Актуальна® Інфектологія

Actual Infectology

Aktual'naâ Infektologiâ

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у листопаді 2013 року

Періодичність виходу: 6 разів на рік

Том 9, № 5–6, 2021

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI

mif-ua.com

ZASLAVSKY® Publishing house

journals.uran.ua

Актуальна® Інфектологія

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Том 9, № 5–6, 2021

ISSN 2312-413X (print)
ISSN 2312-4148 (online)
Передплатний індекс: 86149

ZASLAVSKY® Publishing house

Видавець Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Електронні адреси для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

Із питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 20544—10344ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 08.02.2014 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 12,09
Тираж 10 000 прим. Зам. 2021-ai-41-42.

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Тел./факс: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua
(Тема: До редакції журналу «Актуальна інфектологія»)
www.mif-ua.com
http://ai.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Крамарьов Сергій Олександрович

Заступники головного редактора

Волосовець О.П. (Київ)
Надрага О.Б. (Львів)
Шостакович-Корецька Л.Р. (Дніпро)

Редакційна рада

Зінчук О.М. (Львів)
Козько В.М. (Харків)
Маврутенков В.В. (Дніпро)
Мороз Л.В. (Вінниця)
Пипа Л.В. (Вінниця)
Романова О.М. (Мінськ, Білорусь)
Трихліб В.І. (Київ)
Циркунов В.М. (Гродно, Білорусь)
Чернишова Л.І. (Київ)

Редакційна колегія

Бекіш В.Я. (Вітебськ, Білорусь)
Березенко В.С. (Київ)
Бодня Е.І. (Харків)
Виговська О.В. (Київ)
Голубовська О.А. (Київ)
Дикий Б.М. (Івано-Франківськ)
Дуда О.К. (Київ)
Євтушенко В.В. (Київ)
Камінська Т.М. (Київ)
Колоскова О.К. (Чернівці)
Малий В.П. (Харків)
Марушко Ю.В. (Київ)
Матейко Г.Б. (Івано-Франківськ)
Незгода І.І. (Вінниця)
Рябоконь О.В. (Запоріжжя)
Харченко Ю.П. (Одеса)
Ходак Л.А. (Харків)

Відповідальний секретар

Заславська Ганна Олександрівна
+38 (095) 893-74-15
E-mail: mo4alova@list.ru

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Мочалова Г.О., 2021
© Заславський О.Ю., 2021

Актуальна® Інфектологія

Aktual'naâ Infektologiâ

Actual Infectology

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 9, № 5–6, 2021

ISSN 2312-413X (print)
ISSN 2312-4148 (online)
Subscription index: 86149 (in Ukraine)

ZASLAVSKY® Publishing house

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor Kuprinenko N.V.

Correspondence e-mails:

Subscription department:
info@mif-ua.com,
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department:
reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

In Ukrainian and English

Registration certificate КВ № 20544—10344ПР. Issued by State Registration Service of Ukraine 08/02/2014

Folio 60×84/8. Printer's sheet 12,09
Circulation 10 000. Order 2021-ai-41-42.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
Tel./fax: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua
(Subject: Actual Infectology Journal)
www.mif-ua.com
http://ai.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.
Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Kramarov Sergiy

Deputy Chief Editors
O.P. Volosovets (Kyiv)
O.B. Nadraha (Lviv)
L.R. Shostakovich-Koretskaya (Dnipro)

Editorial Council
O.M. Zinchuk (Lviv)
V.M. Kozko (Kharkiv)
V.V. Mavrutenkov (Dnipro)
L.V. Moroz (Vinnytsia)
L.V. Pypa (Vinnytsia)
O.M. Romanova (Minsk, Belarus)
V.I. Trykhlib (Kyiv)
V.M. Tsyrkunov (Grodno, Belarus)
L.I. Chernyshova (Kyiv)

Editorial Board
V.Ya. Bekish (Vitebsk, Belarus)
V.S. Berezenko (Kyiv)
E.I. Bodnia (Kharkiv)
O.V. Vyhovska (Kyiv)
O.A. Holubovska (Kyiv)
B.M. Dykyi (Ivano-Frankivsk)
O.K. Duda (Kyiv)
V.V. Yevtushenko (Kyiv)
T.M. Kaminska (Kyiv)
O.K. Koloskova (Chernivtsi)
V.P. Malyi (Kharkiv)
Yu.V. Marushko (Kyiv)
H.B. Mateiko (Ivano-Frankivsk)
I.I. Nezgoda (Vinnytsia)
O.V. Riabokon (Zaporizhzhia)
Yu.P. Kharchenko (Odesa)
L.A. Khodak (Kharkiv)

Executive Editor
Zaslavska Hanna
+38 (095) 893-74-15
E-mail: mo4alova@list.ru

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Mochalova H.O., 2021
© Zaslavsky O.Yu., 2021

Зміст

Оригінальні дослідження

Марков І.С., Марков А.І.
Клінічний образ дитини, що часто хворіє (новий погляд на походження, діагностику та лікування). Повідомлення 2. Діагноз та лікування 6

Будаєва І.В., Ревенко Г.О., Маврутенков В.В., Штепа О.П., Резвих В.Г., Кузьменко О.В., Бєлова І.П.
Визначення показників ризику виникнення дифтерії на підставі дослідження антидифтерійного імунітету у населення Дніпропетровщини 21

Гридіна Т.Л., Гончаров В.О., Котлик Л.С., Скопенко А.В., Грузевський О.А., Радкевич К.В.
Результати виділення та генотипування вірусів кору, які циркулювали у 2012–2017 роках в Одеській області 27

Трихліб В.І., Бєляєва К.П., Цюрак Н.Р., Палатна Л.О.
Особливості показників загального аналізу крові у хворих із негоспітальною пневмонією під час пандемії COVID-19 33

Contents

Original Researches

I.S. Markov, A.I. Markov
Clinical picture in a child who often gets sick (a new look at the origin, diagnosis and treatment). Report 2. Diagnosis and treatment 6

I.V. Budaieva, H.O. Revenko, V.V. Mavrutenkov, O.P. Shtepa, V.H. Rezvykh, O.V. Kuzmenko, I.P. Belova
Determination of diphtheria risk indicators based on the study of antidiphtheria immunity in the population of Dnipropetrovsk region 21

T.L. Hrydina, V.O. Honcharov, L.S. Kotlik, O.V. Skopenko, O.A. Hruzevsky, K.V. Radkevich
Results of isolation and genotyping of measles viruses that circulated in 2012–2017 in the Odesa region 27

V.I. Trykhlib, K.P. Bieliaieva, N.R. Tsyurak, L.O. Palatna
Peculiarities of complete blood count indicators in patients with community-acquired pneumonia during the COVID-19 pandemic 33

