули. Серед індексів неспецифічної реактивності у 1,5 раза підвищився КР, у 1,4 – Ілімф, у 1,9 – ЯІ, відбулось зниження ІСНМ - у 1,7 раза та ІСЕЛ – у 2,5, що свідчить про наростання впливу клітинного імунітету, порівняно з гуморальним, та про зсув вліво у гранулоцитарно-макрофагальній системі. З індексів активності запалення підвищилися - СІЗ (у 1,1 раза), ІЛГ (у 1,4), ІЛ ШОЕ (у 1,7); знизився лише ІК (у 1,4), що підтверджує посилення запалення за рахунок автоімунного компоненту. Індокси ендогенної інтоксикації знизилися: у 1,4 раза - ІЗЛК та у 1,9 – РВН ($p < 0,05$). Ці дані підтверджують зниження імунологічної реактивності при адекватному лікуванні.

Після 12 тижня лікування ПІВ збільшився у 1,1 раза порівняно зі значенням на 4 тижні та перед ПВТ. Ентропія лейкоцитарної формули також вийшла за межі норми (збільшилась у 1,2 раза відносно 4 тижня). КР у цей період знизився (у 1,3 раза), але залишався вищим за норму та за значення на початку ПВТ. Також при співставленні з 4 тижнем підвищилися ІСНМ (у 1,2 раза) та ІСЛМ (у 1,1), а нижчі значення мали Ілімф (у 1,3), ІА (у 1,2), ЯІ (у 1,4), що вказує на послаблення напруженості клітинного імунітету на цьому етапі. Серед індексів активності запалення - СІЗ підвищився - у 1,1 раза порівняно з 4 тижнем та - у 1,2 відносно початку ПВТ, ІК підвищився - у 1,2 раза, але залишався нижчим ніж перед лікуванням, ІЛГ знизився - у 1,2, залишаючись вищим ніж перед терапією, ІЛ ШОЕ підвищився - у 1,6 при порівнянні з 4 тижнем та - у 2,7 ніж перед ПВТ. Усі індокси ендогенної інтоксикації на 12 тижні ПВТ при співставленні з 4 тижнем підвищилися (ЛШ – у 1,3 раза, Іагр – у 1,4, ГПІ – у 1,6, ІЗЛК – у 1,2, ПІ – у 2,1) ($p < 0,05$), а рівень РВН – не змінився.

У хворих з групи Т3 після 4 тижня ПВТ спостерігалися схожі зміни: ПІВ збільшився у 1,1 раза, ентропія лейкоцитарної формули знизилась у 1,1. Серед індексів неспецифічної реактивності змінилися наступні показники: КР підвищився у 1,4 раза, Ілімф – у 1,3, ЯІ – у 2,8, а ІСЕЛ зменшився у 1,3. З-поміж індексів активності запалення, ІЛГ підвищився у 1,5, ІЛ ШОЕ – у 1,3, а ІК знизився у 1,3. З індексів ендогенної інтоксикації після 4 тижня терапії знизився лише ІЗЛК у 1,5 раза ($p < 0,05$).

На 12 тижні лікування, серед індексів неспецифічної реактивності спостерігалися деякі відмінності: КР, Ілімф та ЯІ залишилися на тому ж рівні, але вони були вищими за значення перед терапією ($p < 0,05$). Індeksi активності запалення та ендогенної інтоксикації не змінилися порівняно з 4 тижнем.

У хворих, які отримували безінтерферонові схеми ПВТ підвищився ППТ на 4 тижні та залишався на тому ж рівні до кінця лікування, ентропія лейкоцитарної формули була вищою ніж в групі порівняння, але не змінювалася у процесі спостереження як в попередніх групах. Усі інтегративні показники не змінювалися під час терапії, крім ІЛ ШОЕ, який підвищився у 1,6 раза на 4 тижні ($p < 0,05$).

Вивчаючи автоімунні особливості хворих, які входили до групи Т2, на 12 тижні лікування, порівняно з початком ПВТ, було встановлено збільшення значення АТПО у 1,3 раза (з 14,46 (10,52-21,48) МО/мл до 18,22 (11,98-27,73) МО/мл) ($p < 0,05$). Кількість АТТГ за цей час достовірно не змінилася (до ПВТ - 22,59 (15,54-29,50) МО/мл, після 12 тижнів ПВТ - 22,97 (14,68-30,40) МО/мл) ($p < 0,05$).

За 12 тижнів ПВТ кількість негативних показників АНА ($< 1:100$) зменшилася у 1,1 раза (відповідно 54,76 та 48,81 %), частота значень на межі норми ($1:100$) збільшилася у 1,6 раза (20,24 та 32,14 %), позитивних ($> 1:100$) - зменшилася у 1,3 раза (25,00 та 19,05 %). У пацієнтів цієї групи рівень АМА мав наступні зміни: частота негативних значень ($< 1:100$) зменшилася - у 1,5 раза (79,76 та 54,76 %), на межі норми ($1:100$) підвищилася - у 1,7 (15,48 та 26,19 %), позитивних ($> 1:100$) збільшилась - у 4,0 (4,76 та 19,05 %) ($p < 0,05$).

У пацієнтів з групи Т3, було встановлено збільшення значення АТПО у 1,4 раза (з 16,87 (8,94-24,22) МО/мл до 23,87 (10,28-27,84) МО/мл) ($p < 0,05$). Кількість АТТГ за цей час практично не змінилось (до ПВТ - 20,90 (13,07-51,15) МО/мл, після 12 тижнів ПВТ - 25,76 (11,41-41,78) МО/мл) ($p < 0,05$).

За 12 тижнів ПВТ кількість негативних показників АНА ($< 1:100$) зменшилася у 1,7 раза (відповідно 76,00 та 44,00 %), частота значень на межі норми ($1:100$) збільшилася у 3,0 раза (12,00 та 36,00%), позитивних ($> 1:100$)

збільшилася у 1,7 раза (12,00 та 20,00 %). У пацієнтів цієї групи рівень АМА мав наступні зміни: частота негативних значень ($<1:100$) зменшилася у 1,2 раза (76,00 та 64,00%), на межі норми ($1:100$) зменшилася у 1,3 раза (16,00 та 12,00 %), позитивних ($> 1:100$) збільшилась у 3,0 рази (8,00 та 24,00 %) ($p<0,05$).

2.3 Характеристика клінічних, гематологічних, біохімічних, інтегративних показників у хворих з різними ступенями фіброзу

Більшість хворих в усіх групах мали астеновегетативний синдром, збільшення розмірів печінки, тяжкість у правому підребер'ї ($p<0,05$). Значно рідше у них було відмічено збільшення селезінки, субіктеричність чи іктеричність склер, диспепсичний синдром. Із наростанням ступеню фіброзу у хворих достовірно частіше діагностувався набряково-асцитичний синдром та збільшення розміру селезінки ($p<0,05$). Мали тенденцію до збільшення частоти із підвищенням вираженості фіброзу біль у правому підребер'ї, астеновегетативний синдром та збільшення розмірів печінки.

Порівнюючи з практично здоровими особами, кількість лейкоцитів, еритроцитів зменшилась лише у хворих з цирозом, а тромбоцити почали зменшуватись починаючи зі стадії F1. У всіх хворих у 1,1-1,3 раза був меншим вміст сегментоядерних нейтрофілів, та починаючи з групи F1 збільшувалась кількість лімфоцитів (у 1,1-1,2 раза). Кількість моноцитів та ШОЕ у пацієнтів з цирозом також були вищими ніж у групі порівняння ($p<0,05$).

З наростанням ступеню фіброзу відмічалось зменшення кількості лейкоцитів (у хворих з F4 лейкоцити були нижчі у 1,3 раза порівняно з F0). Кількість еритроцитів та гемоглобіну у хворих з F1 та F2 була у 1,1 раза більшою ніж у групі з F0, але у групах з вираженим фіброзом та цирозом було встановлено її зниження. Загальна кількість тромбоцитів у кожній наступній групі зменшувалась пропорційно до збільшення ступеню фіброзу (тромбоцити у пацієнтів з F4 у 1,6 раза нижчі ніж у осіб з F0) ($p<0,05$). У хворих з вираженим фіброзом печінки та цирозом встановлено підвищення рівня моноцитів порівняно з інфікованими з

менш вираженою інтенсивністю фіброзного процесу. У пацієнтів з цирозом спостерігалось підвищення ШОЕ у 1,6 раза, порівняно з F0 ($p < 0,05$).

У біохімічному аналізі крові у порівнянні з практично здоровими особами у групах з різним ступенем фіброзу більш вираженою була активність АЛТ (у 2,4-3,5 рази), АСТ (у 1,6-2,8), ГГТП (у 1,4 -2,3) ($p < 0,05$). Кількість креатиніну у інфікованих з F2, F3, F4 була нижчою у 1,1-1,2 раза ніж у групі порівняння. Активність ЛФ і коефіцієнту де Рітиса були навіть меншими, ніж у здорових осіб, але підвищилися у хворих з цирозом.

Порівнюючи групи за різними ступенями фіброзу між собою було встановлено, що з наростанням фіброзу у хворих підвищується рівень загального білірубіну, активність АСТ і ЛФ (крім F0 і F1). Серед інтегративних показників достовірну різницю між групами мали ППТ, ПР, ІСЛМ, ІЛ ШОЕ ($p < 0,05$) (рис. 3.12). ППТ з наростанням ступеня фіброзу підвищився з 14,04 (13,71-14,59) при F0 до 14,40 (13,93-15,43) при F4 ($p < 0,05$). ПР поступово підвищився у 1,2 раза (F0 - 4,50 (3,40-7,33), F1 - 5,20 (3,67-8,33)) та залишився на тому ж рівні при F2 (5,38 (3,80-7,50)). ІСЛМ збільшився у 1,1 раза (F0 - 4,50 (3,20-6,60), F1 - 5,00 (3,22-7,83)) і не змінився при F2 (5,08 (3,53-7,30)). Починаючи з F3 – знизилися: ПР – у 1,3 раза (F3 - 4,86 (3,13-6,93), F4 - 3,75 (2,88-5,86)) та ІСЛМ – у 1,4 (F3 - 4,57 (2,95-6,37), F4 - 3,36 (1,85-5,28) ($p < 0,05$). Найнижчі значення ІЛ ШОЕ спостерігалися при F0 (1,89 (1,52-3,85), а у 1,8 раза вищі - при F4 (3,36 (1,85-5,28); значення ІЛ ШОЕ при F1 (2,66 (1,56-3,68)), F2 (2,24 (1,35-4,01)) та F3 (2,52 (1,52-5,20)) були середніми ($p < 0,05$).

З метою оцінки залежності клінічних, біохімічних та інтегративних показників від ступеня фіброзу та значень APRI і FIB-4, були розраховані кореляційні зв'язки. Групи з різним ступенем фіброзу мали різні значення APRI і FIB-4, причому при наростанні ступеню фіброзу збільшувався рівень цих індексів (за винятком APRI у групі F2): F0 (відповідно 0,44 (0,28-0,79), 0,95 (0,70-1,35)); F1 - (0,49 (0,42-0,87), 1,20 (0,83-1,56)); F2 (0,67 (0,43-0,91), 1,49 (0,98-2,01)); F3 (0,84 (0,49-1,10), 1,50 (0,96-2,47)); F4 (1,53 (0,96-2,87), 3,52 (2,05-6,06)) ($p < 0,01$). Було встановлено прямі кореляційні зв'язки між ступенем фіброзу і значенням FIB-4

(+0,229; $p = 0,000$) і не встановлено значущої залежності APRI від ступеня фіброзу, але простежено тенденції до неї. FIB-4 і APRI мали прямо пропорційний кореляційний зв'язок між собою (+0,745; $p = 0,000$).

Серед хворих було встановлено прямо пропорційну залежність F (METAVIR) (+0,372, $p = 0,000$), APRI (+0,215, $p = 0,000$) і FIB-4 (+0,657, $p = 0,000$) від віку. Стать не впливала на дані показники. ІМТ також прямо пропорційно корелював з результатами неінвазивних методів оцінки фіброзу печінки, вираженість кореляції була практично на одному рівні (F (METAVIR): +0,183, $p = 0,002$; APRI: +0,166, $p = 0,005$, FIB-4: +0,174, $p = 0,003$).

Відсутня кореляція між F (METAVIR), APRI, FIB-4 і генотипами вірусу, але виявлена прямо пропорційна залежність між результатами F (METAVIR), APRI і активністю процесу (відповідно +0,130, $p = 0,028$; +0,378, $p = 0,000$).

Встановлено прямі кореляційні зв'язки зі значеннями усіх неінвазивних методів розрахунку фіброзу і набряковим синдромом, телеангіектазіями і збільшенням розмірів селезінки (табл. 3.15). Встановлено залежність між F (METAVIR) і FIB-4 з астеновегетативним синдромом, а також виявлено наявність кореляції між F (METAVIR) і APRI зі збільшенням розмірів печінки.

У клінічному аналізі крові встановлено обернено пропорційну кореляцію між F (METAVIR), APRI, FIB-4 і рівнем тромбоцитів (відповідно -0,164, $p = 0,002$; -0,644, $p = 0,000$; -0,700, $p = 0,000$). Зворотні кореляційні зв'язки були між APRI, FIB-4 і кількістю лейкоцитів (відповідно -0,225, $p = 0,000$; -0,291, $p = 0,000$) і прямі - між цими індексами та ШОЕ (+ 0,159, $p = 0,003$; + 0,308, $p = 0,000$). Обернено пропорційна залежність встановлена між FIB-4 і кількістю еритроцитів (-0,228, $p = 0,000$).

У біохімічному аналізі крові у хворих на ХВГС спостерігалася наявність прямої кореляції між F (METAVIR), APRI, FIB-4 і загальним білірубіном (відповідно + 0,219, $p = 0,000$; + 0,261, $p = 0,000$; + 0,248, $p = 0,000$). Для F (METAVIR) встановлено зворотню, а для APRI, FIB-4 - пряму залежність з активністю ферментів АЛТ (-0,230, $p = 0,000$; + 0,737, $p = 0,000$; + 0,247, $p = 0,000$), АСТ (-0,125, $p = 0,021$; + 0,891, $p = 0,000$; + 0,531, $p = 0,000$) і ГГТП (0,113,

$p = 0,037$; $+ 0,396$, $p = 0,000$; $+ 0,149$, $p = 0,006$). Між значенням F (METAVIR) і активністю ЛФ виявлено прямо пропорційний кореляційний зв'язок ($+ 0,283$, $p = 0,000$). F (METAVIR) і FIB-4 мали пряму кореляцію з коефіцієнтом де Рітца ($+ 0,302$, $p = 0,000$; $+ 0,345$, $p = 0,000$).

Серед хворих ХВГС виявлена прямий кореляційний зв'язок між F (METAVIR) і ПТТ ($+ 0,189$, $p = 0,000$), ІЛ ШОЕ ($+ 0,188$, $p = 0,000$), що вказує на посилення інтоксикації пов'язаної з автоімунним процесом при підвищенні ступеня фіброзу і обернено пропорційна - між ступенем фіброзу за METAVIR і ІП ($-0,204$, $p = 0,000$), ІСНМ ($-0,131$, $p = 0,015$), ІСЛМ ($-0,206$, $p = 0,000$), що вказує на зниження неспецифічної імунореактивності, зрушення вправо в гранулоцитарно-макрофагальної системі і перевага ефекторної ланки (у порівнянні з афекторною) імунологічного процесу з наростанням ступеня фіброзу. Між APRI і ентропією лейкоцитарної формули ($-0,145$, $p = 0,007$) і Іагр ($-0,114$, $p = 0,035$) встановлено зворотний зв'язок. FIB-4 мав прямо пропорційну кореляцію з ПТТ ($+ 0,187$, $p = 0,001$) і зворотню - з ІП ($-0,110$, $p = 0,041$).

Враховуючи високу достовірність кореляції ступеню фіброзу зі значенням Fib-4 (F0 - 0,95 (0,70-1,35); F1 - 1,20 (0,83-1,56); F2 - 1,49 (0,98-2,01); F3 - 1,50 (0,96-2,47); F4 - 3,52 (2,05-6,06); $p < 0,01$), шляхом дискримінантного аналізу ми встановили, що для хворих на ХВГС значення Fib-4 менше 1,31 відповідає ступеню фіброзу F0 (METAVIR), значення від 1,32 до 1,62 – ступеню фіброзу F1, від 1,63 до 1,88 – F2, від 1,89 до 3,35 – F3, більше 3,36 – F4.

