

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

Чемич Оксана Миколаївна

УДК 616.9:579.842.14:616.34-002-085.246.2-085.33 (043.3)

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

14.01.13 – інфекційні хвороби

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Сумському державному університеті МОН України.

Науковий керівник –

доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України **Мороз Лариса Василівна**, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Рябокоть Олена Вячеславівна**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук **Юрко Катерина Володимирівна**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри інфекційних хвороб.

Захист дисертації відбудеться «15» березня 2018 року о 10-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «14» лютого 2018 року.

В. о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради
д-р мед. наук, професор

Л. М. Булат

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сальмонельоз посідає провідне місце серед гострих кишкових інфекцій, яких щорічно реєструється біля 94 млн випадків в усьому світі (Keith D. MacKenzie et al., 2017). Повсюдне поширення і значний вплив на здоров'я населення є проблемою у багатьох розвинених країнах Європи, де інцидентність становить 23,4 на 100 тис. населення (EU summary report on zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks, 2014). *S. enterica* залишається грізною проблемою охорони здоров'я, призводячи до 1 млн 200 тис. випадків захворювання та 400 смертей за 1 рік у США (Andino A., 2015). Високий рівень захворюваності на сальмонельоз в Україні та стабільність цього показника впродовж останнього десятиріччя свідчать про відсутність динамічних змін у соціально-економічних і профілактично-лікувальних сферах (Зарицький А. М. та ін., 2016). В Україні рівень захворюваності становить 20,91 на 100 тис. населення, загалом у 2016 р. було зареєстровано 8 941 випадок сальмонельозу (Андрейчин М. А., 2017). Статистично реєструється лише 1 % захворювань, із яких 60–80 % – це спорадична інцидентність (Андрейчин М. А., 2017; Neumann D. L., 2008).

Спалахи сальмонельозу найчастіше пов'язані з харчовим шляхом передачі через такі продукти, як м'ясо птахів, яйця, сир, морозиво, свіжі овочі. У 5 % випадків виникає бактеріємія (Thomas M. K. et al., 2015; Herman K. M. et al., 2015). 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 (Guillir L. et al., 2013; Mellou K. et al., 2013).

Значне і повсюдне застосування антибактеріальних препаратів у сільськогосподарській практиці, а також нераціональне застосування їх у лікуванні людини призвело до виникнення антибіотикостійких та більш вірулентних штамів сальмонел. На цей час в основному використовують фторхінолони та цефалоспорини третього покоління, але резистентність до них призводить до неефективності лікування, збільшення частоти ускладнень (Eng S. K. et al., 2015; Dewaal C. S. et al., 2013; A. Colavecchio et al., 2017). Це спонукає до пошуку альтернативних способів терапії сальмонельозу без використання антибактеріальних препаратів.

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Основні результати роботи отримані при виконанні планових тем НДР кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету (СумДУ)

«Застосування нових методів діагностики, немедикаментозних та хіміотерапевтичних методів у лікуванні поширених інфекцій в умовах північно-східного регіону України» (номер державної реєстрації 0107U001293) та «Поширені інфекційні хвороби північного регіону України: сучасні підходи до діагностики і лікування» (номер державної реєстрації 0117U003216).

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

Завдання дослідження:

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

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

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

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

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

Об'єкт дослідження – сальмонельоз, гастроінтестинальна форма.

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

Методи дослідження: об'єктивне обстеження пацієнтів, збирання анамнестичних даних; загальноприйняті клініко-лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові (аналізатор Cobas Micros), біохімічний аналіз крові (аналізатор біохімічний автоматичний Cobas Emira), твердофазовий

імуноферментний аналіз (ІФА) (аналізатор Immuno Chem-2100, тест-системи «R-biopharm», Darmstadt, Germany), реакція аглютинації (РА) з автокультурою пацієнтів, визначення антигенів у випорожненнях при проведенні швидких тестів («R-biopharm», Darmstadt, Germany), бактеріологічне дослідження калу з метою з'ясування етіології та стану мікробіоценозу кишечника; математичне моделювання, статистичні (оброблення результатів дослідження).

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

Вперше на підставі визначення найбільш інформативних клінічних параметрів, показників ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності (кількість випорожнень хворого за 1 добу, температура тіла, показники ЛП 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 ($r =$ від $+0,45$ до $+0,84$; $p < 0,05$); УПМ ($r =$ від $+0,41$ до $+0,56$; $p < 0,05$); грибами роду *Candida* ($r =$ від $+0,41$ до $+0,47$; $p < 0,05$). Стимулювальний 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 пробіотику (КП) (*живі ліофілізовані Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$; *споры Lactobacillus sporogenes*

(*Bacillus coagulans*) $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$; живі ліофілізовані *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$) як при проведенні антибактеріальної терапії, так і без неї сприяє пришвидшенню нормалізації клінічних параметрів і мікробіотичних показників товстого кишечника.

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

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

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

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

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

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

За участі дисертанта здійснено лабораторне обстеження хворих (клінічна лабораторія СОІКЛ, зав. лабораторією Гусєва Л. М.; бактеріологічні лабораторії СумДУ та МКЛ № 4, зав. лабораторією Івахнюк Т. В. та Белай Л. В., лікар

бактеріолог Холодило О. В.). Створені та впроваджені у лікувальний та навчальний процес мобільні додатки для операційної системи Android «Індекси ендогенної інтоксикації» (кафедра комп'ютерних наук СумДУ, ст. викладач Берест О. Б.) та «Ступінь тяжкості сальмонельозу» (кафедра математичного аналізу і методів оптимізації СумДУ, доц. Жиленко Т. І.).

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали та положення дисертації були викладені та обговорені на: IX з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Тернопіль, 2015 р.); Всеукраїнських науково-практичних конференціях – «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (м. Харків, 2014 р.); «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 2015, 2016, 2017 рр.); «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (м. Вінниця, 2016 р.); IV, V Міжнародних науково-практичних конференціях студентів та молодих учених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 2016, 2017 рр.); науково-практичних конференціях за міжнародної участі – «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань» (м. Львів, 2016 р.); «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема» (м. Харків, 2017 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 20 наукових праць, з яких 6 статей, що входять до переліку, затвердженого ДАК України; 2 статті в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз: РИНЦ, Index Copernicus, ASI, BASE, BVS, ERIH PLUS, Google Scholar, OAJ, SIS, OCLC; 11 тез доповідей. Отримано 1 патент України на корисну модель.

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Проведені обстеження усіх пацієнтів до початку лікування і на $(5,76 \pm 0,16)$ добу з моменту госпіталізації. Загальноклінічні – включали збір анамнезу та скарг хворого. Об'єктивний огляд проводився щоденно з метою оцінювання динаміки симптоматики захворювання. Консистенцію випорожнення оцінювали за «Бристольською шкалою форми калу».

Автоматично розраховували показники ендогенної інтоксикації, неспецифічної реактивності та активності запалення з використанням клінічного аналізу крові за допомогою створеного нами Android-додатка для мобільного пристрою. Зіставляли показники здорових осіб і хворих.

Бактеріологічне дослідження для з'ясування етіології ГКІ, вивчення мікробіоценозу кишечника проводили за загальноприйнятими методиками.

Обстежено 297 пацієнтів на гострі кишкові інфекції, середньої тяжкості з виразним гастроінтестинальним синдромом. Серед них 97 хворих із гострими

кишковими інфекціями викликаними УПМ та 11 – вірусної етіології, 189 – із сальмонельозом. Досліджували 189 хворих на сальмонельоз.

При дослідженні особливостей перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу у гострому періоді було поділено пацієнтів на чотири групи: залежно від гендерної належності – чоловіки (123) та жінки (66); від етіологічного чинника – *S. enteritidis* (140), *S. typhimurium* (49).

Залежно від призначення лікувальних засобів усі обстежені були поділені простим випадковим методом на чотири групи. У всіх групах переважали чоловіки ($p < 0,05$). Усі пацієнти були молодого віку, достовірної різниці між групами не було. Пацієнти першої групи CI (52 хворих) отримували базисну терапію (промивання шлунка і/або кишечника; дієту; оральну і/або парентеральну регідратацію; ферменти; ентеросорбенти) і антибактеріальні препарати. Другої групи CII (29 осіб) – базисну терапію без антибактеріального препарату з додаванням досліджуваного КП. Третьої групи CIII (83 пацієнти) – базисну терапію, антибактеріальний препарат та досліджуваний КП. Четвертої групи CIV (25 обстежених) – базисну терапію, антибактеріальний препарат та інші пробіотики, з них: 15 пацієнтів – ліофілізовані бактерії $2,5 \times 10^9$ КУО (*Lactobacillus bulgaricus* – $0,5 \times 10^9$ КУО, *Streptococcus thermophilus* – $0,8 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus acidophilus* – $0,8 \times 10^9$ КУО, *Bifidobacterium ssp.* (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*) – $0,4 \times 10^9$ КУО)); 10 осіб – капсулу, що містить: фолієву кислоту – 1,5 мг, вітамін B12 – 15 мкг, *Lactic Acid Bacillus* (*Bacillus coagulans* (*Lb. sporogenes*)) 120 млн спор.