Марков І.С., Марков А.І.
Затяжний субфебрилітет, фебрильні лихоманки та фебрильні атаки неясного генезу: новий підхід до діагностики та лікування. Частина 2. Діагностика та лікування ... 42

Бичкова С.А., Степаненко Р.Л., Бичков О.А.
Роль герпетичної інфекції в прогресуванні коморбідної соматичної патології 53

Трихліб В.І., Лисенко Т.І., Єрошенко А.О., Мартинчик О.С.
Динаміка лабораторних показників на фоні застосування схем антибактеріальної терапії, до складу яких входили фторхінолони, при лікуванні тяжкохворих на COVID-19 залежно від їх віку і доз гормональних препаратів 57

I.S. Markov, A.I. Markov
Prolonged subfebrile condition, pyretic fever and febrile attacks of unknown genesis: new approach to diagnosis and treatment. Part 2. Diagnostics and treatment 42

S.A. Bychkova, R.L. Stepanenko, O.A. Bychkov
The role of Herpesviridae infection in the progression of comorbid somatic pathology 53

V.I. Trykhlib, T.I. Lysenko, E.O. Yeroshenko, A.S. Martynchik
Dynamics of laboratory indicators against the background of antibacterial therapy regimens that included fluoroquinolones in the treatment of critically ill COVID-19 patients depending on their age and doses of hormonal drugs 57

Матеріали конференції

Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики»
25–26 листопада 2021 року 74

Proceedings of the Conference

Abstracts of scientific and practical conference with international participation "Current infectious diseases. Modern aspects of clinic, diagnostics, treatment and prevention"
November 25–26, 2021 74

Актуальна® Інфектологія

УДК 616.92/.93

DOI: https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.5-6.2021.246691

Марков І.С.[1, 2], Марков А.І.[1–3]

[1] Клініка «Вітацелл», м. Київ, Україна

[2] Клініка Маркова, м. Київ, Україна

[3] Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Клінічний образ дитини, що часто хворіє (новий погляд на походження, діагностику та лікування)

Повідомлення 2. Діагноз та лікування

Резюме. ***Мета:*** *визначення клінічного образу дітей, що часто хворіють (ДЧХ), з урахуванням існуючих відомих даних медичної літератури та спостережень авторів, накопичених за останні 25 років клінічної практики.* ***Матеріали та методи.*** *Дизайн дослідження був клініко-діагностичним і включав пошук способів діагностики та лікування таких патологічних станів, які становили сучасний клінічний образ дітей, що часто хворіють. Дослідження мали проспективно-ретроспективний характер, були лонгітудинальними, з тривалим періодичним спостереженням за певною частиною одних і тих же пацієнтів упродовж 1–10 років після встановлення у них діагнозу «дитина, що часто хворіє» та проведення відповідного лікування. Щодо ефективності отриманих результатів, то дослідження мали прямий характер, тому що беззаперечно сприяли одужанню дитини з поліпшенням/нормалізацією її загального стану та якості життя. Дослідження були багатоцентровими, проведені в амбулаторних умовах на базі двох спеціалізованих у галузі хронічних інфекційних захворювань клінік із повним обсягом лабораторних досліджень та кафедри дитячих інфекційних хвороб медичного університету. Учасниками дослідження були діти від грудного віку до 14 років, батьки яких упродовж 2009–2020 років зверталися за консультацією зі скаргами на часті захворювання своїх дітей.* ***Результати.*** *Під наглядом авторів у 2010–2020 роках перебували 3547 дітей, що часто хворіли (6–12 епізодів на рік та нерідко навіть більше — 1–2 захворювання на місяць), а період кожного епізоду їхньої недуги тривав понад 5–7 діб. Дітей віком до 3 років було 862/3547 (24,3 %), від 3 до 7 років — 1295/3547 (36,5 %), від 7 до 14 років — 1390/3547 (39,2 %). З урахуванням клінічно домінуючих симптомів, які часто спліталися між собою в одну цілісну картину цих частих захворювань, дітей розподілили на дві великі групи спостережень. До I групи, яку умовно називали «Клінічний образ ДЧХ із гнійно-запальними захворюваннями», увійшли 1595/3547 (45 %) дітей. Інших 1952/3547 (55 %) дітей було включено до II групи з умовною назвою «Клінічний образ ДЧХ із домінуючими токсичними проявами». Також до II групи дітей, що часто хворіють, увійшли діти з підвищеною температурою, не пов'язаною з гострими гнійно-запальними станами чи їх рецидивами. У цій групі під наглядом перебували 1952/3547 (55 %) дітей від грудного віку до 14 років із порушеннями температурного режиму, зокрема із затяжним субфебрилітетом — 1206/1952 (61,8 %), фебрильними атаками — 721/1952 (36,9 %) та 25/1952 (1,3 %) дітей переважно шкільного віку з фебрильною лихоманкою на рівні 38–40 °С і вище упродовж від декількох місяців до 4 років та іншими симптомами синдрому хронічної бактеріальної інтоксикації. Усі діти були обстежені бактеріологічно (бакпосіви з носа, глотки, рота тощо, а також із теплої сечі тричі, три дні поспіль), токсикологічно з використанням діагностичної системи «Токсикон»; проведено загальноклінічні обстеження, імуноферментний аналіз та полімеразну ланцюгову реакцію, визначення імунологічного статусу, за показаннями — інструментальне обстеження. Встановлено, що в усіх ДЧХ були наявні два вогнища хронічної бактеріальної інфекції: у носоглотці, що у 3467/3547, або*

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologiâ»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: А.І. Марков, кафедра дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: a.markov29@gmail.com

For correspondence: A. Markov, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: a.markov29@gmail.com