2.4 Залежність клініко – лабораторних та імунологічних особливостей перебігу хвгс, при використанні різних схем пвт, від концентрації галектину–9 у сироватці крові

У хворих на ХВГС, які не отримували ПВТ, так само, як і у здорових осіб, не було встановлено кореляції між концентрацією Гал-9 та віком, статтю, а також між генотипом та активністю процесу ($p > 0,05$).

За результатами ROC-аналізу серед усіх клінічних даних у хворих на ХВГС найвища діагностична цінність була встановлена для визначення наявності спленомегалії від рівня Гал-9 ($AUC=0,944$ ($p<0,05$)). З метою верифікації наявності спленомегалії нами проведено визначення межового рівня Гал-9 у сироватці крові (cut of value). Таким чином, межовий рівень лектину склав 4829 пг/мл (чутливість (Se) 100 %, специфічність (Sp)– 88,9 %). За усіма іншими клінічними даними не було отримано достовірної асимптоматичної значимості ($p>0,05$).

Серед хворих, які отримували лікування за схемою ПЕГ-ІФН та рибавірин. при проведенні ROC-аналізу аутоімунних показників (ANA, AMA, АТПО, АТТГ) та рівня лектину, було встановлено, що чим вищим був рівень Гал-9 на 4 тиж. ПВТ, тим більша вірогідність виявлення позитивних ANA на 12 тиж. лікування ($AUC=0,773$ ($p=0,032$)). Поріг відсічення для КГал-9 склав 8360 пг/мл (Se – 75,0 %, Sp – 68,7 %).

При розрахунку кореляційних зв'язків між рівнем Гал-9 та гематологічними показниками у здорових осіб було встановлено обернено пропорційну залежність між рівнем лектину та кількістю паличкоядерних нейтрофілів. У хворих, які не отримували ПВТ, спостерігалась обернена кореляція між концентрацією Гал-9 та кількістю тромбоцитів. Такий же зв'язок спостерігався в осіб, які отримували інтерфероновмісну схему лікування, після 4 тиж. терапії, але не спостерігалась кореляція між цими показниками на 12 тиж. від початку ПВТ. Між кількістю Гал-9 на 4 тиж. ПВТ та вмістом нейтрофілів на 12 тиж. ПВТ виявлено обернено пропорційну залежність, а між рівнем лектину і базофілами – пряму.

Серед хворих на ХВГС, які не отримували ПВТ було встановлено прямо пропорційну кореляцію між концентрацією Гал-9 та коефіцієнтом де Рітіса ($+0,448$, $p=0,048$), та тенденцію до кореляції між цими показниками у практично здорових осіб ($+0,391$, $p=0,088$), що може свідчити про значно вищу печінково-клітинну недостатність (ПКН), при вищому рівні лектину у пацієнта. У інфікованих, які не отримували ПВТ відмічалась тенденція до кореляції кількості Гал-9 з активністю АСТ, у хворих, що отримували ПЕГ-ІФН та рибавірин на 4

тиж. – з активністю ГГТП, у осіб, які були на лікуванні за схемою велпатасвір та софосбувір на 4 тиж. – з кількістю загального білка, на 12 тиж. – з активністю АЛТ.

При вивченні кореляційних зв'язків між кількістю Гал-9 у сироватці крові та інтегративними показниками у групі порівняння була встановлена обернено пропорційна залежність між концентрацією лектину та ЯІ, СІЗ, РВН ($p < 0,05$), що свідчить про зниження ступеню власної запальної реакції організму та зменшення ендогенної інтоксикації при підвищенні Гал-9 у здорових осіб.

У хворих, які отримували базисну терапію, не було встановлено достовірних кореляцій, але була тенденція до зниження показника інтоксикації при наростанні Гал-9, що вказує на послаблення системної імунної відповіді на гострий запальний процес.

У хворих, які отримували ПВТ за схемою ПЕГ-ІФН та рибавірин, не було встановлено кореляційних зв'язків між Гал-9, який визначався на 4 тиж. ПВТ, та інтегративними показниками на 4 тиж. лікування, але була залежність між кількістю лектину на 4 тиж. та ЯІ на 12 тиж. ПВТ. Це дає змогу спрогнозувати зниження запальної відповіді у організмі хворого після 12 тижня, при високому рівні Гал-9 після місяця лікування.

Серед хворих які перебували на лікуванні ПППД на 4 тиж. ПВТ було встановлено тенденцію до наявності прямо пропорційного зв'язку між рівнем Гал-9 у сироватці крові та ПІ, що показує посилення системної запальної відповіді при підвищенні концентрації лектину, на відміну від нелікованих хворих.

Крім того, серед хворих, які отримували велпатасвір та софасбувір, було відмічено спрямування до кореляції між Гал-9 на 4 тиж. та ентропією лейкоцитарної формули на 12 тиж. ПВТ, що дозволяє стверджувати про тенденцію до виразнішої нормалізації лейкоцитарної формули на 12 тиж., при меншому значенні Гал-9 на 4 тиж. лікування.

У хворих на ХВГС, які не отримували ПВТ, при розрахунку кореляційних зв'язків між виявленим лектином та фіброзом за METAVIR, було відмічено збільшення кількості Гал-9 при зростанні ступеню фіброзу ($+0,550$; $p=0,012$).

Прямо пропорційну кореляцію встановлено для вмісту Гал-9 та APRI (+0,505; $p=0,023$) та Гал-9 і FIB-4 (+0,448; $p=0,048$).

При проведенні ROC-аналізу для концентрації Гал-9 та цирозу печінки у хворих, які не отримували ПВТ, було встановлено високу вірогідність наявності цирозу печінки. При вмісті Гал-9 вище 3929 пг/мл (AUC=0,813; чутливість – 75,0 %, специфічність – 81,2 %; рис. 4.9) ймовірність цирозу значима ($p<0,05$).

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

3.1 Клінічні особливості перебігу ВІЛ-інфекції

Обстежено та опрацьовано медичні карти 72 стаціонарних хворих, у віці $(39,02 \pm 0,96)$ року. Серед пацієнтів переважали чоловіки – 69,44 % ($p < 0,001$) (рис. 4). Згідно класифікації ВООЗ ВІЛ-інфіковані були молодого віку.

На початку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні структуру ураженого населення склали чоловіки та юнаки 16-25 років, починаючи з 1996 року гендерний розподіл змінився, вірус почав виявлятися серед жіночого населення. Співвідношення ВІЛ-інфікованих чоловіків до жінок склало 4:1, проте серед чоловіків відсоток інфікування залишався високий (80%). У подальшому інфікованість серед жіночого населення зростала. Приріст захворюваності пов'язують з сексуальним насильством над жінками, нехтуванням бар'єрними засобами контрацепції, необізнаністю населення щодо шляхів передачі ВІЛ-інфекції та поширенням споживання ін'єкційних наркотиків. Крім того ризик зараження при статевому акті у жінок є вищим, порівняно з чоловіками. За останні роки гендерна нерівність зрівнялася.

Отримані нами дані підтверджують, що кількість ВІЛ-інфікованих чоловіків починає знову зростати. Ми пов'язуємо це з високим рівнем шкідливих звичок саме серед чоловіків (вживання наркотичних речовин, алкоголізм), що сприяють випадковим статевим актам та збільшення кількості гомосексуальних пар.

Враженість саме працездатного населення підтверджує необхідність проведення просвітньої роботи серед молоді для підвищення прихильності населення до звернення за медичною допомогою при виникненні перших симптомів хвороби.

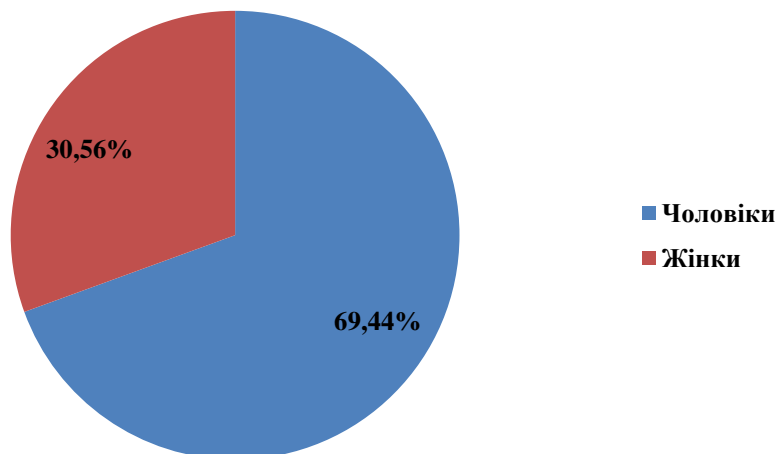


Рисунок 4 – Розподіл обстежених ВІЛ-інфікованих за статтю

Найчастіше ВІЛ-інфіковані мали четверту клінічну стадію (56 осіб; 77,78 %; $p < 0,001$); у 5,6 раза рідше - третю (10; 13,89%), у 9,3 раза - першу (6; 8,33 %); у другій стадії пацієнтів не було (рис. 5). Низький рівень виявлення ВІЛ-інфікованих у першій стадії ми пов'язуємо з неспецифічністю клінічних ознак у цей період.

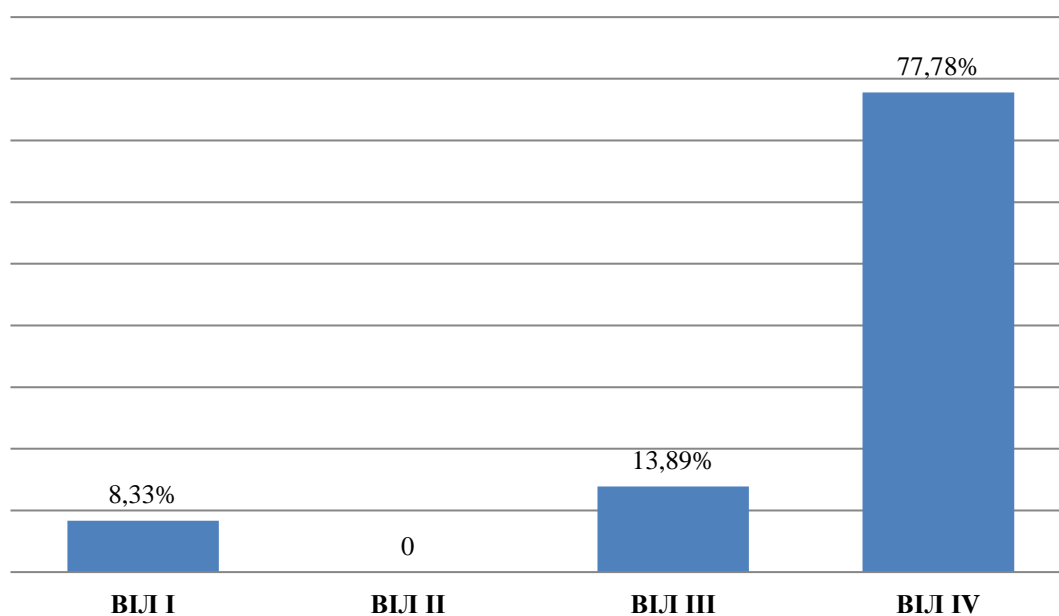


Рисунок 5 – Розподіл обстежених ВІЛ-інфікованих за клінічною стадією

При госпіталізації практично у всіх хворих були скарги на слабкість (95,83%). Значно рідше зустрічалися скарги на: головний біль (29,17%), головокружіння (26,39%), зниження апетиту (25,0%), схуднення (22,22%), нудоту/блювання (20,83%), кашель (18,06%), біль у горлі (16,67%), погіршення зору (12,5%). У поодиноких випадках спостерігалися: біль у животі (9,72%), у ділянці серця (8,33%), у суглобах (4,17%) і в м'язах (1,39%); зниження пам'яті (8,33%), дратівливість (8,33%), судоми (6,94%), задишка (5,56%), печія (4,17%), жовтушність шкірних покривів (4,17%), набряки нижніх кінцівок (2,78%), висипання (2,78%) (рис. 6).

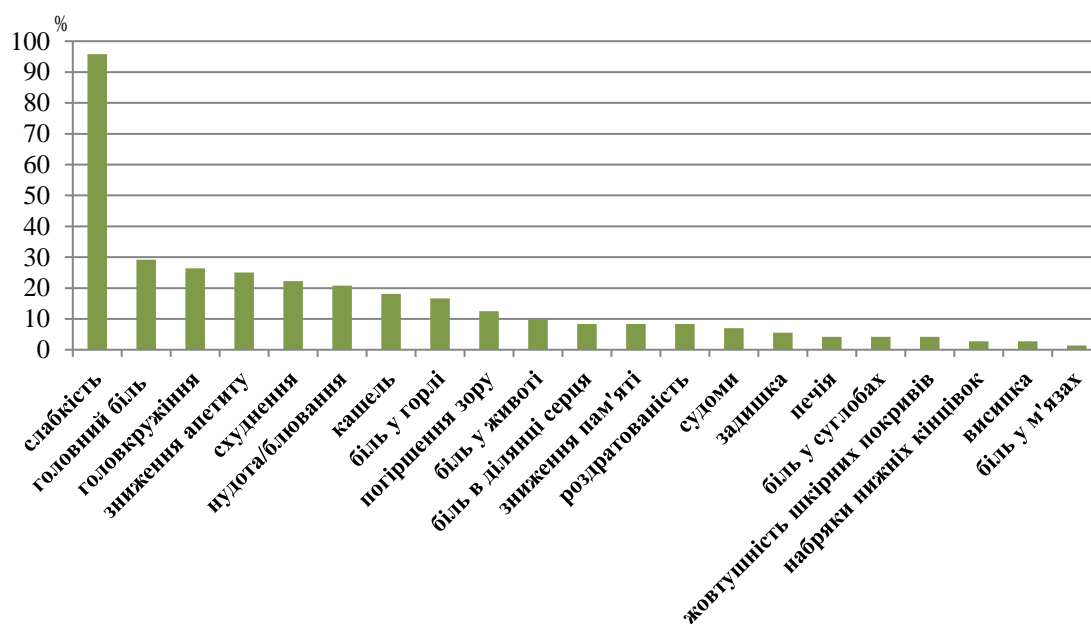


Рисунок 6 –Виразність скарг у ВІЛ-інфікованих при госпіталізації

При об'єктивному обстеженні найпоширенішим симптомами були лімфаденопатія (91,67 %) та збільшення розмірів печінки (81,94 %) $p < 0,05$, зустрічалось рідше збільшення розмірів селезінки (4,17 %). Відбувалося збільшення печінки на $(3,69 \pm 0,42)$ см, це залежало від супутньої патології та було виразнішим у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією поєднаною з вірусними гепатитами (рис. 7).

У хворих відмічалось підвищення температури тіла до $(37,69 \pm 0,42)^\circ \text{C}$. Гіпертермія спричинена активацією ВІЛ запальних цитокінів та розвитком

ендогенної інтоксикації. Супутня інфекційна патологія теж призводить до стимуляції системного запалення.

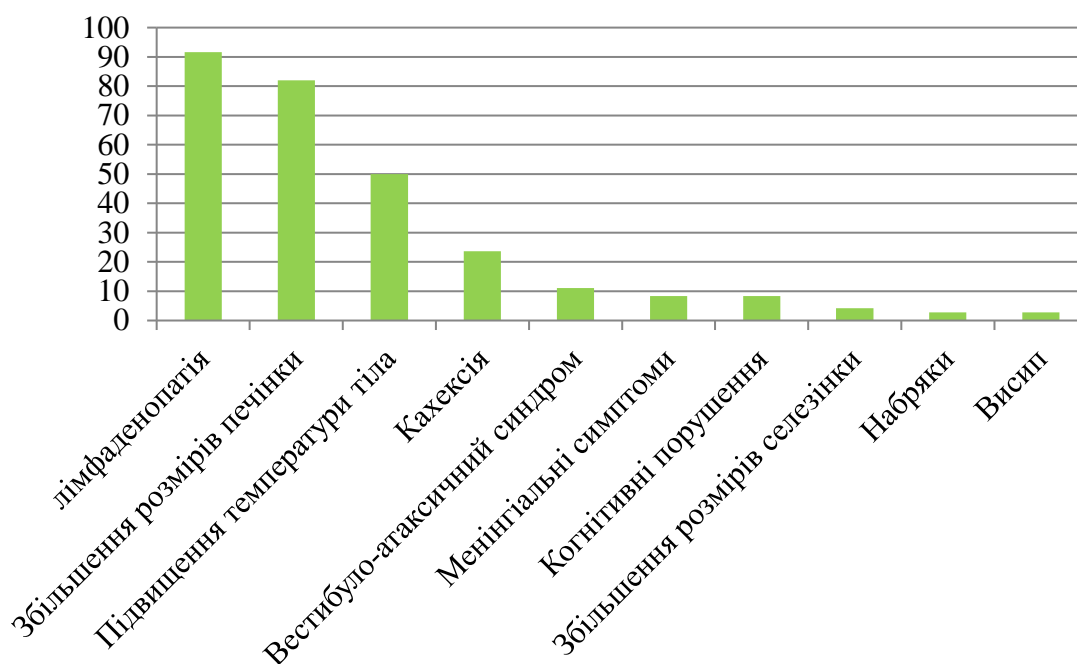


Рисунок 7 – Дані об'єктивного обстеження у ВІЛ-інфікованих при госпіталізації

При дослідженні діяльності серцево-судинної системи найчастіше виявлялася нормальна частота серцевих скорочень – у 56,94 % осіб, рідше тахікардія – у 40,28 % і у поодиноких випадках брадикардія – у 2,78 %. Середнє значення систолічного артеріального тиску складало $(119,51 \pm 2,22)$ мм. рт. ст., діастолічного – $(80,97 \pm 1,25)$ мм. рт. ст. Тобто, клінічних ознак ураження серцево-судинної системи не виявлено у більшості хворих. За даними інших авторів, серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів у 1,5-2 рази зростає ризик серцево-судинних захворювань і проте, лише у 1-3% вони є безпосередньою причиною смерті.