Групу здорових осіб становили 44 донори.

Використовували швидкі тести (*Cryptosporidium/Giardia Combi*), дослідження ІФА (*Clostridium difficile GDH*, *Clostridium difficile toxin A/B*, *Giardia*; «R-biopharm», Darmstadt, Germany, А. Бук). Проводили РА у парних сироватках з автокультурою для вилучення умовно-патогенних мікроорганізмів як етіологічного чинника. Досліджували наявність антигенів у випорожненнях при проведенні швидких тестів (*Rota-*, *Adeno-*, *Norovirus*; «R-biopharm», Darmstadt, Germany, А. Бук) для з'ясування вірусної етіології захворювання.

Критеріями залучення до дослідження були:

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

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

Критеріями вилучення з дослідження були:

1 Клініко-анамнестичні: а) госпіталізація пізніше 72 год. від початку захворювання; б) легкий або тяжкий перебіг сальмонельозу; в) наявність супровідної патології ШКТ та гепатобіліарної системи; г) хронічні захворювання серцево-судинної, сечовидільної, ендокринної систем на стадії декомпенсації.

2 Лабораторні: а) негативні результати бактеріологічного і серологічних досліджень щодо сальмонел; б) позитивні результати досліджень на *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Clostridium difficile*; в) наростання титру антитіл у РА з автокультурою УПМ; г) наявність антигенів у випорожненнях *Rota-*, *Adeno-*, *Norovirus*.

Анкетні дані з паперових носіїв були переведені у комп'ютерну базу даних (Microsoft Exel 2010).

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили за допомогою пакета програм SPSS, 12 (ліцензійний номер 9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова) та «STATISTICA 5,5» з використанням параметричних і непараметричних методів оцінювання отриманих результатів (належить ЦНІТ імені М. І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA). Оформлення та друк роботи виконували в текстовому редакторі Word. Істотність різниці між окремими показниками вибіркового дослідження оцінювали за коефіцієнтом імовірності (критерій Стюдента). Для оцінювання ймовірності, більшої від двох кількості показників клініко-статистичних груп, використовували критерій відповідності Пірсона (χ^2). Зв'язки між досліджуваними ознаками встановлювали шляхом визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s).

Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Наказу МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та схвалено Комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету. Перед залученням до дослідження всі учасники дали письмову інформовану згоду.

Результати дослідження та обговорення. Встановлено, що на сучасному етапі гастроінтестинальна форма сальмонельозу викликається *S. enteritidis* і *S. typhimurium* з переважанням *S. enteritidis* (74,10 %), яка частіше спричинює захворювання у жінок (жінки – 86,40 %; чоловіки – 67,50 %; $p < 0,01$), тоді як у чоловіків хворобу у 2,4 раза частіше спричинює *S. typhimurium* (чоловіки – 32,50 %; жінки – 13,60 %; $p < 0,01$). Пік госпіталізації хворих при сальмонельозі, спричиненому *S. enteritidis*, припадає на квітень – вересень (79,29 %), при *S. typhimurium* – червень – вересень (61,21 %).

Серед хворих переважають чоловіки (65,10 %; $p < 0,01$). Вікової залежності від статі не встановлено. *S. enteritidis* спричинює захворювання в осіб більш старшого віку, ніж *S. typhimurium* (відповідно $44,59 \pm 1,51$) року і $39,35 \pm 1,79$) року; $p < 0,05$).

Пацієнти з сальмонельозом пов'язують своє захворювання з декількома ймовірними факторами передачі. Найбільш поширені – це яйця птиці, молокопродукти (переважали у чоловіків 47,97 та 30,89 %; жінки – 28,79 та 27,27 %, відповідно; $p < 0,05$), овочі та м'ясо (відповідно 21,14 і 13,01 %; 19,70 і 15,15 %), рибопродукти (переважали у жінок – 19,70 %, чоловіки – 13,82 %; $p < 0,05$). Найрідше фактором передачі є страви з додаванням майонезу (з переважанням у чоловіків – 9,76 %, жінки – 3,03 %; $p < 0,05$). Про споживання кондитерських

виробів частіше говорять жінки (жінки – 7,58 %; чоловіки – 3,25 % відповідно; $p < 0,01$). Встановлено зв'язок ймовірних факторів передачі зі збудником. При сальмонельозі викликаному *S. typhimurium* частіше факторами передачі є – яйця, рибопродукти (*S. typhimurium* – 46,94 і 18,37 %; *S. enteritidis* – 39,29 і 12,86 % відповідно; $p < 0,05$), при *S. enteritidis* – овочі (23,57 % порівняно з *S. typhimurium* 12,24 %; $p < 0,05$).

У хворих на сальмонельоз незалежно від етіології і статі переважають гастроентеритний (51,85 %) та гастроентероколітний (32,28 %) варіанти, рідше реєструється – ентероколітний (12,17 %) та ентеритний (3,70 %).

При госпіталізації встановлено наявність характерних для гастроінтестинальної форми сальмонельозу ознак. У хворих були скарги на: біль у різних ділянках живота (мезогастрій – 68,25 %, епігастрій – 62,96 %, права здухвинна ділянка – 49,21 %, гіпогастрій – 36,51 %, ліва здухвинна ділянка – 34,92 %), слабкість, підвищення температури тіла і діарею (100 %); нудоту (78,84 %) і блювання (65,08 %); головний біль (47,09 %) і запаморочення – (32,80 %); домішки слизу (57,14 %) і крові (34,39 %) у калі. Виявлено залежність вираженості симптоматики за гендерною ознакою: превалювання у жінок скарг на нудоту (жінки – 89,39 %; чоловіки – 73,17 %; $p < 0,05$), біль в епігастральній і лівій здухвинній ділянках (жінки – 66,67 і 37,88 %; чоловіки – 60,98 і 33,33 % відповідно; $p < 0,05$), головний біль, домішки слизу у калі (жінки – 53,03 і 63,64 %; чоловіки – 43,90 і 53,66 %; $p < 0,05$); у чоловіків – на біль у гіпогастрії (чоловіки – 39,02 %; жінки – 31,82 %; $p < 0,05$). При етіологічному чиннику *S. typhimurium* пацієнти частіше скаржилися на біль у мезогастрії (*S. typhimurium* – 79,59 %; *S. enteritidis* – 64,29 %; $p < 0,05$).

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

У загальному аналізі крові хворих, порівняно з групою здорових осіб, встановлено однотипні відхилення: згущення крові (збільшення кількості еритроцитів (на 16,70 %), тромбоцитів (на 15,85 %), вмісту гемоглобіну (на 9,50 %), гематокриту (на 12,20 %), $p < 0,05$); підвищення вмісту лейкоцитів (на 25,10 %) при значних зрушеннях у лейкоцитарній формулі (збільшення паличкоядерних нейтрофілів (на 85,30 %), зменшення кількості еозинофілів (на 81,90 %), моноцитів (на 41,10 %), лімфоцитів (на 46,50 %) $p < 0,05$). У пацієнтів чоловічої статі більшими були показники гематокриту (на 4,70 %), вмісту гемоглобіну (на 10,10 %), тромбоцитів (на 9,31 %) та кількість паличкоядерних нейтрофілів (на 11,40 %) порівняно з жінками ($p < 0,05$). Виявлено залежність вмісту гемоглобіну – більший на 4,10 % та тромбоцитів (на 6,14 %) при сальмонельозі, спричиненому

S. typhimurium, а в пацієнтів із *S. enteritidis* – збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів (на 21,20 %; $p < 0,05$).