97,7 % дітей було пов'язано з Staphylococcus aureus, та у нирках (нефродисбактеріоз), у якому домінували ентерококи та кишкова паличка, що становили майже 2/3 (у 3312/5313, або 63 %) від усіх ізольованих штамів уринокультур та були виділені з сечі загалом у 3312/3547 (93,4 %) дітей. На підставі токсикологічного дослідження крові у переважної більшості дітей (77/96, або 80,2 %) була виявлена токсемія тяжкого ступеня, у 16/96 (16,7 %) — середньої тяжкості та у 3/96 (3,1 %) — легкого ступеня. Форма інтоксикації була здебільшого компенсованою у 87/96 (90,6 %) хворих, ще у 9/96 (9,4 %) — у стадії генералізації. При визначенні імунного статусу, який дослідили у 2160/3547 (60,1 %) ДЧХ від грудного віку до 14 років обох груп спостереження, встановлено, що показники клітинного та гуморального імунітету зазвичай були або в межах норми, або навіть частіше перевищували норму. Тільки у 67/2160 (3,1 %) дітей було виявлено незначну клітинну імунну недостатність, а у 7/2160 (0,3 %) дітей — селективну гіпогаммаглобулінемію IgA. Лікування всіх 3547 ДЧХ обох груп спостереження проводили з використанням бактеріальних автовакцин, виготовлених з ізольованих при бактеріологічному обстеженні штамів. Дітей, що пройшли лікування, наслідки якого можна вважати встановленими і не пов'язаними з супутнім прийомом антибактеріальних препаратів, було 3159/3547, або 89,1 %. Загалом 3093/3159, або 97,9 % дітей, що часто хворіли, повністю одужали упродовж 6–24 місяців від початку лікування бактеріальними автовакцинами без використання антибіотиків. ***Висновки.*** *Клінічний образ дитини, що часто хворіє, наразі є збірним і складається з симптомів рекурентних респіраторних захворювань або повторних гострих респіраторних вірусних інфекцій, рецидивуючих гнійно-запальних захворювань носа, глотки, рота, вух, очей та бронхолегеневої системи, а також клінічних проявів синдрому хронічної бактеріальної інтоксикації, що розвинувся на тлі нефродисбактеріозу. Етіологічний і патогенетичний діагноз підтверджують результати бактеріологічного та токсикологічного обстеження. Стандартне лікування ДЧХ із використанням антибіотиків не є ефективним. Позитивний клінічний ефект вдається досягти у 97,9 % дітей з повним одужанням після використання бактеріальних автовакцин, виготовлених з ізольованих при бактеріологічному обстеженні штамів.*

Ключові слова: *діти, що часто хворіють; рецидивуючі гнійно-запальні захворювання; затяжний субфебрилітет; фебрильна атака; лихоманка неясного генезу; нефродисбактеріоз; синдром хронічної бактеріальної інтоксикації; бактеріальні автовакцини*

Діагноз

Ми вже згадували, що батьки дітей, що часто хворіють (ДЧХ), зазвичай звертаються на консультацію, маючи на руках стоси, повні папки різноманітних аналізів, результатів лабораторної та інструментальної діагностики, виписок із стаціонарних історій хвороб, висновків поважних консультантів та різноманітних схем лікування. Єдине, чого зазвичай бракує у цих папках, то це результатів бактеріологічного обстеження сечі, й дуже в обмеженій кількості — результати бактеріологічного обстеження мазків із носа та горла. А якщо вони і є, то рекомендації консультантів та лікуючих докторів з приводу виявлення в носоглотці золотистого стафілококу (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*) майже навпіл розмежовуються за двома крайніми принципами: 1) або «він є в усіх», або «його обмаль» і тому лікувати не потрібно; та 2) обов'язково «треба пролікувати антибіотиком» і домогтися його «повного знищення». Істина же, як відомо, завжди лежить посередині. Тому з цього і почнемо.

Проаналізуємо результати бактеріологічного обстеження 3547 дітей, що часто хворіють, у двох групах спостереження: із домінуючими гнійно-запальними захворюваннями носоглотки та дихальних шляхів (I група) та з домінуючими токсичними проявами (II група) у вигляді загальнодомінуючого порушення температурного режиму: із затяжними субфебрилітетами, фебрильними атаками та фебрильними лихоманками. У табл. 1 наведені результати бактеріологічного обстеження теплої сечі у 1595/3547 (45 %) дітей I групи спостережень, яку умовно називали «Клінічний образ ДЧХ із гнійно-запальними захворюваннями», та 1952/3547 (55 %) дітей II групи з умовною назвою «Клінічний образ ДЧХ із домінуючими токсичними проявами».

Внаслідок бактеріологічного обстеження теплої сечі 3547 дітей, що часто хворіють, в обох групах спостереження (1933/3547, або 54,5 % випадків) було виділено по 1 культурі бактерій — тобто 1933 штами, бо штами одного виду тієї самої бактерії, виділені при бакпосівах теплої сечі три дні поспіль у одного хворого двічі чи тричі, вважали, щоб не заплутатися, за один штам. Ще у 1462/3547 (41,2 %) дітей було виділено одночасно по 2 культури різних бактерій, тобто ще 2924 штами, а по 3 культури з однієї порції сечі виділяли рідко — всього у 152/3547 (4,3 %) випадках (456 штамів). Більше 3 штамів з одного бакпосіву майже не виділяли. Таким чином, узагалі було виділено 5313 штамів різних бактерій, що розглядали як бактеріологічне підтвердження наявності у цих пацієнтів або зазвичай нефродисбактеріозу, або встановлення етіологічного збудника хронічного пієлонефриту. Треба зауважити, що синдром хронічної бактеріальної інтоксикації (СХБІ), так само, як і вогнище хронічної бактеріальної інфекції у нирках, — це завжди поліетіологічне захворювання, і при бактеріологічному обстеженні переважно виділяють домінуючий наразі збудник. Неодноразово виникали ситуації, коли в одного хворого упродовж обмеженого періоду часу (6–12 місяців) при обстеженні послідовно виділяли 4–5 і навіть більше різних бактерій, що могло необґрунтовано здаватися лабораторною похибкою.

Згідно з табл. 1, частота виділення домінуючих уринокультур не мала суттєвих і принципових відмінностей у I та II групах спостереження. Тобто і у дітей із переважно хронічними, часто рецидивуючими гнійно-запальними захворюваннями носоротоглотки та ВДШ так само, як і у дітей із порушеннями температурного режиму та іншими проявами СХБІ завжди виявляли вогнище хронічної бактеріальної інфекції у нирках. Головним чинником виникнення нефродисбактеріозу у ДЧХ обох груп спостереження виявилися ентерококи, рівень виділення яких із сечі порівняно з іншими бактеріями значно переважав і становив 60,8 %, або 2158/3547 штамів. Найчастіше ізолювали *Enterococcus faecalis* — 1817/3547 (51,2 %) штамів від дітей у обох групах спостереження та 1817/2158 (84,2 %) серед усіх виділених ентерококів, значно рідше — *Enterococcus faecium* (226/3547, або 6,4 %, та 226/2158, або 10,5 %, відповідно) та *Enterococcus durans* — 115 штамів (3,2 та 5,3 % відповідно). Другою за ентерококами за частотою виявляли кишкову паличку *(Escherichia coli),* яка була виділена від 32,5 % дітей (1154/3547). Отже, саме ці дві бактерії — ентерококи та кишкова паличка — були головними домінуючими етіологічними чинниками виникнення нефродисбактеріозу/СХБІ у ДЧХ обох груп, становили майже 2/3 (3312/5313, або 63 %) від усіх ізольованих штамів уринокультур і були виділені загалом у 3312/3547 (93,4 %) дітей.