3.2 Опортуністичні інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб

У результаті проведеного аналізу з'ясовано, що частіше порівняно з іншими опортуністичними інфекціями зустрічався орофарингеальний кандидоз (62,50 %),

туберкульоз різної локалізації (36,11 %) і токсоплазмоз головного мозку (23,61 %) ($p < 0,05$) (рис. 5).

Розповсюдженість орофарингеального кандидозу за останні роки значно зростає, що зумовлено пандемією ВІЛ- інфекції та частим застосуванням антибіотиків широкого спектра дії. За даними досліджень інших авторів орофарингеальний кандидоз виявляють у 44 % пацієнтів з ВІЛ- інфекцією і у 60 - 90 % хворих на СНІД. Щодо токсоплазмозу, то токсоплазмозний енцефаліт може вказувати на пізнє звернення ВІЛ-інфікованого та несвоєчасний початок антиретровірусної терапії. Так, у 56,3 % пацієнтів токсоплазмоз діагностується на тлі глибокої імуносупресії, а у 21,5 % закінчується смертю. Ймовірність летального вислідку зростає зі зменшенням кількості CD4 (менше 50 клітин/мл), відсутністю антиретровірусної терапії та наявності ко-інфекції центральної нервової системи, у тому числі туберкульозної етіології (рис. 5).

Рідше виявлялися порівняно з орофарингеальним кандидозом себорейний дерматит - у 4,5 рази (13,89 %; $p < 0,01$); з туберкульозом - пневмоцистна пневмонія - у 3,7 рази (9,72 %; $p < 0,001$). У поодиноких випадках діагностується ангулярний хейліт (2,78 %) та енцефаліт, викликаний вірусом Епштейна-Барр (2,78 %), папіломатоз слизової оболонки ротоглотки (2,78%), хронічна генералізована цитомегаловірусна інфекція (2,78 %), оперізувальний герпес (2,78 %), оніхомікоз (2,78 %), прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (2,78 %) (рис. 8).

У пацієнтів при туберкульозному ураженні найчастіше виявляли вперше діагностований туберкульоз легень - 57,70 % ($p < 0,05$), що у 2,5 рази частіше порівняно з туберкульозним менінгітом (23,10 %). У поодиноких випадках зустрічалися: рецидив туберкульозу (7,69 %), дисемінований туберкульоз легень (3,85 %), туберкульозний менінго-енцефаліт (3,85 %), резистентний до рифампіцину туберкульоз (3,85 %) (рис. 9, 10).

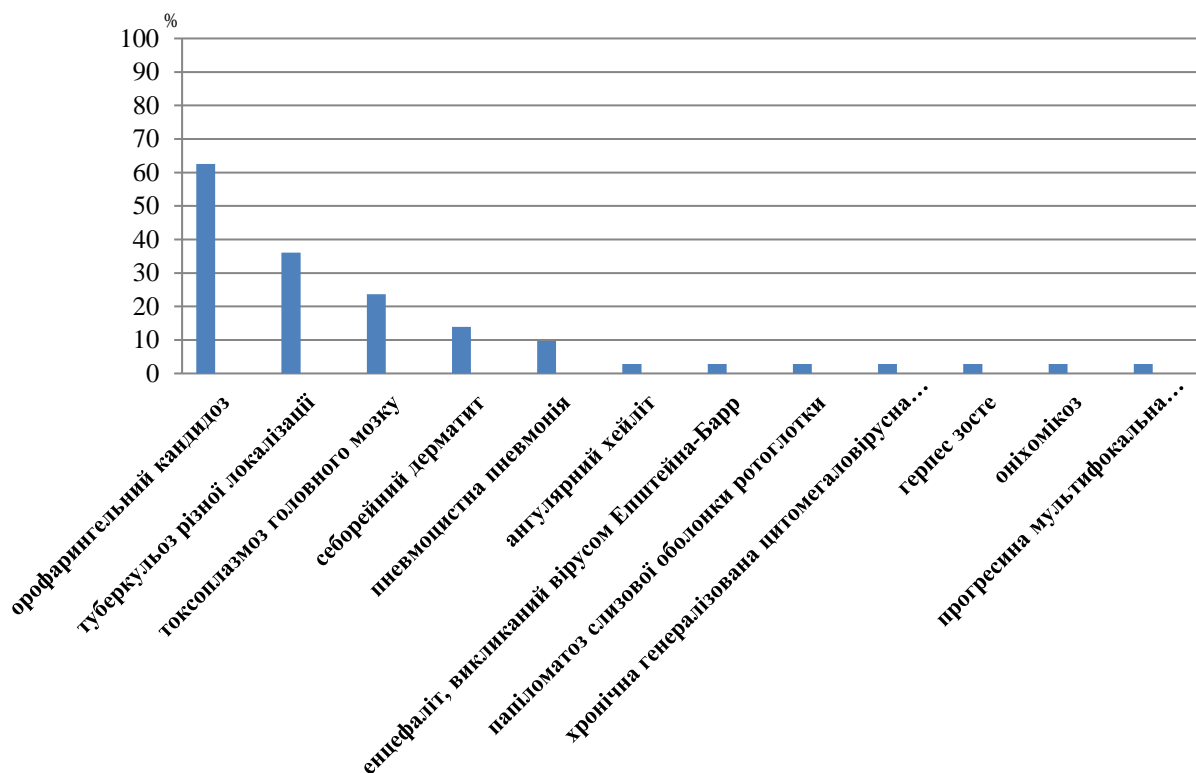


Рисунок 8 – Частота реєстрації опортуністичних уражень у ВІЛ-інфікованих

Серед СНІД-індикаторних захворювань найчастішою причиною смерті в Україні та багатьох країнах світу залишається туберкульоз (рис. 6). Пандемія ВІЛ-інфекції значно поглибила епідемію туберкульозу. Причому туберкульоз, на відміну від опортуністичних інфекцій, може розвиватися при будь-якій кількості CD4 та на будь-якій стадії захворювання, з поглибленням імунодефіциту частіше зустрічаються атипові форми та позалегеновий туберкульоз. Незважаючи на те, що сучасна медицина має великий спектр методів діагностики туберкульозу, наразі стоїть питання про альтернативні методи, оскільки все рідше вдається виділити мікобактерії з харкотиння хворих. Тому для своєчасного виявлення, профілактики та лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих потрібна тісна співпраця служби боротьби зі СНІДом та фтизіатричної служби.

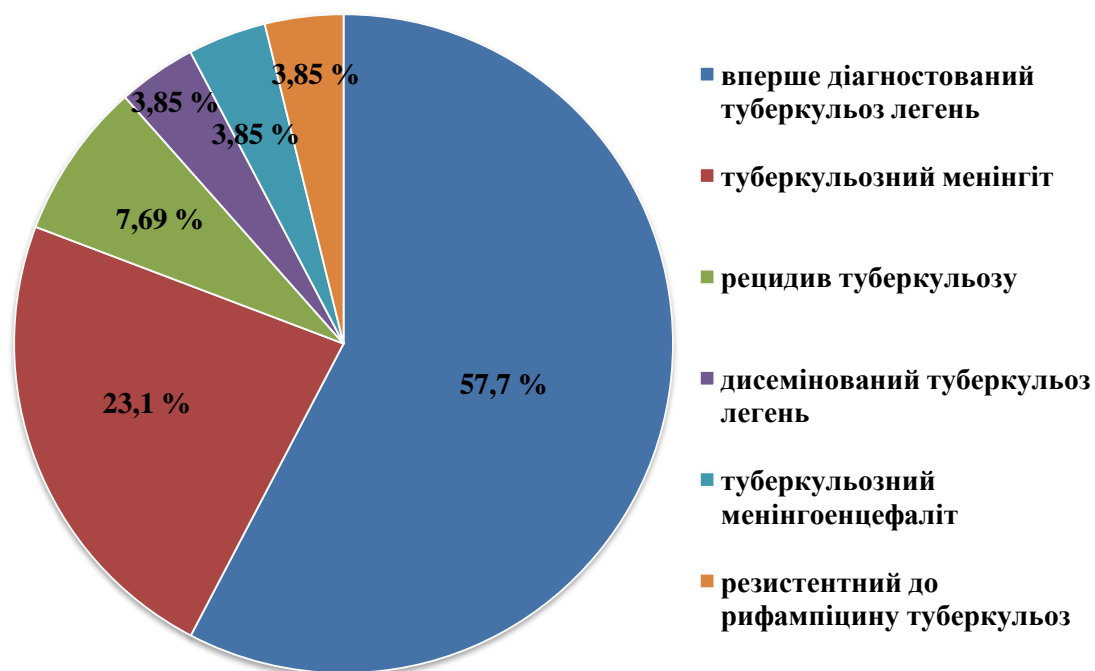


Рисунок 9 – Питома вага різних форм туберкульозу в обстежуваних хворих

Із іншої патології частіше зустрічалися вірусні гепатити (62,50 %) та метаболічна кардіоміопатія (56,94 %), значно рідше ангіопатія сітківки обох очей (25,0 %), енцефалопатія (11,11 %) $p < 0,001$. У поодиноких випадках при обстеженні були виявлені: лейкози (4,17 %), панкреатит (4,17 %), дизбактеріоз кишечника (1,39 %), цукровий діабет I типу (1,39 %) $p < 0,001$ (рис. 10).

Оскільки ВІЛ здатний уражувати клітини нервової системи, що мають на своїй поверхні рецептори CD4, то можна стверджувати, що такі неврологічні ускладнення як енцефалопатія, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія можуть бути наслідком прямої дії вірусу. Проте, не можна виключати вплив пухлин, опортуністичних інфекцій та церебро-васкулярних захворювань на розвиток неврологічних порушень.

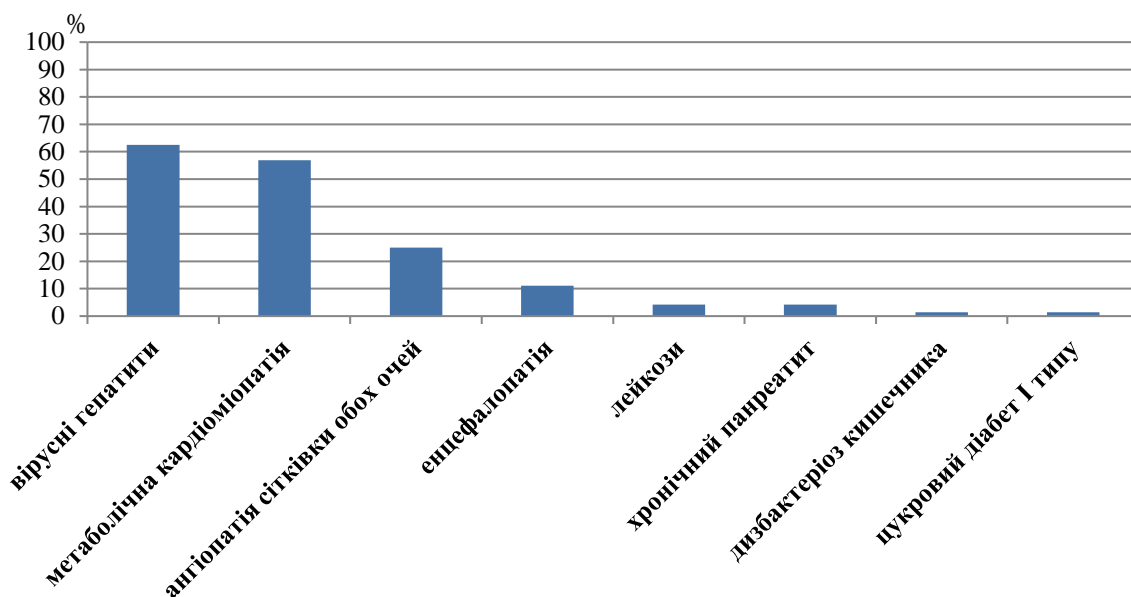


Рисунок 10 – Частота виявлення супутньої патології у ВІЛ-інфікованих

Серед причин хронічного ураження печінки переважав вірус гепатиту С, який виявлявся у 50,0 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів ($p < 0,01$). Рідше зустрічався вірусний гепатит В – у 9,72 % та у 2,78 % випадків мікст гепатит спричинений вірусами гепатитів В і D. Мікстінфекція спостерігалася у 4,18 % хворих на ВІЛ, коли враження печінки було спричинено вірусами гепатиту В і С (рис. 11). Наявність мікстінфекції ВІЛ/вірусні гепатити обумовлене спільними шляхами передачі. Менший відсоток гепатиту В ми пов'язуємо зі ефективною специфічною профілактикою. На тлі ВІЛ-інфекції вірусний гепатит частіше переходить у хронічну форму та у 2 рази швидше розвивається цироз печінки. Основною причиною смерті цих хворих є печінкова недостатність.

Серед ускладнень найчастіше зустрічалася анемія – 86,11 % ($p < 0,001$), лейкопенія у 3,6 рази рідше (23,61 %). Також спостерігалася виражена енцефалопатія у 11,11 % пацієнтів, психомоторне збудження - у 8,33%, цироз печінки - у 5,56 %, інфаркт головного мозку - у 4,17 %, асцит - у 1,40 %. Цироз печінки і асцит відповідно у пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами (рис. 12).