Установлено в гострому періоді сальмонельозу, незалежно від статі та етіології, виражений СЕІ і зміни неспецифічної реактивності, що супроводжувалися: підвищенням – ЛП (у 6,9 раза), ІЗЛК (у 2,6), ГПІ (у 9,4), ПІ (у 32,6), РВН (у 5,5), ІСНМ (у 2,5), ІЛ ШОЕ (у 1,7), ЯІ (у 8,0 раза); зниженням – ІЛГ (у 2,3 раза), Ілімф (у 2,5), ІСЕЛ (у 4,0), ІА (у 2,8) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Інтегративні показники ендogenousної інтоксикації та неспецифічної реактивності у хворих на сальмонельоз при госпіталізації залежно від етіології (М ± m)

Показник (Од)	Група					
	здорові особи (n = 44)	всі хворі (n = 189)	<i>S. enteritidis</i> (n = 140)	<i>S. typhimuri- um</i> (n = 49)	чоловіки (n = 123)	жінки (n = 66)
Індекси інтоксикації						
ЛП	0,70±0,07	4,85±0,21 а	4,89±0,23 а	4,73±0,48 а	4,75±0,25 а	5,02±0,39а
ІЗЛК	1,62±0,10	4,20±0,15 а	4,16±0,16 а	4,33±0,35 а	4,11±0,16 а	4,38±0,30 а
ГПІ	0,64±0,06	6,03±0,32 а	6,09±0,33 а	5,87±0,76 а	5,76±0,37 а	6,51±0,59 а
ПІ	0,16±0,02	5,22±0,37 а	5,41±0,43 а	4,68±0,77 а	4,68±0,40 а	6,18±0,75 а
РВН	12,75±1,82	69,91±3,58 а	70,53±3,70 а	68,14±8,94 а	71,63±4,77 а	66,87±5,24 а
Індекси неспецифічної реактивності						
ІР	4,65±0,36	4,20±0,20	4,33±0,24	3,84±0,34	4,13±0,26	4,33±0,29
ІСНМ	8,88±0,91	21,94±1,25 а	22,20±1,44 а	21,15±2,54 а	21,37±1,59 а	22,93±2,03 а
ІСЛМ	4,77±0,45	4,23±0,21	4,36±0,25	3,86±0,35	4,18±0,27	4,32±0,31
Ілімф	0,59±0,04	0,23±0,01 а	0,23±0,01 а	0,22±0,02 а	0,22±0,01 а	0,24±0,02 а
ІСЕЛ	0,080±0,009	0,020±0,003 а	0,019±0,004 а	0,026±0,008 а	0,022±0,005 а	0,017±0,005 а
ІА	1,05±0,07	0,37±0,01 а	0,38±0,01 а	0,37±0,02 а	0,37±0,01 а	0,39±0,02 а
ЯІ	0,06±0,01	0,48±0,02 а	0,52±0,03 а	0,36±0,04 а	0,51±0,03 а	0,43±0,03 а
Індекси активності запалення						
ІК	2,02±0,94	5,64±0,24 а	5,52±0,25 а	5,95±0,56 а	5,52±0,25 а	5,84±0,49 а
ІЛГ	4,85±0,29	2,09±0,07 а	2,11±0,08 а	2,02±0,13 а	2,03±0,07 а	2,19±0,14 а
ІЛ ШОЕ	1,33±0,20	2,32±0,13 а	2,39±0,16 а	2,11±0,23 а	2,12±0,14 а	2,67±0,26 а
Примітка. Достовірна різниця показників ($p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента): а – щодо здорових осіб; б – щодо всіх хворих; в – між <i>S. enteritidis</i> та <i>S. typhimurium</i> ; г – між чоловіками та жінками						

Для швидкого й точного обчислення показників СЕІ та неспецифічної реактивності використовували створений нами Android-додаток до мобільного телефону (рис. 1), перед використанням здійснено перевірку його роботи шляхом зіставлення отриманих результатів із використанням MS Excel та встановлено 100 % збіг.

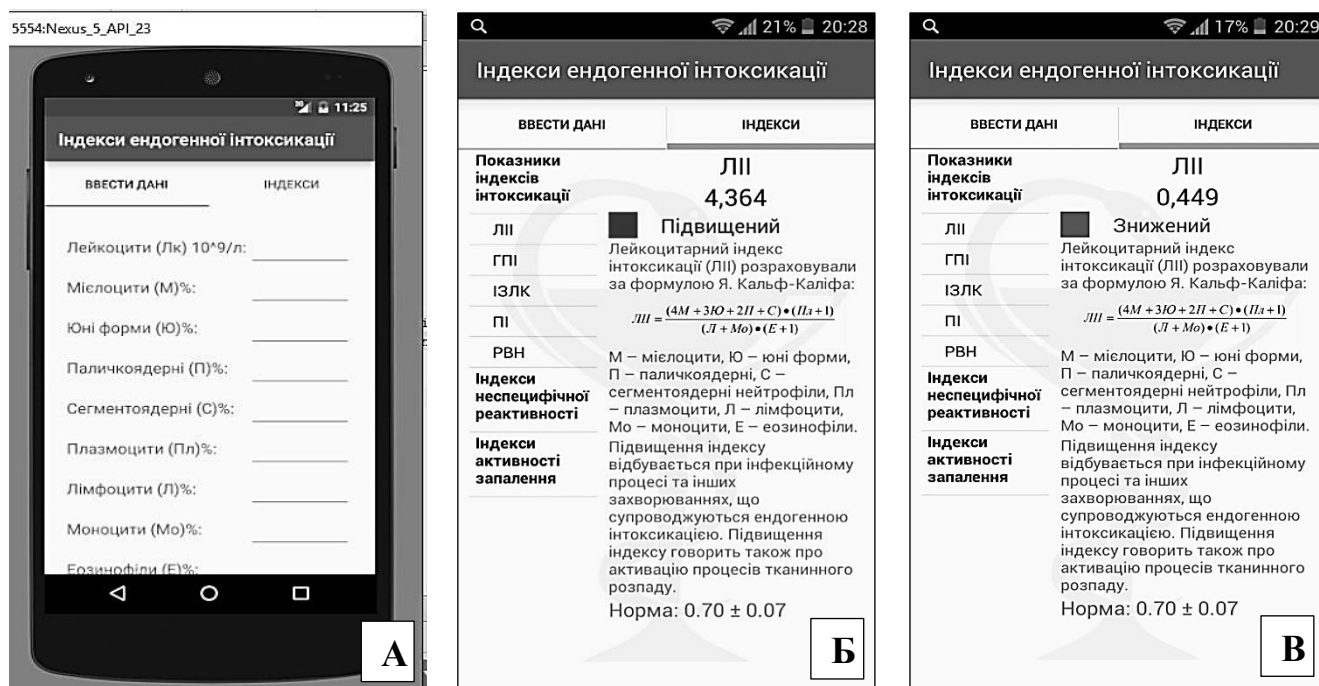


Рисунок 1 – Вигляд екрана мобільного телефону до введення показників (А) та з одержаними результатами інтегративних показників інтоксикації (Б, В)

Таблиця 2 – Зміни мікробіоценозу кишечника у хворих на сальмонельоз залежно від статі та етіології при госпіталізації

Група	Мікроорганізми (lg КУО/г)/ % хворих						
	біфідо- бактерії	лактоба- цили	загальна кількість <i>E. coli</i>	гемолізу- юча <i>E. coli</i>	інші УПМ	гриби роду <i>Candida</i>	
здорові особи (n = 44)	7,90±0,07/ 100	7,75±0,10/ 100	7,51±0,12/ 100	0,00±0,00	0,51±0,35/ 20,0	0,35±0,24/ 10,0	
хворі, гострий період	всі хворі (n = 189)	5,56±0,10/ 100 а	5,55±0,10/ 100 а	5,74±0,09/ 100 а	1,91±0,11/ 35,45 а	4,31±0,13/ 42,33 а	2,63±0,09/ 41,27 а
	чоловіки (n = 123)	5,51±0,14 / 100 а	5,54±0,13/ 100 а	5,69±0,11/ 100 а	2,07±0,14/ 34,96 а	4,47±0,17/ 39,84 а	2,56±0,12/ 40,65 а
	жінки (n = 66)	5,65±0,14/ 100 а	5,56±0,17/ 100 а	5,81±0,15/ 100 а	1,73±0,13/ 36,36 а	4,06±0,21/ 46,97 а	2,75±0,14/ 42,42 а
	<i>S. enteriti- dis</i> (n = 140)	5,55±0,11/ 100 а	5,47±0,12/ 100 а	5,65±0,09/ 100 а	1,88±0,11/ 40,71 а	4,37±0,14/ 46,43 а	2,68±0,10/ 46,43 а
	<i>S. typhimu- rium</i> (n = 49)	5,58±0,27/ 100 а	5,88±0,23/ 100 а	6,08±0,25/ 100 а	2,10±0,38/ 20,41 а	4,07±0,34/ 30,61 а	2,38±0,24/ 26,53 а

Примітка. Достовірна різниця показників (p < 0,05–0,001, використано t-критерій Стьюдента): а – щодо здорових осіб; б – між чоловіками та жінками; в – між *S. enteritidis* та *S. typhimurium*

Виявлено, порівняно з групою здорових осіб, значне зменшення кількості в кишечнику біфідобактерій (на 2,3 lg КУО/г), лактобацил (на 2,2 lg КУО/г) і

кишкової палички (на 1,8 lg КУО/г), при збільшеному рівні гемолізуючих (на 1,9 lg КУО/г) і УПМ (на 3,8 lg КУО/г) та грибів роду *Candida* (на 2,3 lg КУО/г) з превалюванням при сальмонельозі спричиненому *S. enteritidis* (40,71; 46,43; 46,43 %; *S. typhimurium* – 20,41; 30,61; 26,53 % відповідно) ($p < 0,05-0,001$) (табл. 2).