До домінуючих штамів бактерій, виділених із сечі у ДЧХ, можна було також віднести клебсієли, які були виділені у 538/3547 (13,56 %) хворих, при цьому значно частіше ізолювали *Klebsiella pneumonia* (493/3547, або 12,3 %) порівняно з *Klebsiella oxytoca* (45/3547, або 1,26 %). Майже у 3 рази рідше виділяли протеї — у 162/3547 (4,55 %) випадках (зазвичай — *Proteus mirabilis* та *Proteus vulgaris*, лише в поодиноких випадках — *Proteus peneri*). Ще рідше виділяли морганели (*Morganella morganii*) — у 125/3547, або 3,55 % хворих та ентеробактери — у 96/3547, або 2,7 % хворих (майже порівну — *Enterobacter aerogenes* і *Enterobacter cloacae*). Відповідно до табл. 1, іншу незначну групу виділених уринокультур становили такі ентеробактерії, як ацинетобактери, виділені у 106/3547, або майже 3 % дітей (переважно *Acinetobacter lvoffii*), та цитробактери — у 41/3547, або 1,15 % дітей (у 3 рази частіше — *Citrobacter freundii*). До рідкісних ізолятів уринокультур можна було віднести *Alcaligenes faecalis* (16/3547, або 0,45 %), а також гафнії, серації й деякі зовсім поодинокі (17/3547, або 0,47 %). У 19/3547 (0,53 %) дітей із сечі була виділена синьогнійна паличка

Таблиця 1. Результати бактеріологічного дослідження теплої сечі ДЧХ (n = 3547) різних клінічних образів: із домінуючими гнійно-запальними захворюваннями (I група, n = 1595) та домінуючими токсичними проявами на тлі СХБІ (II група, n = 1952)

Найменування виділених уринокультур	Виділені штами уринокультур бактерій у дітей I групи (n = 1595)	Виділені штами уринокультур бактерій у дітей II групи (n = 1952)	Виділені штами уринокультур бактерій (n = 5313) у ДЧХ обох груп спостереження (n = 3547)
Enterococcus faecalis	767 (48,1 %)	1050 (53,8 %)	1817 (51,2 %)
Enterococcus faecium	84 (5,3 %)	142 (7,3 %)	226 (6,4 %)
Enterococcus durans	39 (2,4 %)	76 (3,9 %)	115 (3,2 %)
Escherichia coli	468 (29,3 %)	686 (35,1 %)	1154 (32,5 %)
Klebsiella pneumonia	119 (7,5 %)	160 (8,2 %)	493 (12,3 %)
Klebsiella oxytoca	17 (1,06 %)	28 (1,43 %)	45 (1,26 %)
Proteus mirabilis	39 (2,44 %)	52 (2,66 %)	91 (2,56 %)
Proteus vulgaris	28 (1,75 %)	37 (1,89 %)	65 (1,83 %)
Proteus peneri	3 (0,18 %)	3 (0,15 %)	6 (0,16 %)
Enterobacter aerogenes	23 (1,44 %)	30 (1,53 %)	53 (1,49 %)
Enterobacter cloacae	19 (1,19 %)	24 (1,22 %)	43 (1,21 %)
Morganella morganii	41 (2,57 %)	84 (4,3 %)	125 (3,55 %)
Acinetobacter lvoffii	24 (1,5 %)	57 (2,92 %)	81 (2,28 %)
Acinetobacter calcoaceticus	3 (0,19 %)	6 (0,3 %)	9 (0,25 %)
Acinetobacter baumannii	5 (0,31 %)	11 (0,56 %)	16 (0,45 %)
Citrobacter freundii	9 (0,56 %)	21 (1,07 %)	30 (0,84 %)
Citrobacter diversus	3 (0,18 %)	8 (0,40 %)	11 (0,31 %)
Alcaligenes faecalis	6 (0,37 %)	10 (0,51 %)	16 (0,45 %)
Інші ентеробактерії (*Hafnia, Serratia* тощо)	8 (0,50 %)	9 (0,46 %)	17 (0,47 %)
Staphylococcus aureus	234 (14,7 %)	415 (21,3 %)	649 (18,3 %)
Staphylococcus haemolyticus	67 (4,2 %)	133 (6,8 %)	200 (5,63 %)
Streptococcus pyogenes	14 (0,87 %)	18 (0,92 %)	32 (0,90 %)
Pseudomonas aeruginosa	5 (0,31 %)	14 (0,71 %)	19 (0,53 %)

(*Pseudomonas aeruginosa*) як етіологічно внутрішньолікарняна інфекція після хірургічного втручання та/або багаторазових інвазійних отоларингологічних, урологічних і інших оглядів, процедур, маніпуляцій. Треба зауважити, що рідкісні ізоляти бактерії майже у 2 рази частіше виділяли з сечі у ДЧХ II групи з домінуючими токсичними проявами.

Наступну велику групу виділених із сечі бактерій у ДЧХ обох клінічних образів, що знаходилися під спостереженням, становили стафілококи: сумарно 849/5313 (16 %) штамів, ізольованих від 23,9 % (849/3547) хворих дітей. При цьому *S. aureus* виділяли у 3,2 раза частіше, ніж *S. haemolyticus*: 649 штамів від 3547 хворих (18,3 %) та 200/3547 (5,63 %) відповідно. Також *S. aureus* у 1,8 раза частіше виділяли у дітей II групи з домінуючими клінічними проявами СХБІ порівняно з дітьми I групи: 415/1952 (21,3 %) і 234/1595 (14,7 %) відповідно. Значно рідше порівняно із стафілококами виділяли з сечі стрептококи, а саме *Streptococcus pyogenes*: 14/1595 штамів (0,87 %) у дітей I групи та 18/1952 (0,92 %) у дітей II групи. І хоча стафілококи загалом за частотою виявлення уринокультур поступилися лише ентерококам та кишковій паличці, слід зауважити, що територія слизових оболонок сечостатевих органів та нирок, зокрема, для стафілококів не є звичною. З урахуванням переважно повітряно-крапельного шляху їх передачі перше і головне вогнище цих бактерій спочатку формується у носоглотці, мигдаликах та придаткових пазухах носа, і звідтіля вони різними шляхами потрапляють у сечостатеві органи, де певний час можуть навіть домінувати в етіологічній структурі вогнища хронічної бактеріальної інфекції у нирках (нефродисбактеріоз) із розвитком СХБІ у ДЧХ. Тому буде цікаво проаналізувати частоту виявлення стафілококів у носоглотці в ДЧХ обох груп спостереження. Але спочатку невелика ремарка.