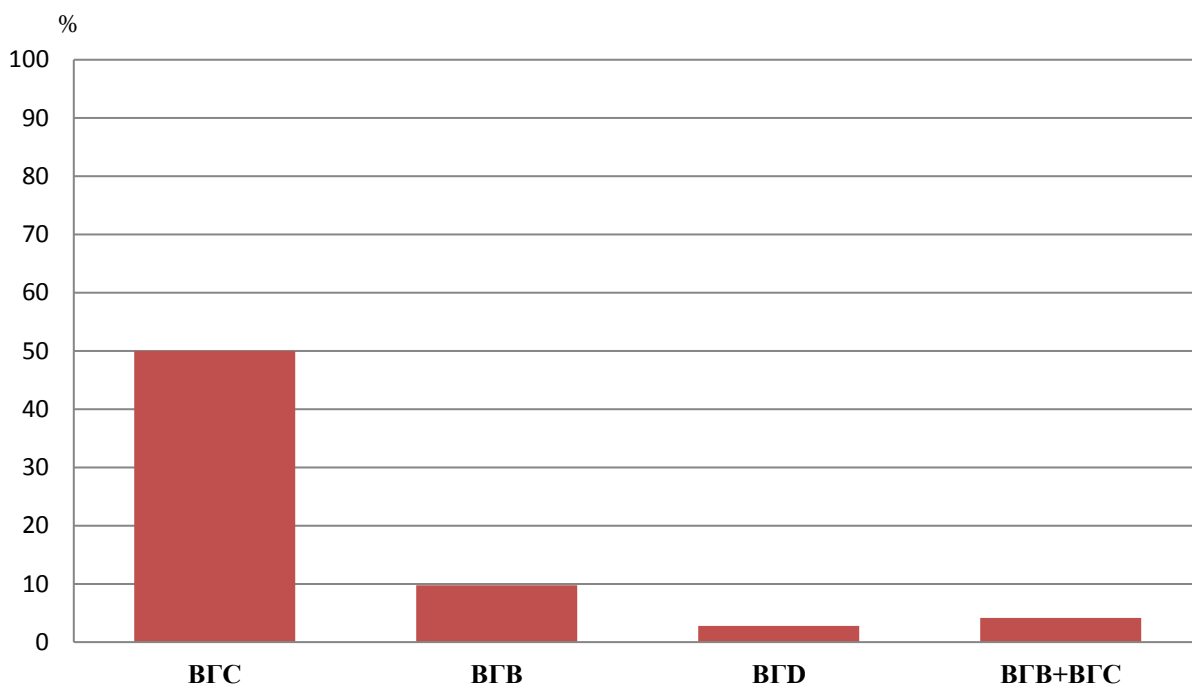


Рисунок 11 - Структура вірусних гепатитів у ВІЛ-інфікованих

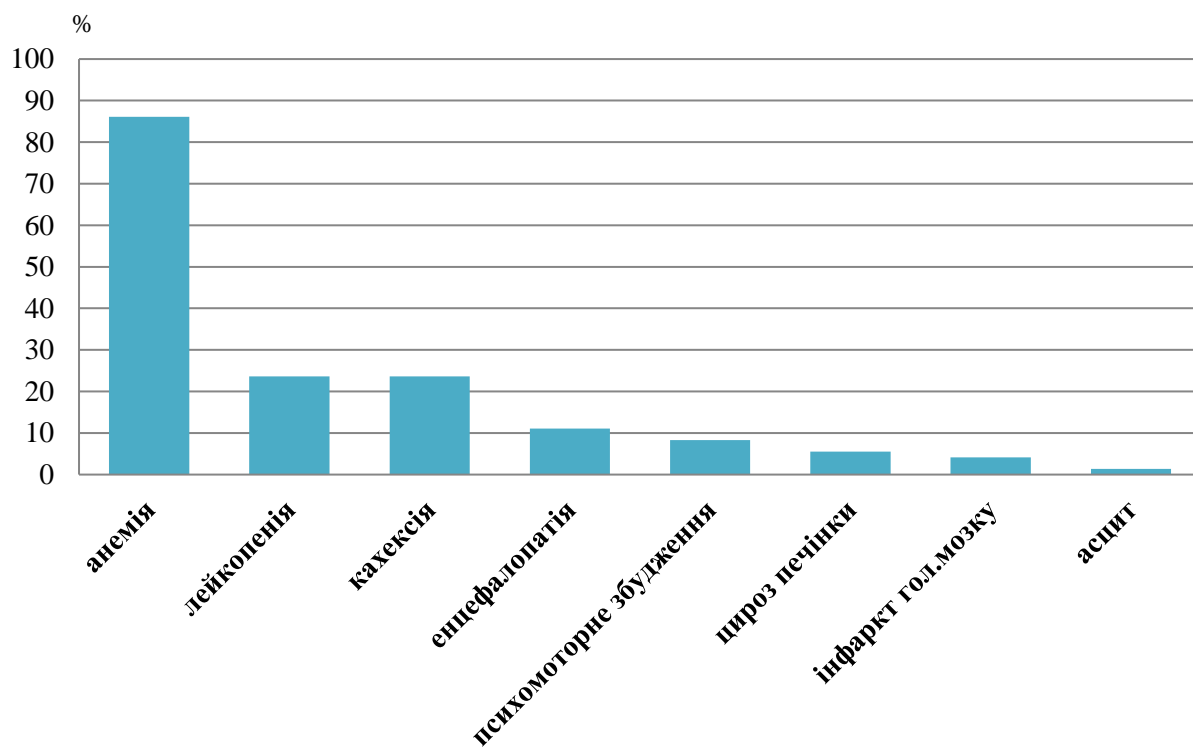


Рисунок 12- Частота реєстрації ускладнень у ВІЛ-інфікованих

3.3 Лабораторні особливості ВІЛ-інфекції, залежно від стадії захворювання

Для обробки клінічного аналізу крові ВІЛ-інфікованих, було проведено співставлення отриманих результатів з групою порівняння, що не відрізнялася за віковою та статевую структурою. Кількість еритроцитів і лейкоцитів у хворих на ВІЛ-інфекцію не відрізнялися від показників групи порівняння і були у межах норми. Швидкість осідання еритроцитів у хворих була у 7 разів вищою, а вміст гемоглобіну та тромбоцитів був нижчим порівняно з здоровими респондентами ($p < 0,05-0,001$) (табл.5).

У лейкоцитарній формулі спостерігалось підвищення кількості паличкоядерних нейтрофілів у порівнянні з групою здорових осіб ($p < 0,001$). У свою чергу сегментоядерні нейтрофіли мали тенденцію до зниження. Крім того була виявлена підвищена кількість еозинофілів ($p < 0,05$) (табл. 6). Оскільки у більшості хворих спостерігалися супутні соматичні захворювання, то ми можемо стверджувати, що підвищення паличкоядерних нейтрофілів та еозинофілів є наслідком реактивних станів. Кількість лімфоцитів навпаки була знижена ($p < 0,05$), що свідчить про первинний чи вторинний імунодефіцит та глибокі декомпенсовані ознаки ВІЛ-інфекції. Також ВІЛ-інфекція має зв'язок з чисельними порушеннями гемопоезу, що в свою чергу впливає, як на лімфоїдні, так і мієлоїдні паростки кровотворення, тому зміни в периферичній крові можуть характеризуватися нейтропенією, тромбоцитопенією, та анемією.

Таблиця 5 – Показники загального аналізу крові у ВІЛ-інфікованих ($M \pm m$)

Показник	Група	
	порівняння (n=40)	ВІЛ-інфіковані (n=72)
Гемоглобін, г/л	128,67±1,96	121,24±3,28 *
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	4,09±0,05	3,94±0,12
ШОЕ, мм/год	4,1±0,49	29,01±2,52 *
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	6,01±0,22	5,99±0,49
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	201,60±7,7	182,07±9,58 *

Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): * – щодо групи порівняння.

Таблиця 6 – Показники лейкоцитарної формули у ВІЛ-інфікованих ($M \pm m$)

Показник, (%)	Група	
	порівняння (n=40)	ВІЛ-інфіковані (n=72)
Паличкоядерні нейтрофіли	3,15±0,26	10,25±1,16 *
Сегментоядерні нейтрофіли	53,8±1,42	49,87±1,89
Еозинофіли	2,61±0,31	3,83±0,44 *
Моноцити	8,38±0,62	9,0±0,70
Лімфоцити	31,92±1,31	26,5±1,56 *

Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05 - 0,001$, використано t-критерій Стьюдента): * – щодо групи порівняння.

Індекси ендогенної інтоксикації та імунореактивності були підраховані у ВІЛ-інфікованих залежно від клінічної стадії захворювання. Пацієнти розділені на три групи, у залежності від клінічної стадії ВІЛ: ВІЛ I; ВІЛ III; ВІЛ IV, пацієнтів з клінічною стадією II не було серед госпіталізованих (табл.7).

У пацієнтів групи ВІЛ I показник РВН був вищим у 3,6 раза порівняно з групою здорових осіб ($p=0,01$) та у 6,3 раза ніж у пацієнтів зі стадією ВІЛ III ($p=0,009$). Інші показники групи ВІЛ I не мали достовірної різниці з групою порівняння (табл. 7).

У групі ВІЛ III індекси ендогенної інтоксикації такі як: ПІ був вищим, порівняно з відносно здоровими особами у 3,7 ($p < 0,001$), у порівнянні з групами ВІЛ I та ВІЛ IV достовірної різниці не було; РВН у групі ВІЛ III був нижчим у 1,8-6,3 раза порівняно з групами здорових осіб, ВІЛ I та ВІЛ IV ($p=0,05$; $p=0,009$; $p < 0,001$). ЛШ, ІЗЛК, ГПІ не мали достовірної різниці між групами. Індекси неспецифічної реактивності (ІПР, ІСНМ, ІСЛМ, І лімф, ІСЕЛ, ІА, ЯІ) достовірно не відрізнялися від групи здорових осіб. Серед індексів активності запалення ІЛШОЕ був вищими, порівняно з відносно здоровими особами у 6,3 раза ($p < 0,001$), ІК та ІЛГ не змінювалися (табл. 7).

Таблиця 7 - Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від клінічної стадії (Медіана, інтерквартильний діапазон)

Показник, (Од)	Група			
	порівняння (n=40)	ВІЛ I (n=6)	ВІЛ III (n=10)	ВІЛ IV (n=56)
<i>Індекси інтоксикації</i>				
ЛШ	0,56 (0,30-0,93)	0,56 (0,16-4,94)	0,44 (0,33-1,60)	0,92 (0,35-2,40) (* p=0,040)
ІЗЛК	1,49 (1,14-1,94)	1,96 (0,94-6,50)	1,47 (0,98-2,23)	1,74 (1,18-4,10) (* p=0,091)
ГПШ	0,53 (0,29-0,84)	0,51 (0,22-17,20)	0,46 (0,34-2,53)	1,04 (0,46-4,64) (* p=0,001)
ПШ	0,11 (0,04-0,24)	0,33 (0,05-21,21)	0,41 (0,30-1,26) (* p<0,001)	0,83 (0,20-5,96) (* p<0,001)
РВН	8,91 (3,89-15,71)	31,98 (10,30-101,75) (* p=0,01) (в p=0,009)	5,07 (0,001-11,94) (* p=0,05) (а p=0,009) (с p<0,001)	26,79 (11,04-86,98) (* p<0,001) (в p<0,001)
<i>Індекси неспецифічної реактивності</i>				
ІР	4,46 (2,90-6,65)	5,81 (2,40-8,44)	3,12 (2,12-7,62)	2,80 (1,68-5,25) (* p=0,008)
ІСНМ	6,32 (5,33-11,27)	9,00 (5,02-32,88)	6,68 (5,81-10,54)	7,10 (4,92-12,48)
ІСЛМ	4,06 (2,60-6,22)	5,46 (2,10-7,06)	2,90 (1,86-7,17)	2,64 (1,50-4,88) (* p=0,008)
І лімф	0,55 (0,42-0,71)	0,47 (0,10-1,0)	0,51 (0,37-0,92)	0,47 (0,18-0,68) (* p=0,039)
ІСЕЛ	0,06 (0,03-0,11)	0,09 (0,04-0,30)	0,04 (0,001-0,17)	0,05 (0,001-0,18)
ІА	0,93 (0,75-1,46)	1,20 (0,42-2,17)	1,11 (0,55-1,47)	0,74 (0,36-1,23) (* p=0,035)
ЯІ	0,05 (0,03-0,09)	0,10 (0,05-0,68)	0,06 (0,03-0,09) (с p<0,001)	0,15 (0,10-0,40) (* p<0,001) (в p<0,001)
<i>Індекси активності запалення</i>				
ІК	1,83 (1,42-2,37)	2,14 (1,05-9,60)	1,96 (1,09-3,05)	2,15 (1,48-5,68)
ІЛГ	4,71 (3,51-5,87)	3,71 (0,97-7,92)	4,11 (3,07-7,58)	3,96 (1,53-5,32) (* p=0,012)
ІЛ ШОЕ	0,89 (0,70-1,53)	1,47 (0,82-5,58)	5,60 (2,37-10,33) (* p<0,001)	5,76 (2,38-8,54) (* p<0,001)
Примітка. Достовірна різниця показників (p<0,05–0,001, за критерієм Манна-Уїтні) у порівнянні з: * – групою здорових осіб; а – групою ВІЛ I; в – групою ВІЛ III; с- групою ВІЛ IV				

У групі ВІЛ ІV індекси інтоксикації: ЛП, ІЗЛК, ГПІ, ПІ, РВН були підвищені у 1,2-7,5 разів порівняно із групою здорових осіб ($p=0,040$; $p=0,091$; $p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Індекси неспецифічної реактивності: ІР, ІСЛМ, Ілімф, ІА були нижчими у 1,2-1,6 разів порівняно з групою здорових осіб ($p=0,008$; $p=0,008$; $p=0,039$; $p=0,035$), ЯІ підвищувався у 3 рази порівняно зі здоровими особами та був вищим у 2,5 рази ніж у пацієнтів групи ВІЛІІІ ($p<0,001$), ІСНМ та ІСЕЛ не мали достовірних змін відносно групи порівняння. Індекси активності запалення також змінювалися у пацієнтів групи ВІЛ ІV: ІЛГ був нижчим у 1,2 рази ($p=0,012$), а ІЛШОЕ вищим у 6,5 разів порівняно зі здоровими особами ($p<0,001$), ІК не мав достовірних змін (табл. 7).

При імунологічному дослідженні рівень CD4 лімфоцитів становив ($269,28 \pm 37,39$) кл/мкл. Залежно від рівня CD4 пацієнти були поділені на три групи ВІЛ ($CD4 \geq 500$)/мкл, ВІЛ ($CD4 \leq 499-200$)/мкл, ВІЛ ($CD4 \leq 199$)/мкл. В групах були підраховані індекси ендогенної інтоксикації та імунореактивності (табл. 8).

У групі ВІЛ ($CD4 \geq 500$) був підвищений ПІ у 3,4 раза порівняно з групою відносно здорових осіб ($p=0,001$). Показники ЯІ та ІЛШОЕ були вищим у 1,8 ($p=0,013$), та 2,5 раза ($p=0,004$) порівняно зі здоровими. Інші показники не мали достовірних відхилень від групи порівняння (табл. 8).

У групі ВІЛ ($CD4 \leq 499-200$) показники інтоксикації такі як ІЗЛК, ГПІ, ПІ, РВН були вищими порівняно із здоровими особами у 1,2-3 раза ($p=0,045$; $p=0,048$; $p<0,001$; $p<0,001$), ЛП не змінювався. РВН був достовірно вищим порівняно з групою ВІЛ ($CD4 \geq 500$) у 2,8 раза ($p=0,006$). Показники неспецифічної реактивності ІР, ІСЛМ, Ілімф, у пацієнтів групи ВІЛ ($CD4 \leq 499-200$) були нижчими порівняно з відносно здоровими людьми у 1,1-2 раза ($p=0,024$; $p=0,033$; $p=0,045$), а ЯІ був вищим у 2,4 ($p=0,004$). ІСНМ, ІСЕЛ, ІА не мали достовірної різниці з групою порівняння. У хворих групи ВІЛ ($CD4 \leq 499-200$) показники запалення: ІК та ІЛШОЕ були вищими у 1,1-6,7 раза, а ІЛГ нижчим у 1,2 раза відносно групи порівняння (табл. 8).

Таблиця 8 - Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від рівня CD4 (Медіана, інтерквартильний діапазон)

Показник, (Од)	Група			
	Порівняння (n=40)	ВІЛ (CD4 ≥500) (n=17)	ВІЛ (CD4 ≤499-200) (n=17)	ВІЛ (CD4 ≤199) (n=38)
<i>Індекси інтоксикації</i>				
ЛШ	0,56 (0,30-0,93)	0,45 (0,30-1,29)	0,79 (0,27-2,06)	1,07 (0,31-5,77) (* p=0,027)
ІЗЛК	1,49 (1,14-1,94)	1,22 (0,96-1,87)	1,80 (1,41-3,17) (* p=0,045)	2,03 (1,20-5,87)
ГПШ	0,53 (0,29-0,84)	0,48 (0,32-1,23)	0,88 (0,34-4,36) (* p=0,048)	1,99 (0,44-10,80) (* p=0,001)
Ш	0,11 (0,04-0,24)	0,37 (0,13-0,73) (* p=0,001) (с p=0,033)	0,33 (0,19-3,81) (* p<0,001)	1,51 (0,29-7,87) (* p<0,001) (а p=0,033)
РВН	8,91 (3,89-15,71)	8,67(3,58-17,72) (в p=0,006) (с p=0,003)	24,24 (15,62-53,82) (* p<0,001) (а p=0,006)	40,68 (13,42-112,94) (* p<0,001) (а p=0,003)
<i>Індекси неспецифічної реактивності</i>				
ПР	4,46 (2,90-6,65)	4,89 (2,77-7,29)	2,25(1,59-5,41) (* p=0,024)	2,74 (1,60-5,25) (* p=0,009)
ІСНМ	6,32 (5,33-11,27)	6,57 (5,33-12,63)	7,00 (5,17-11,02)	7,84 (3,76-14,63)
ІСЛМ	4,06 (2,60-6,22)	4,78 (2,53-7,07) (с p=0,036)	2,00 (1,43-4,95) (* p=0,033)	2,57 (1,52-4,90) (* p=0,006) (а p=0,036)
І лімф	0,55 (0,42-0,71)	0,68 (0,39-0,92)	0,48 (0,20-0,58) (* p=0,045)	0,41 (0,11-0,65) (* p=0,021)
ІСЕЛ	0,06 (0,03-0,11)	0,06 (0,02-0,10)	0,08 (0,001-0,19)	0,04 (0,001-0,19)
ІА	0,93 (0,75-1,46)	1,03 (0,56-1,50)	0,65 (0,44-1,27)	0,71 (0,27-1,38) (* p=0,043)
ЯІ	0,05 (0,03-0,09)	0,09 (0,06-0,11) (* p=0,013) (с p=0,001)	0,12 (0,05-0,22) (* p=0,004)	0,17 (0,10-0,44) (* p<0,001) (а p=0,001)
<i>Індекси активності запалення</i>				
ІК	1,83 (1,42-2,37)	1,47 (1,08-2,57)	2,10 (1,74-5,00) (* p=0,043)	2,13 (1,31-7,23)
ІЛГ	4,71 (3,51-5,87)	5,63 (3,28-7,61) (с p=0,024)	3,80 (1,71-4,71) (* p=0,023)	3,60 (0,98-5,10) (* p=0,005) (а p=0,024)
ІЛ ШОЕ	0,89 (0,70-1,53)	2,24 (0,93-7,83) (* p=0,004)	5,92 (2,22-8,85) (* p<0,001)	5,89 (2,88-9,10) (* p<0,001)
Примітка. Достовірна різниця показників (p<0,05–0,001, за критерієм Манна-Уїтні) у порівнянні з: * – групою здорових осіб; а – групою ВІЛ(CD4 ≥500); в – групою ВІЛ(CD4 ≤499-200); с- групою ВІЛ(CD4 ≤199)				

У пацієнтів групи ВІЛ ($CD4 \leq 199$) зміни показників ПІ, РВН, ІСЛМ, ЯІ, ІЛГ були виразнішими і мали достовірну різницю з групою ВІЛ ($CD4 \geq 500$) (табл. 8).