Доведено залежність показників ендогенної інтоксикації ЛШ, ІЗЛК, ГШ, Ш, РВН від тривалості діарейного синдрому, тривалості і виразності гарячки, і змін у крові спричинених сальмонелами ($r =$ від +0,35 до +0,89; $p < 0,01$). Зв'язки між спазмом сигмоподібної кишки, наявністю домішок слизу і крові у калі та ІК ($r = +0,53$; $r = +0,48$; $r = +0,28$; $p < 0,05-0,001$), тривалістю больового синдрому та ІЛГ ($r = +0,38$; $p < 0,05$), тривалістю больового синдрому та ІЛ ШОЕ ($r = +0,51$; $p < 0,01$) відображають наявність запального процесу у кишечнику.

Доведено зв'язок між рівнем біфідобактерій і лактобацил та розрахунковими показниками неспецифічної реактивності. Рівень біфідобактерій мав прямий кореляційний зв'язок $r = +0,41$ з ІЛГ та $r = +0,43$ з Ілімф та рівнем лактобактерій ($r = +0,56$; $p < 0,05$), зворотний $r = -0,42$ з ІЛ ШОЕ ($p < 0,05$). Рівень лактобактерії мав прямий кореляційний зв'язок з Ілімф ($r = +0,42$ $p < 0,05$) та ІА ($r = +0,69$, $p < 0,001$). Рівні гемолізуючих мікроорганізмів, УПМ та грибів роду *Candida* впливали на розвиток і вираженість ендогенної інтоксикації, запальних реакцій і алергізацію, що супроводжується зростанням рівню незрілих форм нейтрофілів, зниженням кількості еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів і підвищенням ШОЕ (прямий кореляційний зв'язок – гемолізуючих мікроорганізмів з Ш, ІСНМ, ГШ, ЛШ, РВН, ІЗЛК, відповідно $r = +0,84$; $r = +0,52$; $r = +0,63$; $r = +0,59$; $r = +0,55$; $r = +0,45$; $p < 0,05$); УПМ з ЛШ, ІЗЛК, ГШ, Ш (відповідно $r = +0,44$; $r = +0,41$; $r = +0,46$; $r = +0,56$; $p < 0,05$); грибів роду *Candida* з ЛШ, РВН, ІЗЛК, ІК, ГШ, Ш (відповідно $r = +0,47$; $r = +0,44$; $r = +0,43$; $r = +0,41$; $r = +0,44$; $r = +0,43$; $p < 0,05$).

Доведено мікробіоценотичні зворотні зв'язки між біфідобактеріями і гемолізуючими мікроорганізмами ($r = -0,27$; $p < 0,05$), УПМ ($r = -0,26$; $p < 0,05$) та грибами роду *Candida* ($r = -0,24$; $p < 0,05$). Це свідчить про стимулювальний і захисний вплив біфідо- і лактобактерій, при зниженні рівня яких активується просвітня мікрофлора, що підсилює патологічний запальний процес у кишечнику та синдром ендогенної інтоксикації.

Для швидкої діагностики, об'єктивної оцінки ступеня тяжкості сальмонельозу і диференційованого вибору схеми лікування нами було використано креслення гріддлера (рис. 2), яке покладено в основу створеного нами Android-додатка «Ступінь тяжкості сальмонельозу». З цією метою використано два основних клінічних симптоми – частоту діареї, висоту температури та індекси ендогенної інтоксикації – ЛШ, ІЗЛК, що більш точно визначають ступінь тяжкості. Шляхом ранжування та обчислення показника вагомості обрано найбільш вагомі індекси, так, величина обернена до S_1 дорівнювала для: ЛШ – 0,031; ІЗЛК – 0,034. Коефіцієнт вагомості параметрів становив для: ЛШ – 0,25; ІЗЛК – 0,28.

У період ранньої реконвалесценції сальмонельозу у найкоротший термін в усіх обстежених зникало блювання ((1,44 ± 0,15)–(1,62 ± 0,18) доби) та ознаки зневоднення ((2,67 ± 0,21)–(2,73 ± 0,34) доби), тривалість яких не залежала від застосованої терапії.

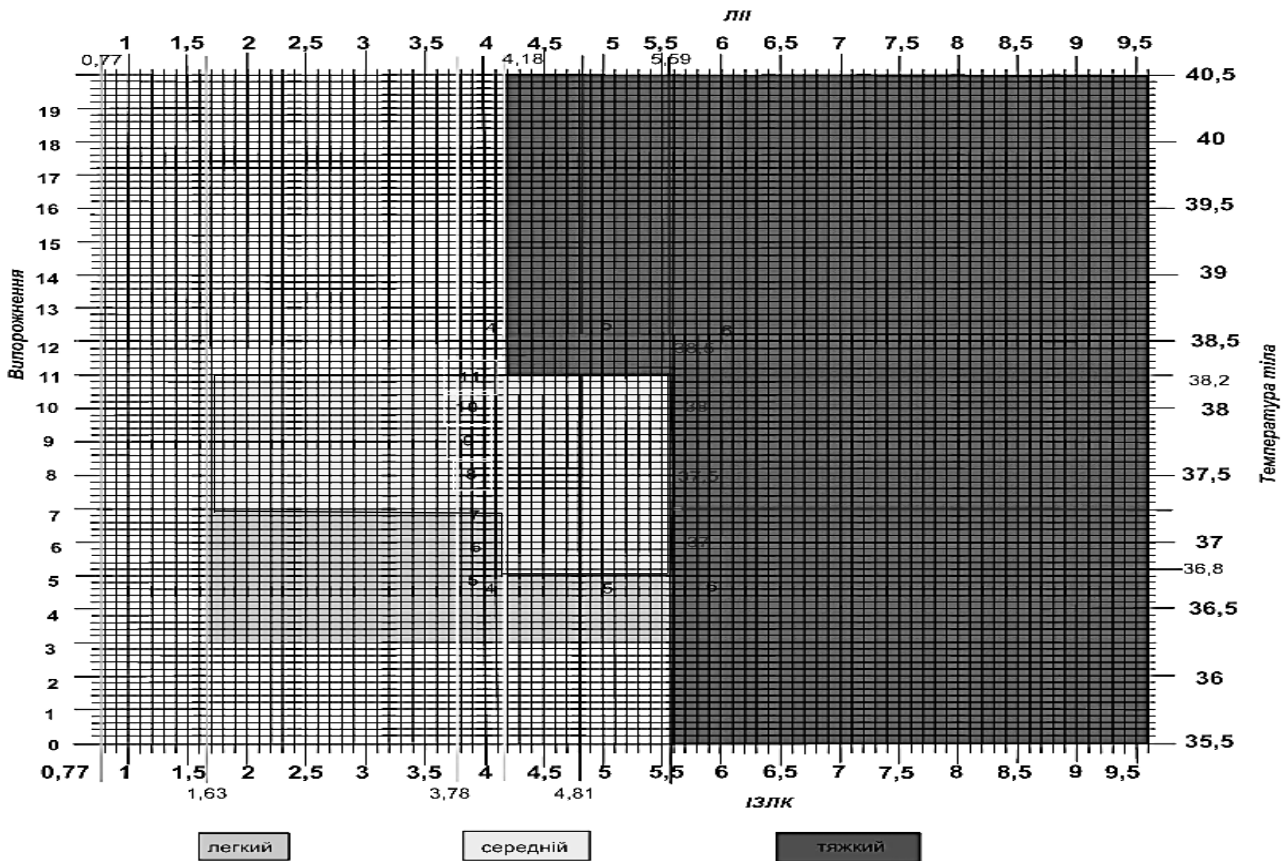


Рисунок 2 – Креслення грідлера для визначення ступеня тяжкості гастроінтестинальної форми сальмонельозу

Зникнення крові у калі найшвидше спостерігалось у групі СІІ – на $(1,76 \pm 0,14)$ добу порівняно з іншими (СІ – $(2,63 \pm 0,14)$ доби; СІІ – $(2,22 \pm 0,15)$ доби; СІV – $(2,33 \pm 0,24)$ доби) ($p < 0,05$). Обстежені груп СІІ і СІІІ вказували на наявність слизу у калі до $(2,75 \pm 0,19)$ доби і $(2,46 \pm 0,08)$ доби, що в 1,3–1,6 раза менше, ніж у групах СІ і СІV (відповідно $(3,73 \pm 0,13)$ доби і $(3,71 \pm 0,19)$ доби) ($p < 0,001$).