У зв'язку з майже тотальним виділенням бактерій із сечі ДЧХ з різними діагнозами були обстежені дві контрольні групи здорових дітей та дорослих. Бактеріологічне дослідження сечі (тричі, 3 дні поспіль) провели у 205 клінічно здорових малюків грудного віку (від 3 до 12 місяців), що становили контрольну групу 1, яких принесли у клініку на планове профілактичне щеплення, та 70 здорових дорослих (жінок — 30, або 42,9 %, чоловіків — 40, або 57,1 %) віком від 20 до 65 років (контрольна група 2). Діти грудного віку для бактеріологічного обстеження були вибрані не випадково. Вже понад 20 років клініка проводить планові профілактичні щеплення дітей лише після їх ретельного лабораторного обстеження, що включає обов'язкове проведення бактеріологічного аналізу сечі. Таке почали робити після бактеріологічного дослідження сечі 115 клінічно здорових малюків, частіше грудного віку, які на попередніх етапах звернення за медичною допомогою в інші клініки мали високу температурну реакцію після планового щеплення та введення полівалентної вакцини проти 6 інфекцій відомого європейського виробника, яку найчастіше використовують в Україні. В 112/115 (97,4 %) випадках із сечі були виділені різні бактерії, що свідчило про те, що підвищення температури відбулося на тлі нефродисбактеріозу та мало типові ознаки фебрильної атаки [11], спровокованої бактеріальними токсинами загальнотоксичної дії після введення вакцини.

У нашому дослідженні серед дітей контрольної групи 1 нефродисбактеріоз був виявлений у 110/205 випадках (53,7 %), що розглядали як своєрідну «плату за підгузки», та серед дорослих контрольної групи 2 — у 5/70 (7,1 %) випадках, що було істотно менше порівняно з результатами бактеріологічного дослідження сечі у дітей, що часто хворіють, із різними діагнозами.

Окремо зазначимо, що розвиток СХБІ та його клінічних проявів у ДЧХ не залежав від наявності запального процесу в нирках. Так, серед 3547 ДЧХ обох груп спостереження із встановленим діагнозом нефродисбактеріозу клінічні згадки та лабораторне і/або УЗД підтвердження пієлонефриту мали на момент звернення у клініку тільки 290/3547 (8,2 %) пацієнтів. Ще у 656/3547 (18,5 %) дітей, незважаючи на відсутність у них будь-яких даних з анамнезу та клінічних проявів хронічного пієлонефриту, в загальних аналізах сечі були вперше встановлені мікроскопічні ознаки латентного формування хронічного уповільненого запального процесу в нирках із різним рівнем підвищення білка, лейкоцитів, появою циліндрів та бактерій, рідше — еритроцитів. Тобто у 2601/3547 (73,3 %) дітей на момент встановлення діагнозу СХБІ був нефродисбактеріоз у «чистому» вигляді без усяких ознак запального процесу в нирках.

При бактеріологічному обстеженні мазків з носа і глотки, з рота та бляшок стоматиту, із слизу з носа та харкотиння в дітей обох груп домінуюча частота виявлення *S. aureus* суттєво не відрізнялась: у дітей групи 1 він сумарно був виявлений з мазків різних локалізацій при першому обстеженні до початку лікування в клініці у 1197/1595 (75,0 %) випадків, у другій — у 1374/1952 (70,4 %). Відзначимо, що частота виявлення золотистого стафілококу у ДЧХ обох груп залишалася стабільною протягом року та суттєво не змінювалася залежно від частоти ГРЗ у весняно-літній чи осінньо-зимовий період. Після першого курсу лікування при проведенні контрольного бактеріологічного обстеження він був додатково виділений від дітей із негативними результатами першого обстеження ще у 371/1595 (23,3 %) та 525/1952 (26,9 %) випадках відповідно. Тобто у 98,3 % (1568/1595) дітей групи 1 та у 97,3 % (1899/1952) групи 2 *S. aureus* (загалом у 3467/3547, або 97,7 % ДЧХ, що знаходились під наглядом) займав домінуючу позицію у цьому носоротоглотковому мікробіомі. При цьому, якщо у дітей I групи домінували клінічні прояви гнійно-запальних процесів у носоглотці, які викликає стафілокок, то у дітей II групи з переважно токсичними проявами такі запалення виникали значно рідше й мали другорядне клінічне значення. Інколи безсимптомна персистенція стафілококів, яка могла продовжуватися кілька місяців після клінічного одужання дитини, навіть не потребувала відповідного лікування. І це, мабуть, саме та відповідь, що лежить посередині: чи треба лікувати всіх носіїв стафілокока, чи не треба лікувати нікого, бо він у всіх є. Треба лікувати тих хворих, у яких стафілокок проявляє свої патогенні властивості та викликає рецидивуючі гнійно-запальні

захворювання будь-якої локалізації. Коли ж він знаходиться у клінічно безсимптомному стані коменсала, то дійсно може не потребувати лікування. Цю сентенцію підтверджують результати бактеріологічного обстеження пацієнтів контрольних груп. У клінічно здорових дітей контрольної групи 1 золотистий стафілокок був виділений з носоглотки у 131/205 (63,9 %) дитини, серед здорових дорослих контрольної групи 2 — у 22/70 (31,4 %) і серед дітей перших 3 тижнів життя (контрольна група 3) — у 23/27 (85,2 %) випадків. Такі результати бактеріологічного обстеження носоглотки новонароджених збігаються з раніше опублікованими даними [13] про те, що спочатку в більшості новонароджених переважає саме *Staphylococcus aureus*, а вже потім відбувається диференціація бактеріальної флори їх мікробіоти з переважанням *Corynebacterium pseudodiphteriticum/propinquum, Dolosigranulum pigrum, Moraxella catarrhalis/nonliquefaciens, Streptococcus pneumoniae* або *Haemophilus influenzae*.

Додатково/одночасно із стафілококами (включно зі значно рідшою ідентифікацією, окрім *S. aureus,* ще *S. haemolyticus*) також виділяли стрептококи: переважно *Streptococcus pyogenes* — у 435/1595 (27,3 %) дітей першої групи та у 420/1952 (21,5 %) — другої та рідше *Streptococcus pneumonia* — у 245/1595 (15,4 %) та у 267/1952 (13,7 %) відповідно. У невеликій кількості в дітей обох груп — у 230/1595 (14,4 %) першої та у 193/1952 (9,9 %) другої — одночасно (рідше окремо) із стафілококами та стрептококами виділяли такі патогенні, умовно-патогенні та сапрофітні бактерії, як ентерококи (головним чином *Enterococcus faecalis*), *Escherichia coli*, клебсієли (зазвичай *Klebsiella pneumoniae*), протеї (переважно *Proteus mirabilis* та *Proteus vulgaris*), ентеробактери, в поодиноких випадках — ацинетобактери, цитробактери й *Alcaligenes faecalis*, синьогнійну паличку (*Pseudomonas aeruginosa*), а також коринебактерії, нейсерії, дифтероїди та деякі інші сапрофітні бактерії. Наші дані відносно частки різних бактерій у формуванні назофарингеального мікробіому в дітей з домінуючими гнійно-запальними захворюваннями носоглотки та/або токсичними проявами СХБІ суттєво відрізняються від результатів вивчення мікробної колонізації носоротоглотки у дітей, що часто хворіють на звичайні ГРЗ та RRD (рекурентні респіраторні захворювання). За раніше отриманими даними, у дітей цієї групи віком від 6 місяців до 5 років рівень назофарингеального носійства *Str. pneumoniae* становив 50,4 % [1].