Показники інтоксикації такі, як ЛІ, ГПІ, ПІ, РВН були вищими у 1,9-13,7 раза серед пацієнтів групи ВІЛ ($CD4 \leq 199$) ($p=0,027$; $p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$), ІЗЛК не мав виразних змін порівняно зі здоровими. Показники неспецифічної реактивності ПР, ІСЛМ, Ілімф, АІ знижувалися у 1,3-1,6 раза ($p=0,009$; $p=0,006$; $p=0,021$; $p=0,043$), ЯІ підвищувався у 3,4 раза ($p<0,001$), ІСНМ та ІСЕЛ не змінювалися. Показники активності запалення: ІЛГ був нижчим у 1,3 раза ($p=0,005$), а ІЛШОЕ вищим у 6,6 раза ($p<0,001$) порівняно з відносно здоровими особами, ІК достовірно не відрізнявся від групи порівняння (табл. 8).

Зменшення у формулі лімфоцитів та збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів у пацієнтів з ВІЛ призвело до зростання інтегративних показників ендогенної інтоксикації: ЛІ, ІЗЛК, ГПІ, ПІ, РВН. Значення індексів свідчить про ендогенну інтоксикацію і наявність запального процесу внаслідок враження опортуністичними інфекціями. Відбувається порушення імунологічної реактивності внаслідок автоінтоксикації організму при деструкції власних клітин та при дії екзогенних факторів, зокрема персистенції вірусів чи бактеріальних ендо- і екзотоксинів.

Індекси неспецифічної реактивності (ПР, ІСЛМ, Ілімф, ІА) знижувалися, а ЯІ у групах був підвищеним, завдяки зсуву лейкоцитарної формули у сторону нейтрофілів і превалювання несегментованих форм над сегментованими, що вказує на запальну реакцію. Порушена здатність нейтрофілів елімінувати антиген у зв'язку із збільшенням кількості молодих форм.

Індекси відображають відсоткове співвідношення нейтрофілів до такого ж числа лімфоцитів, співвідношення гуморальної до клітинної ланки імунітету, що вказує на більшу активність гуморальної ланки у обстежених. Зокрема, збільшення ІЛШОЕ свідчить про наявність ендогенної інтоксикації внаслідок аутоімунного процесу.

4 БЕШИХА: КЛІНІЧНІ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

4.1 Клінічні особливості перебігу бешихи

Обстежено 75 хворих на бешиху, серед яких переважали жінки (78,7 %). Вік склав ($54,2 \pm 4,1$) року. Хворі були поділені, залежно від частоти бешихи, на три групи по 25 осіб у кожній. Перша – пацієнти з первинною бешихою, друга – з повторною, третя – з рецидивуючою. Госпіталізація хворих усіх груп відбувалася в однаковий термін від початку захворювання: ($2,68 \pm 0,14$) дня.

Найбільша кількість пацієнтів, незалежно від частоти захворювання, госпіталізована у серпні місяці. Встановлено, що надходження до стаціонару спостерігаються протягом року, підвищення припадає на травень – вересень (травень – 13,3 %, червень – 9,3 %, липень – 18,7 %, серпень – 20,0 %, вересень – 10,7 %), з максимумом у липні і серпні ($p < 0,05$) (рис. 13).

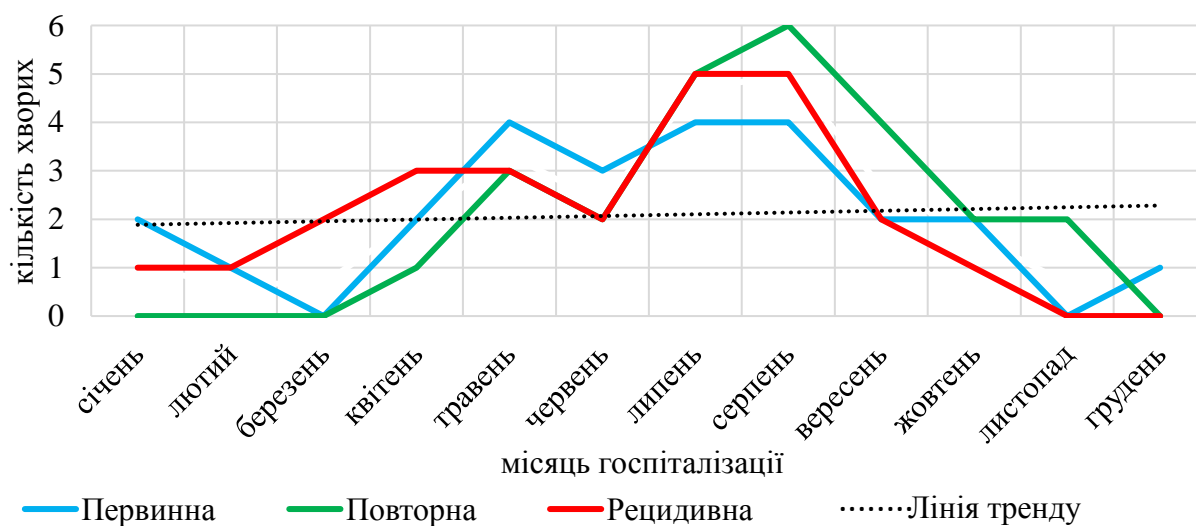


Рисунок 13 – Залежність періодичності госпіталізації від частоти захворювання на бешиху

Локалізація ураження була переважно на нижніх кінцівках незалежно від кратності перебігу захворювання, відповідно у першій та другій групах - по

60,0 %, у третій – 96,0 %. Локалізація процесу на обличчі була при первинній – у 24,0 %, рецидивуючій – 3,6 %. Верхні кінцівки та тулуб уражалися лише при первинній (по 8,1 %) та повторній бешисі (по 20,1 %) відповідно.

Перебіг хвороби у 90,0 % обстежуваних був середньої тяжкості. Тяжкий перебіг реєструвався переважно у пацієнтів з повторною бешихою (6,7 %). Серед клінічних форм переважала еритематозна (54 хворих, 72,0 %), відповідно: у першій групі – у 64,0 % хворих, другій – у 80,0 %, третій – у 72,0 %.

Інші клінічні форми – еритематозно-бульозна, еритематозно-геморагічна, бульозно-геморагічна, реєструвались відповідно у 16 (21,4 %), 1 (1,3 %) та 4 (5,3 %) хворих. Еритематозно-геморагічна та бульозно-геморагічна бешиха розвивалася переважно при ураженні нижніх кінцівок, а частота еритематозно-бульозної форми не залежала від локалізації ураження.

Хвороба починалася гостро з ознобу (94,7 %) і підвищення температури тіла до $(38,3 \pm 0,18) ^\circ\text{C}$ (90,9 %). У 79,2 % хворих була загальна слабкість. Місцева гіперемія при первинній бешисі у першу добу спостерігалась у 88,0 % хворих, при рецидивній – у 72,0 % (табл. 9).

Таблиця 9 – Наявність симптомів залежно від кратності бешихи

Симптом	Група хворих (n=75)		
	первинна бешиха	повторна бешиха	рецидивна бешиха
початок гострий	32,0	30,7	32,0
поступовий (%)	1,3	2,7	1,3
слабкість (%)	25,3	25,3	28,0
температура ($^\circ\text{C}$) / тривалість (днів)	$(38,89 \pm 0,48)$ $(4,0 \pm 0,8)$	$(39,22 \pm 0,56)$ $(3,8 \pm 0,76)$	$(38,19 \pm 0,44)$ $(4,5 \pm 0,91)$
біль у місці ураження (%)	26,7	22,0	30,7
тривалість (днів)	$(5,3 \pm 0,82)$	$(6,2 \pm 0,76)$	$(7,4 \pm 0,56)$
гіперемія (%)	29,3	28,0	24,0
були (%)	6,7	5,3	6,7
геморагії (%)	5,3	6,7	1,3
лімфангіт (%)	18,7	8,0	14,7
регіонарний лімфаденіт (%)	28,0	20,0	12,0

При еритематозній формі бешихи вогнищеві ураження тривали: у пацієнтів першої групи – $(6,4 \pm 2,2)$ доби, другої – $(8,7 \pm 3,0)$ доби, третьої – $(6,4 \pm 2,2)$ доби,

при бульозній і геморагічній – $(10,0 \pm 3,0)$, $(9,5 \pm 2,2)$ та $(12,0 \pm 3,0)$ діб відповідно. Тривалість гарячки при неускладненому перебігу не перевищувала 5-6 діб.

При вивченні факторів, що спричинили розвиток первинної та повторної бешихи, встановлено - у 33,3 % хворих ушкодження шкіри (подряпини, мікротравми, розчури тощо) та переохолодження. А при рецидивній – міжпальцева попрілість (8,0 %) мікротравми шкіри (6,7 %) (табл. 10).

Таблиця 10 – Провокуючі фактори у хворих на бешиху

Провокуючий фактор	Група хворих (n=75, %)		
	первинна бешиха	повторна бешиха	рецидивна бешиха
мікротравми шкіри	16,0	17,3	6,7
міжпальцева попрілість	1,3	2,7	8,0
переохолодження	5,3	4,0	4,0
ГРЗ	1,3	1,3	4,0
нервово-емоційні стреси	4,0	1,3	2,7
алергічна реакція на лікарські препарати	1,3	1,3	1,3
не встановлено	4,0	5,3	6,7

При рецидивній бешисі супровідна патологія має вагоме значення, так ожиріння та варикозна хвороба зустрічалися більше ніж у половини хворих (табл. 11).

Таблиця 11 – Наявність супровідної патології у хворих на бешиху

Супровідна патологія	Група хворих (n=75, %)		
	первинна бешиха	повторна бешиха	рецидивна бешиха
ожиріння	20,0	17,3	24,0
варикозна хвороба	12,0	10,7	17,3
мікози стоп	4,0	5,3	5,3
трофічні виразки	2,7	2,7	2,7
цукровий діабет	2,7	2,7	4,0
екзема	1,3	0	1,3
мастектомія	0	0	4,0
лімфедема нижніх кінцівок	1,3	0	10,7

4.2 Лабораторні особливості перебігу бешихи та психологічний компонент здоров'я пацієнтів

Проведено аналіз гематологічних та інтегративних показників ендогенної інтоксикації, а також імунореактивності у гострому періоді хвороби. Отримані результати співставленні між досліджуваними групами та встановленими нормами для здорових осіб. У всіх обстежених були підвищені інтегративні індекси інтоксикації: ЛШ, ГШ, ІЗЛК, Ш, РВН ($p < 0,05$). Індекси неспецифічної реактивності: Ілімф, ІСЕЛ, достовірно знижені ($p < 0,05$) (табл. 12).

Найвищі показники ендогенної інтоксикації були у пацієнтів з рецидивною бешихою (ГШ, Ш), у 1,2 – 2,3 раза вони були нижчі у хворих з первинною і повторною бешихою. Найнижчий показник РВН також був у пацієнтів з рецидивною бешихою, у 1,2 – 1,5 раза він був вищий у пацієнтів з первинною та повторною бешихою, що свідчить про крайні межі компенсованої ендогенної інтоксикації (табл. 12).

Індекси неспецифічної реактивності (ІР, ІСЛМ, ІСЕЛ) знижуються при рецидивній бешисі порівняно з показниками у хворих на первинну, повторну бешиху та здоровими особами ($p < 0.05-0.001$).

Індекси активності запалення: ІЛГ - знижується, ІЛ ШОЕ достовірно підвищується ($p < 0.05-0.01$). При рецидивній бешисі найвищий ІК, найнижчий показник ІЛ ШОЕ в порівнянні з первинною та повторною бешихою

Після проведеного тестування з метою оцінки якості життя (опитувальник SF-36) та аналізу результатів, спостерігаємо що фізичний компонент переважав у всіх групах порівняно з психологічним (рис. 14).

Таблиця 12 – Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на бешиху залежно від частоти ($M \pm m$)

Показник, (Од)	Група			
	здорові особи	первинна бешиха	повторна бешиха	рецидивна бешиха
Індекси інтоксикації				
ЛШ	0,70±0,07	5,19±0,44 а	4,76±0,28 а	6,07±0,37 а, в
ІЗЛК	1,62±0,10	2,19±0,37 а	2,43±0,34 а	2,63±0,21 а
ГШ	0,64±0,06	9,06±0,44 а	14,66±1,17 а, б	20,53±2,08 а, б, в
Ш	0,16±0,02	13,27±0,56 а	15,33±0,68 а, б	17,74±0,46 а, б, в
РВН	12,75±1,82	23,70±1,82 а	18,21±1,36 а, б	15,78±1,17 а, б
Індекси неспецифічної реактивності				
ІР	4,65±0,36	5,12±0,34	4,90±0,22	3,00±0,32 а, б, в
ІСНМ	8,88±0,91	13,90±0,94 а	14,83±0,90 а	17,94±1,85 а
ІСЛМ	4,77±0,45	4,06±0,32	4,80±0,24	2,86±0,22 а, б, в
І лімф	0,59±0,04	0,37±0,07 а	0,34±0,09 а	0,29±0,08 а
ІСЕЛ	0,080±0,009	0,041±0,008 а	0,034±0,002 а	0,01±0,002 а, б, в
ІА	1,05±0,07	1,15±0,12	2,01±0,18 а, б	2,24±0,14 а, б
ІА	0,06±0,01	0,26 ±0,02 а	0,25±0,02 а	0,21 ±0,02 а
Індекси активності запалення				
ІК	2,02±0,94	4,07±0,81	4,08±0,78	8,45±0,70 а, б, в
ІЛГ	4,85±0,29	4,02±0,17 а	3,94±0,34 а	3,21±0,21 а, б
ІЛ ШОЕ	1,33±0,20	7,73±0,71 а	8,60±0,89 а	5,07±0,74 а, б, в
Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05 - 0,001$, використано t-критерій Ст'юдента): а – щодо здорових; б – щодо первинної бешихи; в – щодо повторної бешихи				

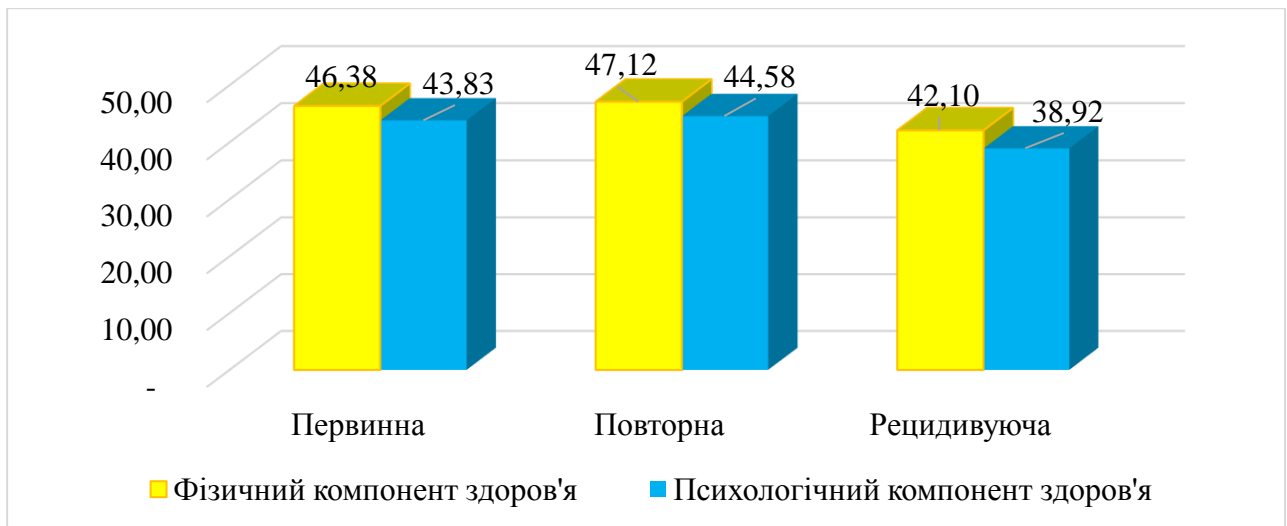


Рисунок 14 – Зміни якості життя хворих на різні форми бешихи

Найбільше змінювався показник шкали, що відповідає психологічному компоненту здоров'я. Однаковим він був у пацієнтів з первинною та повторною формами бешихи – $(43,83 \pm 0,66)$ балів та $(44,58 \pm 0,9)$ балів відповідно, на 12,0 % він був нижчим в осіб з рецидивуючою формою бешихи - $(38,92 \pm 1,15)$ балів, $p < 0,01$.