Також у СІІІ групі нормалізація температури відбувалась у більш короткий термін порівняно з іншими (СІІІ – $(2,59 \pm 0,10)$ доби; СІ – $(3,06 \pm 0,21)$ доби; СІІ – $(3,04 \pm 0,16)$ доби; СІV – $(3,30 \pm 0,32)$ доби) ($p < 0,05$).

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

Відчуття слабості хворі груп СІІ і СІІІ спостерігали впродовж $(4,15 \pm 0,28)$ і $(4,14 \pm 0,12)$ діб (у групі СІV – $(5,04 \pm 0,27)$ доби, СІ – $(6,34 \pm 0,25)$ доби) ($p < 0,05$ – $0,001$).

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

Біль у животі при пальпації найшвидше зникав у хворих групи СІІІ – до $(3,51 \pm 0,12)$ доби ($p < 0,05$), у групі СІІ та СІV спостерігався до $(4,36 \pm 0,37)$ та

($4,48 \pm 0,30$) доби відповідно і найдовше у групі СІ – ($5,41 \pm 0,25$) доби ($p < 0,05$). Серед всіх симптомів пізніше всього нормалізувався розмір печінки. У групі СІІІ печінка у найкоротший термін набувала нормальних розмірів – ($5,67 \pm 0,30$) доби ($p < 0,05$). Найпізніше відбувалася нормалізація у групі СІ – ($7,17 \pm 0,19$) доби ($p < 0,05$) порівняно швидше у групі СІІ – ($6,45 \pm 0,21$) ($p < 0,05$) і тенденція до швидшого відновлення розмірів печінки спостерігалась у групі СІV – ($6,75 \pm 0,25$) доби ($t = 1,41$; $p > 0,05$) (рис. 3).

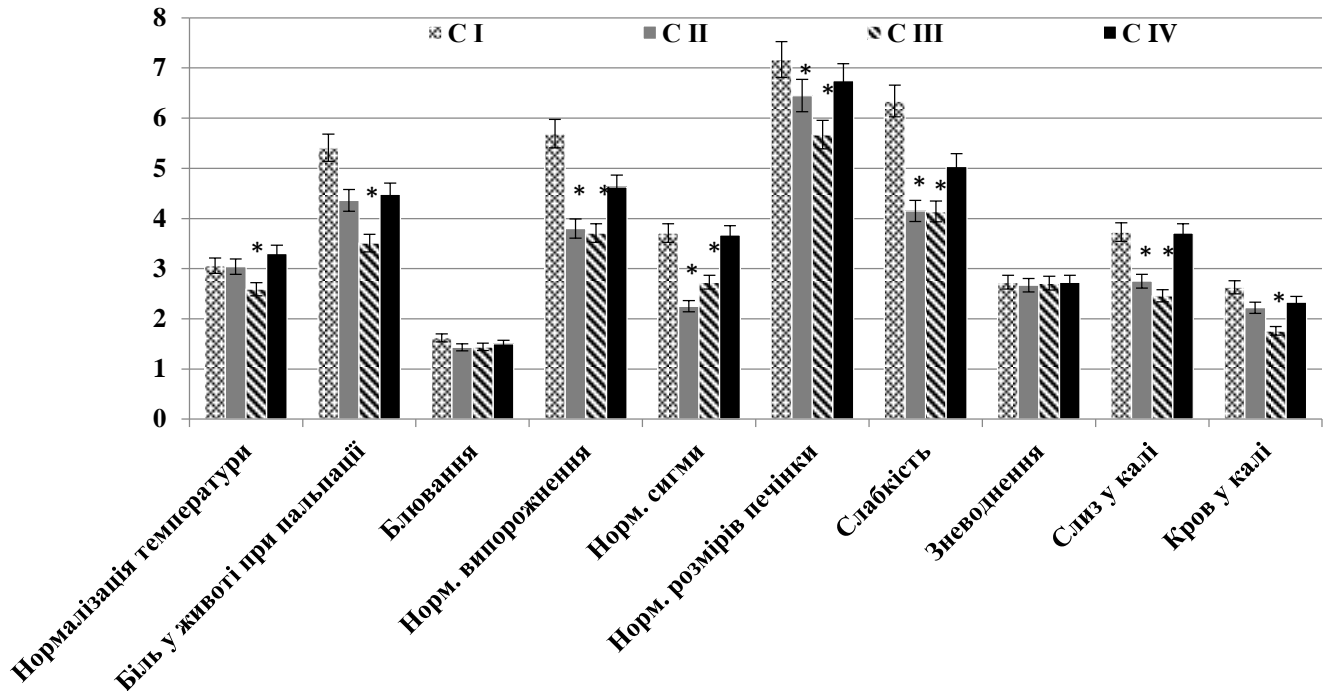


Рисунок 3 – Зникнення симптомів у хворих на сальмонельоз у періоді ранньої реконвалесценції, доба (*– достовірна різниця показників, $p < 0,05-0,001$, використано t-критерій Стьюдента)

Під впливом КП відбувалася нормалізація гематологічних показників (знижувалася загальна кількість лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів, $p < 0,001$; нормалізувалися кількість еозинофілів, моноцитів, лімфоцитів, $p < 0,001$); приходили до норми (ЛП, ІЗЛК, ГП, ІК, ІЛГ, ІСНМ, Ілімф, ІСЕЛ, ІА, $p < 0,001$) або були найнижчими порівняно з даними в інших групах (РВН, ЯІ, ПІ, $p < 0,001$) показники ендогенної інтоксикації (табл. 3).

Таблиця 3 – Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності у хворих на сальмонельоз у період ранньої реконвалесценції ($M \pm m$)

Показник (Од)	Група					Період хвороби
	здорові особи (n = 44)	СІ (n = 52)	СІІ (n = 29)	СІІІ (n = 83)	СІV (n = 25)	
1	2	3	4	5	6	7
Індекси інтоксикації						
ЛП	$0,70 \pm 0,07$	$4,53 \pm 0,35$ а	$4,93 \pm 0,61$ а	$4,98 \pm 0,33$ а	$4,99 \pm 0,60$ а	Г
		$2,06 \pm 0,16$ а, в, г, д, е	$0,86 \pm 0,04$ б, г, д, е	$0,57 \pm 0,02$ б, в, д, е	$1,38 \pm 0,08$ а, б, в, г, е	Р