Токсикологічне дослідження крові методом комплексної токсикометрії з використанням діагностичної системи «Токсикон» було проведено в 96 дітей віком від 3 до 14 років, що часто хворіли, II групи спостережень за методом випадкової вибірки з відповідною статистичною обробкою результатів. При проведенні токсикологічного обстеження крові було встановлено, що у всіх 96 ДЧХ із домінуючими токсичними проявами СХБІ, зокрема з порушеннями температурного режиму, загалом усі без винятку показники цитолітичної активності токсичних протеомів, що були перевірені, суттєво перевищували норму [10]. Різниця була статистично високозначимою для всіх перевірених протеомів ($p < 0,001$). При цьому цитолітична активність деяких токсичних протеомів, а саме токсичних протеомів плазми крові, глобулін-асоційованих токсичних протеомів, альбумін-асоційованих токсичних протеомів з частинками розміром 10–200 нм та вільноциркулюючих токсичних протеомів з частинками розміром < 10 нм у дітей ($n = 96$) була статистично вірогідно вищою ($p < 0,05$), ніж у дорослих ($n = 722$). Автоімунна активність деяких протеомів у дітей із СХБІ також була статистично вірогідно вищою ($p < 0,05$). Це стосувалося таких п'ятьох протеомів, як глобулін-асоційовані токсичні протеоми, вільноциркулюючі токсичні протеоми, глобулін-асоційовані токсичні протеоми з частинками розміром 10–200 нм, альбумін-асоційовані токсичні протеоми з частинками розміром 10–200 нм та вільноциркулюючі токсичні протеоми з частинками розміром 10–200 нм.

У переважної більшості хворих (77/96, або 80,2 %) була виявлена токсемія тяжкого ступеня, у 16/96 (16,7 %) — середньої тяжкості й тільки у 3/96 (3,1 %) — легкого ступеня. Форма інтоксикації була здебільшого компенсованою — у 87/96 (90,6 %) хворих, ще у 9/96 (9,4 %) — у стадії генералізації; декомпенсованих форм інтоксикації у дітей не було виявлено. Токсиноносуча фракція найбільш активних токсичних протеомів у кров'яному руслі в дітей була переважно представлена вільноциркулюючими (32/96, або 33,3 %) та глобулін-асоційованими (30/96, або 31,25 %) протеомами. Серед токсичних протеомів переважали молекули з розміром частинок > 200 нм, які були виявлені у 72/96 (75,0 %) дітей, та розміром 10–200 нм — у 22/96 (22,9 %); ще у 2/96 випадках (2,1 %) розміри протеомів становили < 10 нм. Майже у половині випадків (47/96, або 48,9 %) був встановлений міцний зв'язок протеомів із несучою фракцією, в інших випадках зв'язок був нетривкий (14/96, або 14,6 %) чи взагалі відсутній (35/96, або 36,5 %), що могло пояснювати швидку динамічну зміну клінічного стану дитини від вираженого інтоксикаційного синдрому до майже нормального самопочуття.

Фізіологічна елімінація токсичних протеомів в організмі ДЧХ здійснювалася переважно через макрофагальну систему клітин мезенхімального походження (РЕС) — у 73/96, або 76 % випадків, значно рідше — через печінку (22/96, або 23 %) і лише в окремих випадках (1/96, або 1 %) — через нирки. У переважної більшості ДЧХ із клінічними проявами СХБІ (93/96, або 96,9 %; $p > 0,001$) встановлений гіперергічний тип реактогенності системної відповіді на токсичні протеоми.

Зміни у периферичній крові ДЧХ із домінуючими клінічними проявами СХБІ мали неспецифічний, але досить типовий характер. Найчастіше, майже у 90–95 % випадків, виявляли відносний і абсолютний лімфоцитоз — від помірного до реального підвищення лімфоцитів у 2–2,5 раза від норми (що зазвичай пояснювали батькам дитини перенесеною вірусною інфекцією), та інколи навіть невелику кількість атипових мононуклеарів (до 5 %). Досить типовим частіше було стабільне зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів (у 30–35 % випадків), яке могло триматися роками, незважаючи на неодноразове інтенсивне сучасне лікування анемії. Одним із проявів впливу хронічної інтоксикації на кровотворення було майже стабільне

зниження у 25–30 % випадків рівнів лейкоцитів та у 10–15 % — тромбоцитів, при цьому інколи лейкопенія з нейтропенією та тромбоцитопенія могли бути суттєво вираженими й досягати майже критичних показників. Неодноразове призначення у таких випадках найсучасніших препаратів для покращення лейкопоезу і тромбоцитопоезу здебільшого давало тимчасовий і обмежений результат. Ще одним із проявів впливу хронічної інтоксикації бактеріального походження на загальний аналіз крові було підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) від 20–25 мм/год до 40–50 мм/год, яке могло також тривати роками. При цьому інші показники крові могли залишатися у межах норми. Такий феномен називали *синдромом ізольованого підвищення ШОЕ*, коли додаткові багаточисленні лабораторні та інструментальні обстеження не дають відповіді на запитання: звідки з'явилося та підвищена ШОЕ? У таких випадках загальний аналіз сечі та УЗД нирок патології не виявляють. І тільки бакпосіви сечі з виділенням уринокультур бактерій і подальше лікування відповідними бактеріальними вакцинами давали змогу прояснити цю діагностично невизначену ситуацію та знизити і навіть нормалізувати ШОЕ.