Такі зміни зумовлені різким зниженням показників рольового функціонування, обумовленого емоційним станом: у першій групі – 62 бали, другій – 68 балів, третій – 39 балів, що свідчить про високий вплив емоційного стану на виконання повсякденної роботи (великі затрати часу, зменшення об'єму роботи, зниження її якості і т. д.) у хворих на рецидивну бешиху.

Показники фізичного компоненту у пацієнтів з первинною та повторною формами бешихи знаходилися на одному рівні (відповідно $(46,12 \pm 0,51)$ балів та $(47,38 \pm 0,96)$ балів, $p > 0,05$), найнижчим він був у пацієнтів з рецидивною формою бешихи $(42,10 \pm 1,33)$ балів $p < 0,05$. Такі результати зумовлені сукупністю восьми шкал згрупованих по чотири: фізичний компонент здоров'я та психологічний компонент здоров'я.

При оцінці якості життя хворих виявлено, що значення, які характеризували фізичний та психологічний компоненти здоров'я були нижче у хворих на рецидивну бешиху у порівнянні з хворими на первинну та повторну. Це свідчить

про більш тяжкий і виснажливий перебіг, розвиток ускладнень, емоційне навантаження від усвідомлення частоти рецидивної бешихи.

Таким чином, захворюваність на бешиху частіше спостерігається у жінок з локалізацією ураження на нижніх кінцівках через частіше травмування (подряпини, попрілості, тріщини) при зайнятості фізичною роботою на городі, у полі з відкритою нижньою третиною гомілки та частішим розвитком факторів ризику (варикозне розширення вен нижніх кінцівок, лімфостаз, ожиріння, цукровий діабет).

На відміну від інших стрептококових інфекцій бешиха характеризується літньо-осінньою сезонністю, що теж пов'язано з активуванням факторів ризику, температурним оптимумом тощо. Еритематозна форма є як самостійною, так і початковою стадією розвитку інших форм бешихи. Переважання саме цієї форми пов'язано з негайним зверненням хворих при наростанні клінічної симптоматики інфекційного захворювання та швидким наданням медичної допомоги, усвідомленістю пацієнтів щодо своєї недуги при рецидивах бешихи.

Розмноження β -гемолітичного стрептококу у лімфатичних капілярах дерми, розвиток бактеріємії та токсемії є послідовними етапами, які призводять до виникнення симптомів інтоксикації (гострий початок хвороби із підвищенням температури тіла, гарячкою, слабкістю, головним болем). Локальне запалення виникає найчастіше у місці вхідних воріт із участю новоутворених імунних комплексів, чим пояснюється швидкий розвиток місцевої гіперемії.

Виразний запальний процес, активація тканинного розпаду, системна імунна відповідь більше виражені при рецидивній бешисі, що пов'язано з формуванням осередків хронічної стрептококової інфекції у шкірі та регіонарних лімфатичних вузлах із наявністю L-форм стрептокока.

Навпаки індекси неспецифічної реактивності мають тенденцію до зниження при рецидивній бешисі відносно первинної та контрольної груп, що пов'язано з сенсibiliзацією організму до персистуючої інфекції.

Зниження якості життя у пацієнтів з рецидивною бешихою, що встановлено шляхом розрахунку показників фізичного та психологічного компонентів

здоров'я, обумовлено наявністю несприятливих фонових та супутніх захворювань (цукровий діабет, ожиріння, мікоз стоп, варикозна хвороба вен), які знижують працездатність та загальний фізичний стан. Частий розвиток рецидивів та тяжке ускладнення – слоновість знижують не лише фізичний й психологічний стан пацієнта.

ВИСНОВКИ

1. Еволюція ЕП ГКІ у Сумській області супроводжувалася зниженням захворюваності на черевний тиф і шигельоз (відповідно у 16 разів та 34 рази), зростанням – на сальмонельоз (в 1,5 рази). УПМ спричиняли від 28,5 % до 55,4 % випадків захворювань на ГКІ. В етіологічній структурі шигельозу домінували *S. sonnei*; сальмонельозу – *S. enteritidis* ($p < 0,05$). У групі ризику захворювання на ГКІ були діти та міське населення ($p < 0,05$). Найбільшу кількість випадків захворювань на ГКІ бактеріальної етіології реєстрували у літньо-осінній період (червень-листопад) ($p < 0,05$).

2. Соціальні та природні фактори впливають на інтенсивність ЕП ГКІ. Передумовою ускладнення ЕС з шигельозу є зростання показників чисельності та щільності населення (на 1 км²); сальмонельозу, ГКІ, спричинених іншими встановленими збудниками – природного та міграційного руху населення, поширеності хвороб органів травлення, температури повітря ($0,599 \leq r \leq 0,893$). Провісниками активізації ЕП шигельозу є збільшення частоти виявлення носіїв шигел, виділення санітарно-показової мікрофлори зі змивів, відібраних на харчових підприємствах та в закладах громадського харчування; сальмонельозу – збільшення частоти виявлення «нестандартних» проб сирої птиці й птицепродуктів, питної води із сільських водогонів, ізоляція санітарно-показової мікрофлори в закладах громадського харчування; ГКІ, спричинених іншими встановленими збудниками й невстановленої етіології, – збільшення частоти виявлення «нестандартних» зразків сирого м'яса та м'ясопродуктів і питної води, ізоляція санітарно-показової мікрофлори в дитячих дошкільних закладах ($0,598 \leq r \leq 0,926$).

3. Систему епідеміологічного нагляду за ГКІ необхідно вдосконалити способом проведення моніторингу природних і соціальних факторів, поширеності хвороб органів травлення, математичного моделювання прогнозування ЕС. За допомогою побудованих математичних моделей, які базуються на встановленні залежності рівнів захворюваності від впливу факторів ризику, можна

спрогнозувати показники захворюваності на ГКІ й визначити статистично значущі фактори ризику.

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

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

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

$p < 0,05$), головний біль (53,03 % порівняно із 43,90 %, $p < 0,05$) та домішки слизу в калі (63,64 % порівняно з 53,66 %, $p < 0,05$). У чоловіків частіше, ніж у жінок, виявляються збільшення розмірів печінки (43,09 % порівняно з 28,79 %, $p < 0,05$), біль у гіпогастральній ділянці (35,77 % порівняно з 27,27 %, $p < 0,05$) і спазм сигмоподібної кишки (17,07 % порівняно із 6,06 %, $p < 0,05$). При сальмонельозі, спричиненому *S. typhimurium*, частіше, ніж при виявленні *S. enteritidis*, визначається больовий синдром у мезогастральній (83,67 % порівняно із 71,43 %, $p < 0,05$) і гіпогастральній (38,78 % порівняно з 30,17 %, $p < 0,05$) ділянках, тоді як у правій здухвинній ділянці він діагностується рідше (53,06 % порівняно із 63,57 %, $p < 0,05$). Мікробіотичні зміни характеризуються зменшенням кількості біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички (на 2–3 lg, $p < 0,001$), при збільшеному (на 3–6 lg, $p < 0,001$) рівні гемолізуючих і умовнопатогенних мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, а частота змін превалює при *S. enteritidis* ($p < 0,05$ – $0,001$). Гематологічні зміни у хворих на сальмонельоз, спричинений *S. enteritidis*, характеризуються більшою кількістю паличкоядерних нейтрофілів (на 21,20 %) та меншим умістом гемоглобіну (на 4,10 %), тромбоцитів (на 6,14 %) ($p < 0,05$).

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

виявилися кількість випорожнень хворого за 1 добу, температура тіла, показники ЛШ і ІЗЛК.

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

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

СПІ ($(1,30 \pm 0,11)$, $(1,08 \pm 0,08)$ Іg КУО/г), ($(2,0 \pm 0,19)$, $(1,88 \pm 0,30)$ Іg КУО/г) ($p < 0,05$).

10. Захворюваність на ХВГС зростає (2018 р. – 5485, 2019 – 5906). Середній інтенсивний показник захворюваності в Сумській області складає 28,8, що у 2,3 раза перевищує середньоукраїнський (12,5). За даними ВООЗ, цироз печінки є причиною 1,8 % усіх смертей у Європі. У Сумській області за період з 2016 по 2020 рік встановлено цироз печінки 178 особам.

11. При ХВГС переважають особи молодого віку (47,74 %), чоловічої статі (64,80 %), з 1в генотипом HCV (52,30 %), помірним фіброзом печінки (31,36 %) і мінімальною активністю (73,17 %) ($p < 0,05$). Серед ймовірних шляхів інфікування, на які вказують хворі переважають - лікування у стоматолога (61,67 %), хірургічні втручання та маніпуляції (61,32 %). Доведено, що у хворих на ХВГС серед клінічної симптоматики, найвиразнішими є астеновегетативний синдром (81,88 %) і відчуття тяжкості у правому підребер'ї (64,76 %), при об'єктивну обстеженні – гепатомегалія (74,21 %) ($p < 0,05$).

12. Встановлено залежність гематологічних змін від схеми ПВТ: через 4 тижні у обстежених, що отримують подвійну і потрійну терапію зменшується кількість лейкоцитів (у 1,5 та 1,6 раза), еритроцитів (у 1,1 при обох схемах) та підвищується ШОЕ (у 2,2 та 2,8), а при подвійній терапії додатково зменшується кількість тромбоцитів (у 1,2) ($p < 0,05$); при використанні ПППД зменшується лише вміст еритроцитів, гемоглобіну та збільшується ШОЕ ($p < 0,05$). У біохімічному аналізі крові при усіх схемах ПВТ знижуються активність трансаміназ та вміст загального білірубину.

13. Зміни інтегративних показників у інфікованих вказують на зростання ступеню неупорядкованості лейкоцитарної формули, превалювання клітинного імунітету (підвищення Ілімф), напруження імунореактивності та адаптаційного потенціалу щодо імунної відповіді (підвищення КР), переважає активація макрофагальної системи порівняно з мікрофагальною (зниження ІСНМ) та превалюють процеси гіперчутливості негайного типу (зниження ІСЕЛ), посилюється автоімунний компонент порівняно з інфекційним (підвищуються

ІЛГ і ІЛ ШОЕ) ($p < 0,05$). У хворих з інтерфероновмісною терапією відмічається посилення імунореактивності (збільшення Ілімф) та запалення автоімунного генезу (підвищення ІЛ ШОЕ, ІЛГ).

14. У хворих, які перебувають на терапії за схемою ІФН+рибавірин та ІФН+рибавірин+софосбувір, через 12 тижнів лікування посилюються автоімунні процеси (збільшується значення АТПО та кількість проміжних значень ANA та позитивних показників АМА). У всіх групах кількість АТТГ не змінюється.

15. Підтверджено, що при збільшенні значень F (METAVIR), FIB-4 і APRI підвищується ймовірність виникнення набряково-асцитичного синдрому, телеангіектазій, спленомегалії ($p < 0,05$). Пряма кореляція фіброзу печінки з інтегративними показниками свідчить про наростання інфекційно-запального процесу (ІПТ), підтверджує наростання автоімунних процесів (ІЛ ШОЕ), зниження імунореактивності (ІР, ІСНМ, ІСЛМ) та зростання неупорядкованості лейкоцитарної формули (ентропія).

16. Підвищення вмісту галектину-9 вказує на збільшення ступеню фіброзу, оскільки його концентрація корелює із збільшенням показників F (METAVIR), APRI, FIB-4 та зменшенням кількості тромбоцитів ($p < 0,05$), а при концентрації галектину-9 вище 3929 пг/мл вказує на розвиток цирозу печінки ($AUC=0,813$, Se – 75,0 %, Sp – 81,2 %), а вище 4829 пг/мл – спленомегалію ($AUC=0,944$, Se – 100 %, Sp – 88,9 %). Чим вища концентрація галектину-9 на 4 тиж. ПВТ, тим більша вірогідність виявлення позитивних ANA на 12 тиж. лікування ($AUC=0,773$, Se – 75,0 %, Sp – 68,7 %).

17. Серед ВІЛ-інфікованих переважають чоловіки молодого працездатного віку ($p < 0,001$).

18. Понад 70 % пацієнтів діагноз ВІЛ-інфекції вперше встановлюється на четвертій клінічній стадії захворювання, що вказує на низьку діагностику на ранніх стадіях через відсутність специфічної клінічної картини та низький рівень звернень населення за допомогою при виникненні перших ознак захворювання.

19. Основними скаргами при госпіталізації є: слабкість (95,83%), головний біль (29,17%), головокружіння (26,39%), зниження апетиту (25,0 %), схуднення (22,22%), нудота/блювання (20,83%).

20. При об'єктивному обстеженні найпоширенішим симптомами є лімфаденопатія (91,67%), збільшення печінки (81,94%), підвищення температури тіла до $(37,69 \pm 0,42)$ у (47,2 %).

21. Серед опортуністичних інфекцій переважають: орофарингеальний кандидоз (62,5 %); туберкульоз різної локалізації (36,10 %), найчастіше легень (57,7%); токсоплазмоз головного мозку (23,61%).

22. Серед основних відхилень, у загальному аналізі крові, у ВІЛ-інфікованих слід відмітити прискорення ШОЕ, зниження вмісту гемоглобіну і кількості тромбоцитів. У лейкоцитарній формулі - збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів та еозинофілів, при зниженому рівні лімфоцитів.

23. При клінічній постановці стадії захворювання критерій кількості клітин CD4 не є основним, так як лікар враховує дані об'єктивного та фізикального обстеження. Відповідно клінічному діагнозу пацієнтів з I стадією було 6 осіб, з III - 10, IV - 56; за показником рівня CD4 розподіл був наступним: $CD4 \geq 500$ – 17; $CD4 \leq 499-200$ – 17; $CD4 \leq 199$ – 38 осіб.

24. У клінічній групі ВІЛ IV та групі ВІЛ ($CD4 \leq 199$) спостерігалися найвиразніші зміни показників: ендогенної інтоксикації (ЛПІ, ІЗЛК, ГПІ, ПІ, РВН) збільшені у 1,2-7,5 та 1,9-13,7 разів відповідно до груп. Індeksi неспецифічної реактивності (ІПР, ІСЛІМ, Ілімф, ІА) знижувалися 1,2-1,6 та 1,3-1,6 разів відповідно до груп; ЯІ у групах був підвищеним у 3 та 3,4 рази ($p < 0,05-0,001$). Спостерігалися зміни індексів активності запалення: ІЛГ знижувався у 1,2 та 1,3 рази відповідно, ІЛШОЕ підвищувався у 6,5 та 6,6 рази ($p < 0,05-0,001$).

25. На бешиху хворіють частіше жінки (78,7 %) з локалізацією ураження на нижніх кінцівках (72,0 %) з переважанням еритематозної форми (72,0 %). Факторами ризику розвитку рецидивів хвороби є наявність супровідної патології (ожиріння, варикозна хвороба, лімфадема нижніх кінцівок). Надходження до

стаціонару спостерігаються протягом всього року, підвищення припадає на травень – вересень, з максимумом у липні (18,7 %) і серпні (20,0 %) ($p < 0.05$).

26. Характерними клінічними ознаками бешихи є гострий початок з ознобу (94,7 %) і підвищення температури тіла до $(38,3 \pm 0,18) ^\circ\text{C}$ (90,9 %), що супроводжується загальною слабкістю (79,2 %) і локальною гіперемією у першу добу хвороби (первинна бешиха - у 88,0 %, при рецидивній – у 72,0 %).