Продовження таблиці 3

1	2	3	4	5	6	7
ІЗЛК	1,62±0,10	4,06±0,28 а	4,32±0,43 а	4,20±0,22 а	4,39±0,42 а	Г
		2,32±0,10 а, в, г, е	1,83±0,04 б, г, д, е	1,65±0,0 б, в, д, е	2,15±0,07 а, в, г, е	Р
ГШ	0,64±0,06	5,41±0,46 а	6,06±0,40 а	6,39±0,53 а	6,09±0,89 а	Г
		2,24±2,24 а, в, г, д	0,88±0,24 а, б, г, д, е	0,54±0,02 б, в, д, е	1,33±0,11 а, б, в, г, е	Р
Ш	0,16±0,02	5,01±0,55 а	5,45±0,95 а	5,45±0,66 а	4,60±0,81 а	Г
		1,70±0,20 а, в, г, д, е	0,57±0,06 а, б, г, д, е	0,27±0,02 а, б, в, д, е	0,87±0,08 а, б, в, г, е	Р
РВН	12,75±1,82	70,20±8,66 а	68,19±7,74 а	70,71±4,89 а	68,68±8,54 а	Г
		33,18±3,89 а, в, г, д, е	23,41±2,35 а, б, е	23,41±1,53 а, б, е	25,67±3,01 а, е	Р
<i>Індекси неспецифічної реактивності</i>						
ІР	4,65±0,36	4,20±0,38	4,26±0,40	4,17±0,34	4,27±0,37	Г
		4,30±0,35	4,44±0,15	4,70±0,25	4,63±0,19	Р
ІСНМ	8,88±0,91	20,73±2,27 а	22,32±2,35а	21,96±2,16 а	23,91±3,19 а	Г
		11,58±0,78 а, в, г, е	9,32±0,32 б, д, е	8,55±0,49 б, д, е	11,93±0,60 а, б, в, г, е	Р
ІСЛМ	4,77±0,45	4,13±0,38	4,43±0,46	4,09±0,33	4,65±0,56	Г
		4,18±0,34	4,22±0,14	4,34±0,23	4,64±0,23	Р
І лімф	0,59±0,04	0,23±0,01 а	0,21±0,01 а	0,23±0,01 а	0,22±0,02 а	Г
		0,37±0,13 а, в, г	0,46±0,01 а, б, г, д, е	0,52±0,01 б, в, д, е	0,39±0,01 а, в, г, е	Р
ІСЕЛ	0,080±0,009	0,024±0,009 а	0,022±0,006 а	0,018±0,005 а	0,018±0,007 а	Г
		0,034±0,006 а, г, е	0,053±0,004 а, г, д, е	0,080±0,004 б, в, д, е	0,035±0,003 а, в, г, е	Р
ІА	1,05±0,07	0,38±0,02 а	0,37±0,02а	0,38±0,02 а	0,35±0,02 а	Г
		0,59±0,03 а, в, г, е	0,77±0,02 а, б, г, д, е	0,96±0,02 б, в, д, е	0,62±0,01 а, в, г, е	Р
ЯІ	0,06±0,01	0,49±0,05 а	0,44±0,05 а	0,50±0,04 а	0,42±0,05 а	Г
		0,27±0,02 а, в, г, е	0,20±0,02 а, б, г, е	0,13±0,01 а, б, в, д, е	0,24±0,03 а, г, е	Р
<i>Індекси активності запалення</i>						
ІК	2,02±0,94	5,43±0,45 а	5,76±0,76 а	5,68±0,32 а	5,78±0,68 а	Г
		2,97±0,16 а, в, г, д, е	2,22±0,05 б, г, д	1,98±0,04 б, в, д, е	2,59±0,08 а, б, в, г, е	Р
ІЛГ	4,85±0,29	2,13±0,11 а	2,01±0,13 а	2,11±0,12 а	2,03±0,16 а	Г
		3,34±0,18 а, в, г, е	4,01±0,08 а, б, г, д, е	4,41±0,09 б, в, д, е	3,56±0,11 а, в, г, е	Р
ІЛ ШОЕ	1,33±0,20	2,28±0,15 а	2,26±0,30 а	2,38±0,24 а	2,27±0,34 а	Г
		2,19±0,17 а	2,15±0,16 а	1,99±0,10 а	2,18±0,13 а	Р
Примітка. Г – гострий період; Р – реконвалесценція. Достовірна різниця показників (р < 0,05–0,001, використано t-критерій Стьюдента) щодо: а – здорових осіб; б – СІ; в – СІІ; г – СІІІ; д – СІV; е – гострого періоду						

У групах де лікування проводилося з використанням КП (СІ та СІІ) нормалізувався рівень біфідобактерій, лактобацил та загальна кількість кишкової палички ($p < 0,05$). Відбувалось зникнення гемолізуючих мікроорганізмів (СІІІ) та значне зменшення кількості умовнопатогенних мікроорганізмів та грибів роду *Candida* (СІ та СІІ) ($p < 0,05$) (табл. 4).

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

Група	Мікроорганізми (lg КУО/г)/ % хворих					
	біфідобактерії	лактобацили	загальна кількість <i>E. coli</i>	гемолізуюча <i>E. coli</i>	інші УПМ	гриби роду <i>Candida</i>
здорові особи (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
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) щодо: а – здорових осіб; б – групи С I; в – С II; г – С III; д – С IV; е – гострого періоду

ВИСНОВКИ

1 Сальмонельоз займає провідне місце серед гострих кишкових інфекцій. В Україні рівень захворюваності становить 20,91 на 100 тис. населення. Сьогодні діагностичні критерії ступеня тяжкості сальмонельозу на тлі дослідження клінічних параметрів і показників ендогенної інтоксикації остаточно не сформовані, а терапія,

яка б сприяла регресії клініко-лабораторних параметрів і відновленню стану мікробіоценозу товстої кишки, достатньою мірою не розроблена. Отже, проведення таких досліджень дозволить виявити патогенетичні особливості перебігу хвороби залежно від обраної терапії, об'єктивізувати визначення ступеня тяжкості та довести ефективність призначеної терапії.

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

3 При гастроінтестинальній формі сальмонельозу переважають гастроентеритний (51,85 %) і гастроентероколітний (32,28 %) варіанти. Вираженість симптоматики залежить від гендерної ознаки та етіологічного чинника. У жінок на відміну від чоловіків частіше превалюють скарги на нудоту (89,39 % проти 73,17 %, $p < 0,05$), біль в епігастральній (66,67 % порівняно із 60,98 %, $p < 0,05$) і лівій здухвинній ділянках (37,88 % порівняно з 33,33 %, $p < 0,05$), головний біль (53,03 % порівняно із 43,90 %, $p < 0,05$) та домішки слизу в калі (63,64 % порівняно з 53,66 %, $p < 0,05$). У чоловіків частіше, ніж у жінок, виявляються збільшення розмірів печінки (43,09 % порівняно з 28,79 %, $p < 0,05$), біль у гіпогастральній ділянці (35,77 % порівняно з 27,27 %, $p < 0,05$) і спазм сигмоподібної кишки (17,07 % порівняно із 6,06 %, $p < 0,05$). При сальмонельозі, спричиненому *S. typhimurium*, частіше, ніж при виявленні *S. enteritidis*, визначається больовий синдром у мезогастральній (83,67 % порівняно із 71,43 %, $p < 0,05$) і гіпогастральній (38,78 % порівняно з 30,17 %, $p < 0,05$) ділянках, тоді як у правій здухвинній ділянці він діагностується рідше (53,06 % порівняно із 63,57 %, $p < 0,05$). Мікробіотичні зміни характеризуються зменшенням кількості біфідобактерій, лактобацил і кишкової палички (на 2–3 lg, $p < 0,001$), при збільшеному (на 3–6 lg, $p < 0,001$) рівні гемолізуючих і умовнопатогенних мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, а частота змін превалює при *S. enteritidis* ($p < 0,05$ – $0,001$). Гематологічні зміни у хворих на сальмонельоз, спричинений *S. enteritidis*, характеризуються більшою кількістю паличкоядерних нейтрофілів (на 21,20 %) та меншим умістом гемоглобіну (на 4,10 %), тромбоцитів (на 6,14 %) ($p < 0,05$).

4 У гострому періоді сальмонельозу, незалежно від статі та етіології, виражені СЕІ і зміни неспецифічної реактивності підтверджувалися підвищенням ЛШ (у 6,9 раза), ІЗЛК (у 2,6), ГПІ (у 9,4), ПІ (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 ЛП і ІЗЛК.

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

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 При встановленні діагнозу і ступеня тяжкості хворих на гастроінтестинальну форму сальмонельозу необхідно враховувати особливості їх перебігу залежно від статі пацієнтів, етіологічного чинника захворювання та епідеміологічних даних. У жінок превалюють скарги на нудоту, біль в епігастральній і лівій здухвинній ділянках, головний біль, домішки слизу в калі; у чоловіків – скарги на біль у гіпогастрії, збільшення розмірів печінки, спазм сигмоподібної кишки, значно

збільшені показники гематокриту, гемоглобіну та кількість паличкоядерних нейтрофілів порівняно з жінками. Серед хворих на сальмонельоз, спричинений *S. enteritidis*, переважають жінки з імовірним фактором передачі через овочі, з локалізацією болю у правій здухвинній ділянці та значною кількістю паличкоядерних нейтрофілів. При сальмонельозі, спричиненому *S. typhimurium*, переважають чоловіки з імовірним фактором передачі через яйця, рибопродукти з локалізацією болю в мезогастральній та гіпогастральній ділянках.