При визначенні імунного статусу, який дослідили у 2160/3547 (60,1 %) ДЧХ від грудного віку до 14 років обох груп спостереження, було встановлено, що клітинний імунітет переважно був або у межах норми, або навіть частіше перевищував норму. Тільки у 67/2160 (3,1 %) випадках було виявлено незначну клітинну імунну недостатність з вибірковим зниженням рівнів Т-лімфоцитів ($CD3^+$, $CD19^-$), Т-хелперів ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^-$), Т-супресорів ($CD3^+$, $CD4^-$, $CD8^+$), натуральних кілерів ($CD3^-$, $CD56^+$), цитотоксичних клітин ($CD3^+$, $CD56^+$) та деяких інших. У 1912/2160 (88,5 %) дітей показники клітинного імунітету навіть перевищували вікову норму. Тільки у 157/2160 (7,3 %) дітей було виявлене підвищення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) переважно завдяки дрібно- та середньомолекулярним комплексам. Рівні загальних імуноглобулінів IgA, IgM та IgG, а також С3- і С4-комплементів майже в усіх хворих залишалися в межах норми. Лише у 7/2160 (0,3 %) випадках було встановлено селективну гіпогаммаглобулінемію IgA, яка у 4/7 (57,1 %) дітей майже минула за декілька років спостереження та лікування бактеріальними автовакцинами.

Клітинну імунну недостатність у ДЧХ обох груп спостереження розцінювали як вторинну і значною мірою пов'язану з ендотоксикозом на тлі нефродисбактеріозу/СХБІ. Через 3–6 місяців після початку лікування бактеріальними вакцинами стан імунної відповіді без додаткового призначення імуностимулюючих препаратів зазвичай поліпшувався або навіть нормалізувався. Тобто розвиток захворювань у дітей обох груп спостереження відбувався не внаслідок поганого імунітету, а, навпаки, майже у кожних 9 із 10 ДЧХ останній був наче мобілізований до бою та перевищував норму. Тому головна теза простих пояснень батькам, що їх дитина часто хворіє тому, що в неї «поганий імунітет», не відповідає дійсності. Аналогічний висновок було зроблено при імунологічному обстеженні дітей молодшого шкільного віку з RRD із 6–12 епізодами захворювання на респіраторні інфекції на рік [1]. У більшості випадків імунологічні показники були в межах вікової норми або підвищеними, на основі чого був зроблений висновок, що респіраторні вірусні інфекції зазвичай не є проявом імунодефіциту й поготів не є причиною імунодефіцитів. Імунодефіцитні стани як причина RRD визначені не більше ніж у 10 % дітей.

Так само можна визначити і результати імунологічного дослідження ДЧХ із постійно рецидивуючими гнійно-запальними захворюваннями носоглотки та ВДШ, а також із домінуючими клінічними проявами СХБІ. В обох випадках із загальним імунітетом у дітей все гаразд, і вони так часто хворіють всупереч гарному та міцному імунітету у його звичному розумінні. Багаторічні спостереження за ДЧХ та результатами їхнього лікування дозволяють зробити таке клінічне припущення. При хронічних бактеріальних інфекціях виникає певна імунологічна толерантність: імунна система «гальмує» і не розпізнає живі бактерії, які викликають різні хронічні захворювання. Або в зв'язку з тим, що ці бактерії — філогенетичні симбіоти, які довічно населяють кишечник людини (ентеробактерії, ентерококи), антигенну структуру яких імунна система перестає диференціювати як «чужу» і не чинить їй опору на загальному та місцевому рівнях. Або в зв'язку з тим, що зараження цими бактеріями (стафілококи, стрептококи, які є природними й одними з найпоширеніших інфекцій людського соціуму) відбувається щодня і багаторазово з перших днів життя дитини, що знижує рівень захисного імунологічного бар'єра та викликає своєрідний імунологічний параліч місцевого імунітету на слизових оболонках і загальної імунної відповіді. При вивченні взаємодії вроджених і адаптивних факторів місцевого імунітету в дітей із RRD порівняно з контролем було виявлено розбалансованість цих зв'язків у дітей із RRD [14], що може сприяти розмноженню бактерій.

Це призводить до тривалої, часто довічної персистенції бактерій у різних органах і системах, що проявляється (в умовах існуючих протоколів лікування з постійним використанням антибіотиків) клінічно невиліковними захворюваннями. Застосування антибіотиків тільки погіршує зниження загального та місцевого імунітету, підсилює стан імунологічної толерантності до цих бактерій і легко переводить хронічні бактеріальні захворювання, що виникають переважно ще в дитячому віці, в довічну проблему. Тому імунітет у дітей, що часто хворіють, не поганий, він «сліпий», тому що не бачить ті бактерії, які довічно живуть в організмі людини. І його не можна змінити або покращити, призначаючи імуностимулюючі та імуномодулюючі препарати: вони безсилі покращите те, що взагалі не потребує ніякого покращення. Аналогічного погляду про необґрунтоване призначення препаратів для стимуляції імунітету дітям із RRD дотримуються і деякі інші автори [1]. На їх думку, медикаментозна неспецифічна стимуляція може лише зашкодити дітям, у яких триває дозрівання системного імунітету. Неспецифічні імуномодулятори можуть «розбудити» ті ланки імунітету, які у дитини мають бути в «сплячому» стані, що становить загрозу хронізації інфекції, виникнення автоімунних та онкологічних захворювань.

Додатково у 890/1595 (55,8 %) дітей I групи та 732/1952 (37,5 %) II групи визначали рівень секреторного IgA в слині. Секреторний IgA, окрім слини, знаходиться також у сльозах, поті, молоці, секретах бронхів та шлунково-кишкового тракту й захищає слизові оболонки від інфекційних агентів. Основним фактором розвитку будь-якого захворювання практично завжди є зниження місцевого імунітету, основним показником якого є рівень sIgA, що свідчить про активність секреторних механізмів системи імунітету слизової оболонки. У переважної більшості дітей обох груп спостереження (789/890, або 88,6 % у першій групі та 610/732, або 83,3 % у другій) рівень секреторного IgA в слині значно перевищував нормальні показники, нерідко у 2–3 рази, та залишався підвищеним у процесі лікування і нагляду за дітьми. Незважаючи на таку формальну ознаку підвищення рівня місцевого захисту слизових оболонок завдяки антитілам класу IgA, які повинні зв'язуватися з мікроорганізмами й запобігати їх проникненню з зовнішніх поверхонь у глиб тканин, а також посилювати фагоцитоз антигенів шляхом активації комплементу в альтернативний спосіб, діти продовжували хворіти часто та довго. Певною мірою це підтверджує думку про розбалансованість вроджених і адаптивних факторів місцевого імунітету в дітей із RRD [14], що може сприяти розмноженню бактерій.