27. Про активний виразний запальний процес, активацію тканинного розпаду, системну імунну відповідь, які більше виражені при рецидивній бешихі (ЛШ, ГШ, ПШ), свідчить підвищення індексів ендогенної інтоксикації ($p < 0.05$ – 0.001). Навпаки індекси неспецифічної реактивності (ПР, ІСЛМ, ІСЕЛ) мають тенденцію до зниження при рецидивній відносно первинної бешихи та контрольної груп ($p < 0.05$ – 0.001). Встановлено найнижчі показники психологічного компоненту здоров'я у пацієнтів з рецидивною формою бешихи (на 12 % нижче від осіб з первинною та повторною формами бешихи). Показники фізичного компоненту у групах з первинною та повторною формами бешихи знаходилися на одному рівні, на 9 % вони були нижчим у пацієнтів з рецидивною формою бешихи ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У систему ЕН за ГКІ впровадити факторний аналіз, математичне моделювання та прогнозування ЕС, що дозволить своєчасно спланувати заходи, спрямовані на зниження захворюваності.

2. Контролюючим органам необхідно корегувати частоту перевірок по додержанню санітарно-епідеміологічного стану об'єктів високого епідеміологічного ризику у залежності від результатів факторного аналізу.

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

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

5. Під час вибору схеми лікування хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу потрібно враховувати результат показника, розрахованого за допомогою створеного мобільного додатка. Якщо він відповідає середньому або легкому ступеню тяжкості, необхідно призначати схему лікування – базисну терапію без антибактеріального препарату з додаванням досліджуваного КП (живі ліофілізовані *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$; спори *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*) $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$). Пацієнтам із середнім ступенем тяжкості, в яких температура не досягла нормальних показників до третьої доби та випорожнення не нормалізувалися до четвертої доби, або з тяжким перебігом, за розрахунками, призначати базисну терапію, антибактеріальний препарат і досліджуваний КП.

6. З метою діагностики цирозу печінки рекомендовано хворим на ХВГС, які не отримували ПВТ, визначати КГал-9, та при її рівні вище 3929 пг/мл діагностувати цироз печінки (Se – 75,0 %, Sp – 81,2 %).

7. Для орієнтовної оцінки ступеню фіброзу печінки, а не лише для визначення ймовірності значного фіброзу, слід розраховувати FIB-4 за допомогою розробленого нами додатку для Android та трактувати результати наступним чином: Fib-4 менше 1,31 відповідає ступеню фіброзу F0 (METAVIR), значення від 1,32 до 1,62 – ступеню фіброзу F1, від 1,63 до 1,88 – F2, від 1,89 до 3,35 – F3, більше 3,36 – F4.

8. З метою прогнозування автоімунних змін визначати хворим на ХВГС КГал-9 на 4 тиж. інтерфероновмісної ПВТ, якщо його рівень вище 8360 пг/л слід встановлювати високу ймовірність розвитку автоімунних процесів, що підтверджується виявленням позитивних ANA на 12 тиж. (Se – 75,0 %, Sp – 68,7 %).

9. Для об'єктивізації і поглиблення розуміння про виразність автоімунного компоненту запалення, ступінь переважання клітинної ланки імунітету відносно гуморальної, функціонування мікрофагально-макрофагальної системи у хворих на ХВГС доцільно розраховувати індекси неспецифічної імунореактивності,

запалення та ендогенної інтоксикації (КР, Ілімф, ІСНМ, ІСЕЛ, ІК, ІЛГ, ІЛ ШОЕ, СІЗ) з метою відслідковування їх змін під час лікування. Після 4 та 12 тижнів ПВТ, при отримуванні ПЕГ-ІФН, хворим необхідно повторювати розрахунок усіх цих показників, хворим зі схемою велпатасвір+софосбувір – ІЛ ШОЕ, що пов'язано з підвищенням індексів, які вказують на посилення запалення та інтоксикацію, викликану автоімунним процесом.

10. При клінічній постановці стадії захворювання ВІЛ-інфекції критерій кількості клітин CD4 не є основним, так як лікар враховує дані об'єктивного та фізикального обстеження, а також показники інтегративних індексів ендогенної інтоксикації та імунореактивності.

11. При виявленні зниження індексів неспецифічної реактивності, з метою попередження рецидивів, слід призначити імуностимулювальні препарати.

СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР

1. Doan S.I., Malysh N.G. Epidemiological features of diarrheal infections in Ukraine. *Актуальная инфектология*. 2017. Т. 5, № 4. С. 172–176.
2. Chemych O.M., Moroz L.V. Effect of probiotics on the parameters of endogenous intoxication, immunoreactivity and intestinal microbiocenosis patients with salmonellosis. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 1. С. 28–34.
3. Лішневська А.Г., Чемич М.Д. Зміни рівнів антимітохондріальних антитіл у хворих на хронічний вірусний гепатит С у процесі лікування та їх взаємозв'язок з клініко-лабораторними та епідеміологічними даними. *Гепатологія* № 4 (38), 2017. - С. 29-36. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/58294>
4. Чемич М.Д., Лішневська А.Г. Хронічний вірусний гепатит С: клініко-епідеміологічні особливості, сучасні методи діагностики та лікування, взаємозв'язок з автоімунними порушеннями. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. - 2017. - №2 (5). - С. 749-760. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/58294>
5. Лішневська А.Г., Чемич М.Д. Клініко-лабораторні та імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С у хворих, які отримують противірусну терапію з використанням пегільованих інтерферонів. *Гепатологія* № 1 (35), 2017. С. 32-39. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/67572>
6. Малыш Н.Г., Доан С.И., Чемич О.Н. Ротавирусная инфекция в Украине: особенности эпидемиологии. *Врачебное дело*. 2018. № 3–4. С. 93–98.
7. Малиш Н.Г., Чемич М.Д., Кузьменко О.В. Шляхи оптимізації епідеміологічного нагляду за гострими кишковими інфекціями в Україні. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2019. № 7(1). С. 28–38.
8. Malysh N., Chemych M., Doan S., Rodyna R. Epidemiological characteristics of acute intestinal infection outbreaks in Ukraine under the current conditions / *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2019. Vol. 18 No. 01 January' 19. P. 73–77.

9. Лішневська А.Г., Чемич М.Д. Галектин-9 при вірусних захворюваннях: його регуляторна роль при хронічному вірусному гепатиті. Гепатологія № 3 (45), 2019. С. 6-21. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/80814>

10. Malysh N., Chemych M., Zadorozhna V., Podavalenko A., Birukova S. Diarrhea Infections in North-Eastern Ukraine: Evolution of Epidemic Process. Bangladesh Journal of Medical Science. 2020; 19(3): 420-426.

11. Lishnevskaya A.H., Chemych M.D. Dependence of changes in hematological and integrative parameters in patients with chronic viral hepatitis C on the received antiviral therapy. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(2):177-195. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.023>.

12. Lishnevskaya A.H., Chemych M.D. (2020). Changes in clinical, biochemical, immunological and integrative parameters in patients with chronic hepatitis C virus infection according to the virus genotype and the grade of activity. Zaporozhye Medical Journal, 22(4), 485-494. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208363>

13. Лишневская А.Г., Чемич Н.Д. Корреляционные связи между клиническими, гематологическими, биохимическими, интегративными показателями и степенью фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С. Гепатология и гастроэнтерология. 2020; 1 (4): 45-54. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-45-54>.

14. Чемич М.Д., Горбачевський А.О. Клініко-лабораторні особливості цирозу печінки асоційованого з вірусами гепатитів // Інфекційні хвороби. 2020. №3. С. 66-72. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/81156>

15. Chemych M.D., Sosnovenko D.S., Chemych O.M., Verest O.B. Hematological changes of endogenic intoxication, non-specific reactivity and inflammation activity indices in HIV-infected patients. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960). 2020; 73(5); pp. 983-987. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-85084721869&partnerID=MN8TOARS>

16. Янчук С.М., Чемич О.М., Чемич М.Д. Діагностика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб. Мечниковські читання - 2020: матеріали науково-практичної

конференції з міжнародною участю, м. Харків, 5–6 листопада 2020 р. Харків: Харківський національний медичний університет, 2020 р. С.185-186.

17. Chemych O.M., Chemych M.D., Olefir A.A., Berest O.B. Clinical features of the HIV infection course and the dependence of changes in laboratory parameters on the clinical stage and on the CD4 lymphocytes level. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960). 2021; 74(5); p. 1189--1195.

18. Chemych O., Chemych M., Malysh N., Berest O., Suprun O., Svyrydenko D. Epidemiological and laboratory features of acute enteric infections. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2021; 20(4); P. 748-755.

19. Chemych Mykola, Yanchuk Svitlana, Zhuk Kateryna. Diagnostic and genetic markers associated with pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(07): 239-249. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.07.022>

20. Chemych M.D., Lishnevskaya A.G. The role of galectin-9 in patients with chronic viral hepatitis C and its connection with the type of therapy, the degree of fibrosis, clinical, laboratory, autoimmune and integrative indicators. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV (5): 1180-1188. DOI 10.36740/wlek202105125

21. Чемич М.Д., Сосновенко Д.С., & Янчук С.М. (2021). НЕЙРОІМУННІ ЗМІНИ В РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ. *Інфекційні хвороби*, (3), 68–74. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.3.12497>

22. Chemych Mykola, Saienko Oleksandr, Zarva Alona. Clinical features and immune status in patients with erysipelas. *Visegrad journal on human rights*. 2021. №4 (280). P. 44 – 50.

23. Пат. 118252 Україна, МПК (2017.01) G06F 17/00 G06F 17/18 (2006.01) G01W 1/02 (2006.01) Спосіб оцінки епідемічної ситуації з гострих кишкових інфекцій / Н. Г. Малиш, С. І. Доан, М. Д. Чемич, О. М. Чемич – № 2017 02327; заявл. 13. 03. 2017; опубл. 25. 07. 2017, Бюл. № 14.

24. Патент № 119069 України, МПК (2017.01) А61К39/112 (2006.01). Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих / Чемич О. М.,

Мороз Л. В., Чемич М. Д.; заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № u201702814; заявл. 27.03.2017; опубл. 11.09.2017, Бюл. № 17.

25. Патент № 123646 України, МПК (2006) А61В 5/00 G01N 33/48 (2006.01). «Спосіб оптимізації аналізу результатів діагностики, визначення ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на сальмонельоз і гострі кишкові інфекції» / О. М. Чемич, О. Б. Берест, Л. В. Мороз, М. Д. Чемич, О. Д. Яровий, В. В. Давиденко. Заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № u201705256; заявл. 29.05.2017; опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5. – 12 с

26. Патент на корисну модель №144948. Україна, МПК G01N 33/49 (2006.01). Спосіб оптимізації розрахунку ступеню фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити / М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська, О. Б. Берест, В. А. Паращенко, заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № U 2020 02 685. Заявлено 04.05.2020; Опубл. 10.11.2020, Бюл. № 21, 2020р.

27. Малиш Н.Г. Дослідження передумов ускладнення епідеміологічної ситуації з гострих кишкових інфекцій та інфекцій дихальних шляхів. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ (м. Суми, 25–26 травня 2017 р.). Суми, 2017. С. 165–168.

28. Malysh N G, Doan S I, Chemych M D. Salmonellosis incidence rate in Ukraine: risk factors. Мультидисциплінарна взаємодія у забезпеченні здоров'я дітей: матеріали науково-практичної конференції (м. Київ, 31 травня 2017 р.). Київ, 2017. С. 3.

29. Малиш Н.Г. Захворювання органів шлунково-кишкового тракту як фактор ризику розвитку гострих кишкових інфекцій. Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО "Всеукраїнської асоціації інфекціоністів" (м. Житомир, 5–6 жовтня 2017 р.). Житомир, 2017. С. 92–93.

30. Малиш Н.Г. Оцінка впливу демографічних факторів на показники захворюваності на гострі кишкові інфекції. Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л. В. Громашевського (м. Київ, 12–13 жовтня 2017 р.). Київ, 2017. С. 112–114.

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

32. Чемич О.М., Чемич М.Д., Мороз Л.В. Вплив ендогенної інтоксикації у гострому періоді сальмонельозу на стан імунологічної реактивності хворих. Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: матеріали науково-практичної конференції за міжнародної участі (м. Харків, 19 травня 2017 р.). Харків, 2017. С. 146–148.

33. Лішневська А. Г. «Залежність епідеміологічних особливостей хронічного гепатиту С від аутоімунного статусу хворих.» Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних та паразитарних хвороб у сучасних умовах. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО "Всеукраїнська асоціація інфекціоністів", м. Житомир, 5-6 Жовтня 2017 року: 90-92. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/68458>

34. Лішневська А.Г. «Залежність ступеня фіброзу від особливостей метаболізму у хворих на хронічний вірусний гепатит С.» Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20-21 квітня 2017 р. / Відп. за вип. М.В. Погорелов. - Суми: СумДУ, 2017: 466-467. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/61010>

35. Чемич М.Д., Лішневська А.Г. «Залежність ступеня активності, фіброзу та рівня вірусного навантаження від змін рівня АМА у хворих на хронічний

вірусний гепатит С при лікуванні пегильованими інтерферонами.» Перспективи розвитку медичної науки і освіти: збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, 16-17 листопада 2017 р. Суми: СумДУ, 2017: 18-19

36. Лішневська А.Г. «Взаємозв'язок автоімунного статусу хворих на хронічний вірусний гепатит С з рівнем тромбоцитів у крові.» Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ (Суми, 25–26 травня 2017 року): 152-154. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/64428>

37. Лішневська А.Г. «Зміни біохімічних показників у крові хворих на хронічний вірусний гепатит С, які перебували на противірусній терапії.» Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (19 травня 2017 року, м. Харків). 2017: 85-87. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/75118>

38. Чемич М.Д., Саєнко О.С., Ільїна Н.І., Капустян Н.О. Епідеміологічні та клінічні особливості рецидивної бешихи на сучасному етапі. *Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах: всеукраїнська науково-практична конференція, Тернопіль, 2017. С. 157 – 158.*

39. Малиш Н.Г., Доан С.І., Чемич М.Д. Оцінка впливу демографічних факторів на шигельоз. Полтавські дні громадського здоров'я: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Полтава, 25 травня, 2018 р.). *Wiadomości Lekarskie*, T. LXXI, 2018б NR3.

40. Малиш Н.Г., Моренець В.М., Фетісова І.М. Епідеміологічна ситуація з гострих кишкових інфекцій в Україні. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Суми, 30–31 травня 2018 р.). Суми, 2018. С. 103–105.

41. Шляхи удосконалення системи епідеміологічного нагляду за кишковими інфекціями вірусної етіології / Н. Г. Малиш, Ж. В. Хатинська, Т. Ю. Кірій, О. М.

Нємцова Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста: матеріали науково-практичної конференції (м. Чернівці, 5–6 жовтня, 2018 р.). Чернівці, 2018. С. 55–57.

42. Лішневська А.Г., Чемич М.Д. «Лейкоцитарний індекс інтоксикації та імунореактивність у хворих на хронічний вірусний гепатит С та їх зміни при лікуванні.» Мечниковські читання - 2018: «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (17-18 травня 2018 року, м. Харків). - Харків: Харківський національний медичний університет, 2018: 73-74. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/68457>

43. Чемич М.Д., Лішневська А.Г. «Взаємозв'язок ступеня недостатності імунітету і змін рівнів ANA у хворих на хронічний гепатит С, що перебувають на противірусній терапії.» Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста: всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (4-5 жовтня 2018 року, м. Чернівці). – Тернопіль: ТДМУ, «Укрмедкнига», 2018: 114-116. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/69414>

44. Lishnevskaya A.G. "Degree of severity of laboratory syndromes in patients with chronic viral hepatitis C." Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists, Sumy, October 17-19, 2018. – Sumy: Sumy State University, 2018: 54. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/70787>

45. Horbachevskiy A.O. Virus hepatitis B in drop: dynamics of replacement in Ukraine, topical issues of theoretical and clinical medicine / A.O. Horbachevskiy; Research advisor M.D Chemych // Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists, (Sumy, October 17-19, 2018). - Sumy: Sumy State University, 2018. - P.90. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/75357>

46. Tetyana Zhylenko, Oksana Chemych, Iryna Shuda, Mykola Chemych, Anton Kudryavtsev Mobile Application to Determine the Severity of Salmonellosis Disease. International Conference on ICT in Education, Research and Industrial Applications. Integration, Harmonization and Knowledge Transfer. Volume I: Main Conference, 2018, ISSN: 1613-0073, Vol-2105, 461-464 p.