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

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Chemych O. M., Moroz L. V. Effect of probiotics on the parameters of endogenous intoxication, immunoreactivity and intestinal microbiocenosis patients with salmonellosis. Інфекційні хвороби. 2017. № 1. С. 28–34. (Дисертантом проаналізовані літературні джерела, здійснений збір матеріалу, проведене статистичне оброблення, підготовлені висновки та стаття до друку).
2. Chemych O. M., Chemych M. D., Moroz L. V. Gender and etiological features of modern salmonellosis. Journal of Education, Health and Sport. 2016. № 6 (10). P. 455–470. (Дисертантом здійснений збір матеріалу, проведене статистичне оброблення, аналіз даних, підготовлені висновки та стаття до друку).
3. Розрахування показників ендогенної інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного android-додатку/ Чемич О. М., Мороз Л. В., Берест О. Б., Яровий О. Д., Давиденко В. В., Чемич М. Д. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2016. № 4 (4). С. 572–582. (Дисертантом проведене статистичне оброблення, аналіз даних, підготовлені висновки та стаття до друку).

4. Чемич О. М., Мороз Л. В. Зміни інтегральних, інтегративних показників інтоксикації та імунореактивності під час лікування хворих на сальмонельоз. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2016. № 4 (3). С. 426–441. *(Дисертантом проаналізовані літературні джерела, здійснений збір матеріалу, проведені статистичне оброблення, аналіз даних, підготовлені висновки та стаття до друку).*

5. Нозологическая структура острых кишечных инфекций, эндогенные факторы риска / Малыш Н. Г., Доан С. И., Холодило Е. В., Чемич О. Н., Поддубная А. И. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 3. С. 4–46. *(Дисертантом проведені статистичне оброблення й аналіз одержаних даних, підготовлені висновки).*

6. Мороз Л. В., Чемич О. М., Холодило О. В. Зміни мікробіоценозу товстої кишки при сальмонельозі та гострих кишкових інфекціях, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами, вірусами. Biomedical and biosocial anthropology. – 2015. №25. С.159–163. *(Дисертантом здійснений збір матеріалу, проведені статистичне оброблення, аналіз даних, підготовлена стаття до друку).*

7. Особливості перебігу гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами та вірусами, в сучасних умовах / Чемич О. М., Полов'ян К. С., Ільїна Н. І., Малиш Н. Г. Інфекційні хвороби. 2015. № 4. С. 40–45. *(Дисертантом проаналізовані літературні джерела, здійснений збір матеріалу, проведені статистичне оброблення, аналіз даних, підготовлені висновки).*

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

9. Патент № 119069 України, МПК (2017.01) А61К39/112 (2006.01). Спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу у дорослих / Чемич О. М., Мороз Л. В., Чемич М. Д.; заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № u201702814 ; заявл. 27.03.2017 ; опубл. 11.09.2017, Бюл. № 17. *(Дисертантом здійснені підбір літературних джерел, аналіз прототипів і аналогів патента, збір, статистичне оброблення, аналіз даних, розроблення формули, підготовлена та оформлена заявка).*

10. 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.

11. 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. *(Дисертантом проаналізовані літературні джерела, здійснений збір матеріалу, проведені статистичне оброблення, аналіз даних, підготовлені висновки та публікація до друку).*

12. Чемич О. М., Мороз Л. В. Клінічна ефективність терапії сальмонельозу. Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м. Вінниця, 29–30 вересня 2016 р.). Вінниця, 2016. С. 184–186. *(Дисертантом проаналізовані літературні джерела, здійснений збір матеріалу, проведене статистичне оброблення, підготовлені висновки та публікація до друку).*

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

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

15. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні особливості гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, вірусами та сальмонельозів. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Суми, 27–28 травня 2015 р.). Суми, 2015. С. 131–134. *(Дисертантом проаналізовані літературні джерела, здійснений збір матеріалу, проведене статистичне оброблення, підготовлені висновки та публікація до друку).*

16. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клінічні особливості сучасного сальмонельозу. Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці: матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України (м. Тернопіль, 7–9 жовтня 2015 р.). Тернопіль, 2015. С. 127–129. *(Дисертантом проаналізовані літературні джерела, здійснений збір матеріалу, проведено статистичне оброблення, аналіз даних, підготовлені висновки та публікація до друку).*

17. Мікробіотичні аспекти гострих кишкових інфекцій, спричинених умовнопатогенними мікроорганізмами та вірусами / Чемич О. М., Ільїна Н. І., Малиш Н. Г., Холодило О. В., Белай Л. В. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.). Суми, 2015. С. 193. *(Дисертантом проаналізовані літературні джерела, здійснений збір матеріалу, проведене статистичне оброблення, аналіз даних, підготовлені висновки та публікація до друку).*

18. Чемич О. М., Чемич М. Д., Полов'ян К. С. Ефективність використання комбінованого пробіотика Лакто при сальмонельозі. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей ІІ Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 16–18 квітня 2014 р.). Суми, 2014. С. 140–141. *(Дисертантом здійснений збір матеріалу, проведено статистичне оброблення, аналіз даних, підготовлені висновки та публікація до друку).*

19. Мікробіотичні аспекти сальмонельозу, спричиненого *S. enteritidis* і *S. typhimurium* / Чемич О. М., Чемич М. Д., Полов'ян К. С., Белаї Л. В., Холодило О. В. Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини (м. Суми, 4–5 червня 2014 р.). Суми, 2014. С. 126–128. (Дисертантом проаналізовані літературні джерела, проведені статистичне оброблення, аналіз даних, підготовлені висновки та публікація до друку).

20. Чемич О. М., Чемич М. Д. Клініко-епідеміологічні та етіологічні особливості сучасного сальмонельозу. Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (м. Тернопіль, жовтень 2014 р.). Тернопіль, 2014. С. 199–201. (Дисертантом проаналізовані літературні джерела, проведено статистичне оброблення, підготовлені висновки та публікація до друку).

АНОТАЦІЯ

Чемич О. М. Клініко-епідеміологічні та мікробіологічні особливості перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу, удосконалення діагностики та лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, 2018.

Дисертація присвячена вивченню особливостей перебігу гастроінтестинальної форми сальмонельозу, вдосконалення діагностики та лікування. Обстежено 297 пацієнтів на гострі кишкові інфекції, середньої тяжкості з вираженим гастроінтестинальним синдромом. Серед них 97 хворих із гострими кишковими інфекціями викликаними УПМ та 11 – вірусної етіології, 189 – із сальмонельозом. Досліджували 189 хворих на сальмонельоз та 44 здорових особи.

Обґрунтовано новий підхід до розв'язання наукового завдання лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу, що передбачає додавання до базисної та антибактеріальної терапії комбінованого пробіотика КП або вилучення з терапії антибактеріального препарату із залученням КП. Розроблено спосіб лікування гастроінтестинальної форми сальмонельозу з використанням 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* $0,325 \times 10^9$) з метою зниження рівня ендогенної інтоксикації, корекції дисбіотичних порушень і скорочення періоду реконвалесценції. Обґрунтовано доцільність розрахунку рівня ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності для швидшого і точнішого визначення ступеня тяжкості сальмонельозу. Розроблено додаток «Індекси ендогенної інтоксикації» для мобільної операційної системи Android, який дозволяє швидко розрахувати інтегративні індекси за показниками клінічного аналізу крові, та додаток «Ступінь тяжкості сальмонельозу» для визначення тяжкості перебігу за показниками температури, частоти випорожнень та клінічного аналізу крові.

Ключові слова: сальмонельоз, особливості, клініка, епідеміологія, діагностика,

інтегративні показники інтоксикації, мікробіоценоз, ступінь тяжкості, лікування, комбінований пробіотик, Android.

АННОТАЦИЯ

Чемич О. Н. Клинико-эпидемиологические и микробиологические особенности течения гастроинтестинальной формы сальмонеллеза, совершенствование диагностики и лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Винница, 2018.

Диссертация посвящена изучению особенностей течения гастроинтестинальной формы сальмонеллеза, совершенствованию диагностики и лечения. Обследовано 297 пациентов с острыми кишечными инфекциями, средней тяжести с выраженным гастроинтестинальным синдромом. Среди них 97 больных с острыми кишечными инфекциями вызванными УПМ и 11 – вирусной этиологии, 189 – с сальмонеллезом. Исследовали 189 больных сальмонеллезом и 44 здоровых человека.

Обоснован новый подход к решению научной задачи лечения гастроинтестинальной формы сальмонеллеза, предусматривающий добавление к базисной и антибактериальной терапии комбинированного пробиотика (КП) или исключение из терапии антибактериального препарата с использованием КП. Разработан способ лечения гастроинтестинальной формы сальмонеллеза с использованием КП (*живые лиофилизированные Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$; споры *Lactobacillus sporogenes (Bacillus coagulans)* $0,325 \times 10^9$; живые лиофилизированные *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$; живые лиофилизированные *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$) с целью снижения уровня эндогенной интоксикации, коррекции дисбиотических нарушений и укорочения периода реконвалесценции. Обоснована целесообразность расчета уровня эндогенной интоксикации и неспецифической реактивности для быстрого и точного определения степени тяжести сальмонеллеза. Разработано приложение «Индексы эндогенной интоксикации» для мобильной операционной системы Android, позволяющее быстро рассчитать интегративные индексы по показателям клинического анализа крови, и приложение «Степень тяжести сальмонеллеза» для определения течения по показателям температуры, частоты стула и клинического анализа крови.