47. Чемич М.Д., Саєнко О.С. Інтегративні індекси ендогенної інтоксикації при рецидивній бешисі. *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста: всеукраїнська науково-практична конференція, Тернопіль, 2018. С. 161 – 162.*

48. Chemych M., Saienko O. Recurent erysipelas: clinical and epidemiological features. *Topical issues of theoretical and clinical medicine: international scientific and practical conference, Sumy, 2018. P. 104*

49. Лішневська А.Г., Чемич М.Д. Галектин-9 при вірусних захворюваннях: його регуляторна роль при хронічному вірусному гепатиті. *Гепатологія № 3 (45), 2019. С. 6-21. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/80814>*

50. Lishnevskaya A., Chemych M., Berest O., Parashchenko V. "Correlation between the results of calculating different types of fibrotest using the mobile application for Android." Biomedical perspectives: abstract book of international scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists (Sumy, October 16-18, 2019). Sumy: Sumy State University. 2019:129. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/75272>

51. Лішневська А.Г., Берест О.Б., Чемич М.Д., Паращенко В.А. «Розробка мобільного додатку для Android для розрахунку ступеню фіброзу та цирозу у хворих на ХВГС.» Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (Суми, 29–30 травня 2019 року). Суми: Сумський державний університет, 2019. 65-68 с. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/75245>

52. Лішневська А.Г., Чемич М.Д. «Порівняльна характеристика розрахунку ступеня фіброзу різними неінвазивними методами за допомогою мобільного додатку для Android.» Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб

у період медичної реформи: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», (м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р.). Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига. 2019: 96-97. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/64428>

53. Чемич М.Д. Особливості клініко-лабораторних змін у хворих на цироз печінки асоційований з вірусом гепатиту С / М.Д. Чемич, А.О. Горбачевський, О.М. Чемич // Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р.). - Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига. – 2019. – С. 167-169 <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/75275>

54. Chemych M.D Horbachevskiyi A.O.Characteristic clinical and diagnostic features of liver cirrhosis associated with viral hepatitis «BIOMEDICAL PERSPECTIVES» International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists (Sumy, October 16-18, 2019) Sumy Sumy State University 2019 p.120 <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/75358>

55. Горбачевський А.О. Особливості лабораторних змін у хворих на хронічні вірусні гепатити С з цирозом печінки / А.О. Горбачевський; Наук. кер. М.Д. Чемич // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, (м. Суми, 29–30 травня 2019 року). - Суми: Сумський державний університет, 2019. - С. 120-121.

56. Чемич М.Д., Горбачевський А.О., Чемич О.М.. Особливості клініко-лабораторних змін у хворих на цироз печінки асоційований з вірусом гепатиту С. Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р.). - Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига. – 2019. – С. 167-169.

57. Чемич О.М., Олефір А.А., Кравцова Я.Л. Клінічні особливості ВІЛ-інфекції. Інфекційні хвороби у практиці лікаря-інтерніста: матеріали

Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Суми, 29–30 травня 2019 року). - Суми: Сумський державний університет, 2019. - С. 146-148.

58. Chemych O.M., Berest O.B., Chemych M.D. et al. Indicators of endogenous intoxication and immunoreactivity in HIV-infected patients / // *Biomedical Perspectives: international scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists* (Sumy, October 16-18, 2019). - Sumy: Sumy State University, 2019. - P. 40.

59. Чемич М.Д., Саєнко О.С. Залежність показників ендогенної інтоксикації та реактивності організму від частоти виникнення бешихи. *Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи: всеукраїнська науково-практична конференція*, Тернопіль, 2019. С. 110 – 111.

60. Chemych M., Saienko O. Indicators of endogenous intoxication and reactivity in various forms of erysipelas. *Biomedical perspectives: international scientific and practical conference*, Sumy, 2019. P. 95.

61. Лішневська А. Г., Свікольнік А. І., Денисенко А. П. «Оцінка якості життя у хворих на хронічний гепатит С.» Матеріали Науково-Практичної Конференції з Міжнародною Учасстю (5–6 листопада 2020 року, м. Харків), ХНМУ: Харків, 83–85.

62. Chemych M., Lishnevskaya A., Horbachevskyi A. "Dependence of clinical and laboratory changes in chronic viral hepatitis C on the degree of fibrosis." *Wiadomości Lekarskie. International public health conference «Public health in Ukraine modern challenges and developing prospects»*, Sumy, 23–24 April 2020. LXXIII, Issue 5: 1060–1061. doi: 10.36740/WLek202005141. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/68458>

63. Lishnevskaya A., Chemych M., Berest O., Parashchenko V. "Features of clinical and biochemical changes and indicators of APRI and FIB-4 in patients with chronic viral hepatitis C." *Medicina. Abstracts accepted for the International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 78th International Scientific Conference of the University of Latvia Volume 56, Supplement 1, 2020* <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/81099>

64. Лішневська А.Г., Чемич М.Д. «Взаємозв'язок галектину-9 і фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С.» Мечниковські читання – 2020: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (5–6 листопада 2020 року, м. Харків). - Харків: Харківський національний медичний університет, 2020. С. 85-87.

65. Chemych M, Horbachevskiy A. Variability of complications of liver cirrhosis associated with hepatitis B and C viruses. *Medicina (Kaunas)* 2020, 56(Supplement 1), 244. Abstracts accepted for the International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 78th International Scientific Conference of the University of Latvia. Riga, 2020. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/81411>

66. Чемич М. Д., Горбачевський А. О. Ефективність неінвазивних методів діагностики фіброзу у пацієнтів, хворих на цироз печінки, асоційований з вірусами гепатитів // Мечниковські читання - 2020: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 5–6 листопада 2020 р. Харків: Харківський національний медичний університет, 2020 р. С.153-154. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/81359>

67. Янчук С.М., Чемич О.М., Чемич М.Д. Діагностика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб. Мечниковські читання - 2020: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 5–6 листопада 2020 р. Харків: Харківський національний медичний університет, 2020 р. С.185-186.

68. Чемич М.Д., Саєнко О.С. Вплив супутньої патології на клінічний перебіг і прогнозування наслідків бешихи. *Мечниковські читання: всеукраїнська науково-практична конференція*, Харків, 2020. С. 155 – 156.

69. Лішневська А.Г., Чемич М.Д. «Зв'язок концентрації галектину-9 з лабораторними та імунологічними змінами у крові хворих на хронічний гепатит С, залежно від схеми противірусної терапії». X з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (6-7 жовтня 2021 року, м. Суми) - Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига. 2021: 76-77.

70. Чемич М.Д., Сосновенко Д.С. (2021). «Особливості неврологічних проявів у ВІЛ-інфікованих хворих». Науково-практична конференція і пленум ГО

«Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Природно-осередкові, емерджентні та реемерджентні інфекції» 13-14 травня 2021 року, м. Тернопіль.

71. Чемич М.Д., Сосновенко Д.С. (2021). «Особливості ураження нервової системи та психо-емоційні зміни у ВІЛ-інфікованих, залежно від стадії хвороби». X з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці». 6–7 жовтня 2021 р., м. Суми.

72. Чемич М. Д., Саєнко О. С. Вплив супутньої патології на клінічний перебіг і прогнозування наслідків бешихи. *Мечниковські читання: всеукраїнська науково-практична конференція*, Харків, 2020. С. 155 – 156.

73. Chemych M.D., Saienko O.S., Maiboroda V.O., Vorozhko O.A. Epidemiologic specifics of the course of primary, recurrent, and relapse erysipelas. *Innovation around us 2021: the decision of the Organizing Committee of the conference*, Svishtov, Bulgaria, 2021. P. 19 – 21.

74. Чемич М.Д., Саєнко О.С., Зарва А.О. Виразність клінічних ознак бешихи залежно від супутньої патології. *Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря. Алгоритми діагностики, лікування, спостереження: всеукраїнська науково-практична конференція*, Київ, 2021. С. 78 – 79.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Van Cauteren D, De Valk H, Sommen C., et al. Community Incidence of Campylobacteriosis and Nontyphoidal Salmonellosis, France, 2008–2013. *Foodborne Pathog Dis.* 2015. Vol. 12(8). P. 664–669.
2. Acree M, Davis AM. Acute diarrheal infections in adults. *JAMA.* 2017. 318(10). P. 957–958.
3. Liu Li, Oza Shefali, Hogan, Daniel, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: An updated systematic analysis. *Lancet.* 2015. Vol. 385(9966). P. 430–440.
4. Omere R, Tate JE, O'Reilly CE, et al. Epidemiology, Seasonality and Factors Associated with Rotavirus Infection among Children with Moderate-to-Severe Diarrhea in Rural Western Kenya, 2008–2012: The Global Enteric Multicenter Study (GEMS). *PLoS One.* 2016. Vol. 11(8):e0160060.
5. Keusch GT, Walker CF, Das JK, et al. Diarrheal Diseases. *Disease Control Priorities, Third Edition: Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health.* 2016. Vol. 2. P.163–185.
6. Liu L, Oza S, Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet.* 2016. Vol. 388(9966). P. 3027–3035.
7. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2018 May. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
8. World Health Organization. Diarrhoeal disease. 2017 May. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
9. Osimani A., Aquilanti L., Clementi F. Salmonellosis associated with mass catering: a survey of European Union cases over a 15-year period. *Epidemiol Infect.* 2016. 144(14). P. 3000–3012.
10. Зарицький А. М., Глушкевич Т. Г., Бубало В. О. Активність сальмонельозу в Україні і перспектива боротьби з ними. *Інфекційні хвороби.* 2016. 3(85). С. 5–9.

11. Сучасний стан епідемічного процесу небезпечних та особливо небезпечних інфекційних хвороб у Донецькій області: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Профілактична медицина: здобутки сьогодні та погляд у майбутнє» (до 100-річчя ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України») / Гончаренко В. І., Біломеря Т. А., Дараган Г. М., Хомякова Л. В. (Дніпропетровськ, 19-20 травня 2016 р.). Дніпропетровськ, 2016. С. 95–96.

12. International Collaboration on Enteric Disease ‘Burden of Illness’ Studies: The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. / Majowicz SE, Musto J, Scallan E et al. *Clin Infect Dis*. 2010. 50(6). P. 882–889.

13. EU summary report on zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks 2014. *EFSA Journal*. 2015. 13(12). P. 4-5.

14. Farm animal contact as risk factor for transmission of bovine-associated *Salmonella* subtypes / J. Kevin, D. Lorin et al. *Emerging Infectious Diseases CME*. 2012. 18 (12). P. 1929-1936

15. Андрейчин М. А. Небезпечна динаміка інфекційної захворюваності в Україні. *Інфекційні хвороби*. 2017. 2 (88). С. 4-8.

16. Інформаційний бюлетень про розповсюдженість сальмонел серед людей (хворих та носіїв) та в об’єктах середовища життєдіяльності людини на території України у 2015 році: інформаційний лист. – К.: ДЗ «Центральна санітарно-епідеміологічна станція» МОЗ України, 2016. – 9 с.

17. Бубало В.О. Сучасний стан захворюваності на сальмонельози в Україні. *Український медичний альманах*. 2013. Т. 16, № 3. С. 26-28.

18. Neumann DL editor. *Control of Communicable Diseases Manual*. 19th ed. Washington, D.C.: American Public Health Association; 2008.

19. Web-based surveillance and global *Salmonella* distribution, 2000-2002 / E.Galanis, D.Wong, M.E. Patric et al. *Emerg.Infect.Dis*. 2006. V.12. P.1-7.

20. Estimates of foodborne illness-related hospitalizations and deaths in Canada for 30 specified pathogens and unspecified agents. / Thomas M. K., Murray R.,

Flockhart L., et al. *Foodborne Pathogens and Disease* 2015. 12 (10). P. 820–827.
10.1089/fpd.2015.1966

21. Herman K. M. Outbreaks attributed to fresh leafy vegetables, United States, 1973-2012. / Herman K. M., Hall A. J., Gould L. H. *Epidemiology & Infection* 2015. 143 (14). P. 3011–3021.

22. Чемич М. Д., Андрейчмн М. А., Захлебаєва В. В. Інтегративні показники ендогенної інтоксикації організму та гематологічні зміни при шигельозі. *Інфекційні хвороби*. 2009. 2. P. 42–47.

23. Guillir L., Danan C. Use of quantitative microbial risk assessment when investigating foodborne illness outbreak. *International journal of microbiology*. 2013. V. 166. P. 471-478.

24. Mellou K., Sideroglou T. Evaluation of underreporting of salmonellosis and shigellosis hospitalized cases in Greece, 2011. *BMC Public Health*. 2013. № 13. P. 875-877.

25. Salmonella: a review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance / Eng S. K., Pusparajah P., Ab Mutalib N. S., et al. *Frontiers in Life Science*. 2015. 8 (3). P. 284–293.

26. Dewaal C. S., Grooters S. *Antibiotic Resistance in Foodborne Pathogens*. Washington, DC: Center for Science in the Public Interest. 2013. P. 1–22.

27. Bacteriophages Contribute to the Spread of Antibiotic Resistance Genes among Foodborne Pathogens of the Enterobacteriaceae Family – A Review / Anna Colavecchio, Brigitte Cadieux, Amanda Lo, et al. *Frontiers in Microbiology*. 2017. 8: 1108. doi: 10.3389/fmicb.2017.01108

28. Martinez R. C. R., Bedani R., Saad S. M. I. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. *The British journal of nutrition*. 2015. 114(12). P. 1993-2015. doi: 10.1017/S0007114515003864.

29. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. / Fontana L., Bermudez-Brito M., Plaza-Diaz J., et al. *Br J Nutr*. 2013 - 109 (2). P. 35–50.

30. “Hepatitis C”, World health organization, accessed July 27, 2020, <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

31. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. EHM of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*. 2016;150 (7):1599-1608.

32. Cacoub P, Buggisch P, Carrión JA, et al. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe. *J Viral Hepat*. 2018 Feb 24. doi: 10.1111/jvh.12881.

33. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC, et al. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection in France. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(1):123-128.

34. Stepanova M, De Avila L, Afendy M, et al. Direct and Indirect Economic Burden of Chronic Liver Disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;15(5):759-766.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.020>. Epub 2016 Jul 25.

35. Younossi ZM, Tanaka A, Eguchi Y, et al. The impact of hepatitis C virus outside the liver: Evidence from Asia. *Liver Int*. 2017 Feb; 37(2):159-172.

36. Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K. & Razavi, H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 61, S45–57 (2014).

37. “Hepatitis C”, Center for Disease Control and Prevention, accessed July 28, 2020, <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/>

38. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932–54.

39. Gogela, N. A., Lin, M. V., Wisocky, J. L. & Chung, R. T. Enhancing our understanding of current therapies for hepatitis C virus (HCV). *Curr HIV/AIDS Rep* 12, 68–78 (2015).

40. New UNAIDS report shows that 75% of all people living with HIV know their HIV status. Geneva. 2018. URL:

https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2018/november/20181122_WADreport_PR (дата звернення: 19.09.2019).

41. Country factsheets UKRAINE. 2018. URL: <https://www.unaids.org/ru/regionscountries/countries/ukraine> (дата звернення: 19.09.2019).

42. Статистичні довідки з ВІЛ/СНІДу. Центр громадського здоров'я МОЗ України. 2019. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilnid/statistika-z-vilnsnidu> (дата звернення: 19.11.2019).

43. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень. № 50. 2019. С.35-37.

44. Michael Y, Shaukat NM. Erysipelas. 2020 Aug 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30335280.

45. Chemych, M. D., & Sayenko, O. S. (2019). Клініко-епідеміологічні та лабораторні особливості сучасної бешихи. Інфекційні хвороби, (4), 26–32. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.4.9773>

46. Galli L, Venturini E, Bassi A, Gattinara GC, Chiappini E, Defilippi C, Diociaiuti A, Esposito S, Garazzino S, Giannattasio A, Krzysztofiak A, Latorre S, Lo Vecchio A, Marchisio P, Montagnani C, Nicolini G, Novelli A, Rossolini GM, Tersigni C, Villani A, El Hachem M, Neri I, Italian Pediatric Infectious Diseases Society. Italian Pediatric Dermatology Society Common Community-acquired Bacterial Skin and Soft-tissue Infections in Children: an Intersociety Consensus on Impetigo, Abscess, and Cellulitis Treatment. *Clin Ther.* 2019 Mar;41(3):532-551.e17.

47. Seybold U, Stubbe H, Draenert R, Bogner JR. Erysipel: Wann wird es kritisch? [Erysipelas]. *MMW Fortschr Med.* 2018 May;160(10):37-40. German. doi: 10.1007/s15006-018-0580-3. PMID: 29855904.