Ключевые слова: сальмонеллез, особенности клиники, эпидемиология, диагностика, интегративные показатели интоксикации, микробиоценоз, степень тяжести, лечение, комбинированный пробиотик, Android.

ABSTRACT

Chemych O. M. Clinical, epidemiological and microbiological peculiarities of the course of gastrointestinal salmonellosis, diagnosis and treatment improvement. – Manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medicine: specialty 14.01.13 – “Infectious

Diseases”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, 2018.

297 patients were examined concerning acute intestinal diseases (**AID**) of the moderate severity with the evident gastrointestinal syndrome. Among them there were 97 patients with **AID** caused by the opportunistic microorganisms (**OM**) and 11 of viral etiology, 189 with salmonellosis (**S**). The research covered 189 patients with **S** and 44 healthy persons.

The new approach to solve the scientific problem, to treat the gastrointestinal form of **S** is substantiated that presupposes the addition of the combined probiotic (**CP**) to the basis and antibacterial therapy, or the omission of the antibacterial medicines from the therapy with the use of a **CP**. The way to treat the gastrointestinal form of **S** with the use of **CP** (live lyophilized *Saccharomyces boulardii* $0,325 \times 10^9$; spores of *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*) $0,325 \times 10^9$; live lyophilized *Lactobacillus rhamnosus* $0,325 \times 10^9$; live lyophilized *Bifidobacterium longum* $0,325 \times 10^9$) is worked out to decrease the level endogenous intoxication, correct disbiotic disorders and reduce the period of convalescence. The supplement “Indices of Endogenous Intoxication” for the mobile operation system Android that enables the quick calculation of the integrative indices through clinical blood test indicators and the supplement “The Degree of Salmonellosis Severity” to determine the degree of **S** severity are elaborated.

The leading etiological factor for the patients with **S** is *S. enteritidis* (74,10 %) that more often causes the disease of women (1,3 times) unlike *S. typhimurium* that is more typical of men (2,4 times), $p < 0,01$. *S. enteritidis* is a pathogen of **S** for younger persons more than *S. typhimurium* ($p < 0,05$). The basic probable factors of **S** contagion for men that are more often than for women are poultry eggs (1,7 times), dairy products (1,1 times), and for women that are more often than for men are fish products (1,4 times), confectionary products (2,3 times), $p < 0,05$. When **S** is caused by *S. typhimurium*, the contagion factors are more often eggs (1,2 times) and fish products (1,4 times), and when *S. enteritidis*, these are vegetables (1,9 times), $p < 0,05$.

In the gastrointestinal form of **S** gastroenteritic (51,85 %) and gastroenterocolitic (32,28 %) variants prevail. The evidence of symptomatology depends on the gender distinction and etiological factor. Unlike men, the women more often complain of queasiness, pain in the epigastral and left iliac areas, headache and traces of mucus in the stool ($p < 0,05$). The men are more frequent than women to have an increased liver, pain in the hypogastral area and spasm of the sigmoid colon ($p < 0,05$). When **S** is caused by *S. typhimurium* the pain syndrome in mesogastral and hypogastral areas is more often (1,3 times) than in cases when *S. enteritidis* is detected. At the same time, it is diagnosed more seldom in the right iliac area (1,2 times), $p < 0,05$. The microbiotic changes are characterized with the fewer bifidobacterium, lactobacilli and coli bacillus (by 2-3 lg) while there is a higher level (by 3-6 lg) of the haemolysing microorganisms and **OM** and *Candida* fungi, and the frequency of changes prevail when there is *S. enteritidis* ($p < 0,05$ -0,001). The haematological changes of the patients with **S** caused by *S. enteritidis* are characterized with more stab neutrophils and lower level of haemoglobin, platelets ($p < 0,05$).

The influence of microbiocenosis of the colon on the evidence of endogenous intoxication and non-specific reactivity is proved by correlation connections ($p < 0,05$ -

0,001) between the level of bifidobacterium and the index of inflammation ($r = -0,42$); bifidobacteria and lactobacilli with the indices of non-specific reactivity, the indices of inflammation activity ($r =$ from $+0,41$ to $+0,69$); the development and evidence of endogenous intoxication, inflammatory reactions and allergisation – connection of the indices of intoxication severity, non-specific reactivity and allergisation with haemolysing microorganisms ($r =$ from $+0,45$ to $+0,84$); **OM** ($r =$ from $+0,41$ to $+0,56$); Candida fungi ($r =$ from $+0,41$ to $+0,47$).

In the acute period of **S**, irrespective of gender and etiology, the evident syndrome of endogenous intoxication (**SEI**) and changes of non-specific reactivity were confirmed by the higher LII (6,9 times), ISL (2,6 times), HII (9,4 times), IIS (32,6 times), NRR (5,5 times), NLR (2,5 times), ILESR (1,7 times), NI (8,0 times) and lower ILG (2,3 times), Ilymph (2,5 times), ELR (4,0 times), IA (2,8 times) ($p < 0,05$). The role of **SEI** and non-specific reactivity changes in the clinic of **S** is proved by correlation connections between indices of endogenous intoxication and duration of the diarrheal syndrome and fever ($r =$ from $+0,35$ to $+0,89$; $p < 0,01$), between the duration of the pain syndrome and inflammation indices ($r = +0,38$; $r = +0,51$; $p < 0,05-0,001$), between the spasms of the sigmoid colon, presence of mucus and blood in the stool and the index of inflammation ($r = +0,53$; $+0,48$; $+0,28$; $p < 0,05-0,001$). The informative clinical and laboratory parameters in creating the mathematical model of the degree of disease severity and Android-supplement are the amount of patient's defecations for 24 hours, body temperature, the indicators of LII and ISL.

The use of **CP** for the basis treatment of the patients with **S** both with the antibacterial therapy (Group CIII) and without it (Group CII) accelerates the normalization of clinical and laboratory parameters. The symptoms of the patients from Group CIII disappeared 1,2-1,6 times faster, from Group CII 1,1-1,6 times faster than those of the patients from Group CI (treatment without **CP**) and CIV (treatment with other probiotics) ($p < 0,05-0,001$). It is found out at the moment of treatment completion that the patients from Groups CII and CIII, unlike the examined patients of groups CI and CIV, have the normalized number of bifidobacterium, lactobacilli and the general quantity of coli bacilli; haemolysing microorganisms disappear from the patients of Group CIII; the patients from Groups CII and CIII have fewer **OM** and Candida fungi ($p < 0,05$).

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГКІ	– гострі кишкові інфекції.
ГПІ	– гематологічний показник інтоксикації.
ІА	– індекс алергізації.
ІЗЛК	– індекс зсуву лейкоцитів.
ІК	– індекс Кребса.
ІЛГ	– лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс.
ІЛ ШОЕ	– індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ.
Ілімф	– лімфоцитарний індекс.
ІСЕЛ	– індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів.
ІСЛМ	– індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів.
ІСНМ	– індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів.
ІФА	– імуноферментний аналіз.
КП	– комбінований пробіотик (<i>живі ліофілізовані Saccharomyces boulardii</i> $0,325 \times 10^9$; <i>спори Lactobacillus sporogenes (Bacillus coagulans)</i> $0,325 \times 10^9$; <i>живі ліофілізовані Lactobacillus rhamnosus</i> $0,325 \times 10^9$; <i>живі ліофілізовані Bifidobacterium longum</i> $0,325 \times 10^9$).
ЛП	– лейкоцитарний індекс інтоксикації.
ПІ	– показник інтоксикації.
ПР	– індекс імунореактивності.
РА	– реакція аглютинації.
РВН	– реактивна відповідь нейтрофілів.
С	– сальмонельоз.
СЕІ	– синдром ендогенної інтоксикації.
СОІКЛ	– Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й. Красовицького.
УПМ	– умовно-патогенні мікроорганізми.
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт.
ЯІ	– ядерний індекс.

Підписано до друку 08.02.18

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 1,0. Тираж 100 пр. Зам. № 190

Видавець і виготовлювач

Сумський державний університет,

вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.