Отже, достатньо високий рівень секреторного IgA в слині у ДЧХ не запобігав персистенції бактерій на слизовій оболонці носоротоглотки та не попереджав їх патогенні властивості з рецидивуючими гнійно-запальними захворюваннями. Крім того, достатній і до того ж високий рівень IgA в організмі мав перешкоджати розвитку IgE-залежних алергічних реакцій. Рівень IgE визначали у динаміці в усіх ДЧХ обох груп спостереження. У більше ніж половини дітей I групи (858/1595, або 53,8 %) та майже у половини дітей II групи (950/1952, або 48,7 %) рівень IgE перевищував норму від 1,5–2 до десятків разів. При цьому клінічні ознаки алергічних захворювань носоглотки (алергічний риніт, сінна лихоманка, сезонна алергія, поліноз, алергічні фарингіт, кон'юнктивіт) мали лише 363/858, або 42,3 % дітей I групи та 358/950, або 37,7 % дітей II групи з підвищеними рівнями IgE. Крім того, нерідко діти з постійно персистуючими бактеріальними інфекціями носоглотки та клінічними проявами алергічних захворювань мали нормальні рівні загального IgE. У 121/3547 (3,4 %) дітей з обох груп спостереження ДЧХ рівень загального IgE перевищував 1000 МО/мл, через що багатьом із них був попередньо встановлений діагноз гіпер-IgE-синдрому. Відомо, що гіпер-IgE-синдром (або синдром Джоба) є спадковим поєднанням комбінованого гуморального та клітинного імунодефіциту Т- та В-клітин, який характеризується рецидивуючими тяжкими стафілококовими ураженнями шкіри (фурункули, абсцеси, флегмони та ін.), інфекціями навколоносових пазух і легеневими інфекціями та тяжким суцільним еозинофільним дерматитом із нестерпним свербінням шкіри. Гіпер-IgE-синдром розвивається у ранньому дитячому віці. Діагноз встановлюють на підставі вимірювання рівня IgE в сироватці крові. Стандартні методи лікування зазвичай малоефективні, тому лікування скоріше має паліативний характер. Але лікування гіпер-IgE-синдрому не як спадкової хвороби, а як тяжкої хронічної постійно рецидивуючої поліетіологічної бактеріальної інфекції, викликаної домінуючим *S. aureus*, без використання антибіотиків, але із застосуванням бактеріальних вакцин дозволило майже в усіх випадках досягнути гіпоалергенного ефекту з суттєвим зниженням зашкалених рівнів IgE в сироватці крові та отримати позитивний клінічний результат на межі повного одужання хворобливої дитини. Нижче наводимо приклад 1 такого випадку.

Приклад 1

Дитину Асхаба вперше було оглянуто у клініці 27.08.2012 р., коли батьки привезли його до Києва з Махачкали (Республіка Дагестан). Вік дитини становив 1 рік 6 місяців; раніше встановлений (м. Москва, РФ) діагноз «гіпер-IgE-синдром». Упродовж року (з 6 місяців до звернення у клініку в м. Києві) дитина перебувала під наглядом і неодноразово проходила відповідне протокольне лікування з багаторазовим призначенням різних антибіотиків у спеціалізованому медичному закладі м. Москви. Позитивний клінічний результат практично був відсутній: стан дитини продовжував погіршуватись, стафілококова хвороба з гнійними ускладненнями безперервно прогресувала, а рівень загального IgE за рік зріс із 1470 до 2510 МО/мл. Головною скаргою батьків був постійно рецидивуючий тотальний фурункульоз та/або абсцеси обличчя, голови, тулуба, кінцівок та майже тотальний сверблячий висип на шкірі.

При обстеженні в клініці були виявлені поліетіологічні вогнища хронічної бактеріальної інфекції в носоглотці (з домінуванням *Staphylococcus aureus*) та нирках (із домінуванням ентерококів та клебсієли). Крім того, додатково було встановлено внутрішньоутробне інфікування цитомегаловірусом (CMV), який залишався у стадії активної реплікації вірусу (позитивні ПЛР-тести на ДНК CMV у слині та сечі), що було головним провокуючим фактором імуносупресії для такого агресивного перебігу бактеріальних інфекцій. Жодної вади клітинного та/або гуморального імунітету виявлено не було: 23.08.2012 р. рівень Т-клітин становив 59 %, або 3537,05 • 10^6/л клітин, В-клітин — 6 %, або 359,7 • 10^6/л (у межах норми); IgA — 0,58 г/л, IgM — 1,24 г/л, IgG — 10,2 г/л. Рівень загального IgE на початку лікування у клініці був 2250 МО/мл. За 2 роки (до серпня 2014 р.) було проведено кілька курсів імунізації стафілококовою вакциною, сумарно — 35 ін'єкцій та 4 курси імунізації бактеріальними моно-, дво- та полівалентними вакцинами з авто- та депонованими штамами. З вересня 2014 р. рецидиви фурункульозу припинилися, а до 21.06.2015 р. (дата чергового відвідування клініки) батьки відзначали лише рідкісну появу поверхневої піодермії та фурункулів-еквівалентів (недозріваючих фурункулів). Із 2016 р. епізоди гнійного ураження шкіри взагалі припинилися, хоча ще близько 2 років турбували рецидиви гнійних лакунарних ангін як один із клінічних проявів хронічної стафілококової інфекції (мигдалини не видаляли). За цей час додатково було

проведено імунізацію стафілококовою вакциною з 12 ін'єкцій (сумарно — 47). Останнє відвідування клініки відбулося 12 січня 2018 р.: дитина клінічно здорова, прояви «гіпер-IgE-синдрому» відсутні, рівень розвитку відповідає віку, стан клітинного імунітету навіть вищий за норму, гуморального — в межах норми, рівень загального IgE становив 491 МО/мл. Наступний дзвінок вдячного батька відбувся перед новим 2021 р.: хлопчику майже 10 років, скарг на здоров'я дитини немає: клінічно здоровий, займається спортом, рівень загального IgE у межах вікової норми.

Результати ІФА- та ПЛР-обстеження ДЧХ обох груп спостереження на віруси герпесу (HSV 1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8) однозначно довели відсутність жодного випадку герпетичної етіології виникнення частих та/або повторних захворювань у дітей різного віку. До того ж навіть етіологічний герпетичний мікст при рецидивуючих респіраторних та бактеріальних інфекціях виявився нікчемним, про що свідчили клінічно неефективні неодноразові спроби противірусного лікування цих дітей від HSV, EBV, HHV-6, HHV-7 та HHV-8 на попередніх етапах звернення в інші медичні заклади. При обстеженні 3547 ДЧХ, які перебували під нашим наглядом, не було виявлено жодного випадку віремії, викликаної вірусами герпесу HSV 1/2, EBV, HHV-6, HHV-7 та HHV-8. А при контрольному ПЛР-обстеженні крові дітей, у яких начебто був напередодні виявлений один чи навіть декілька із зазначених вірусів у крові, отримували негативний результат. При цьому попередній позитивний результат зазвичай дітям видавала одна і та сама лабораторія. Найчастіше помилкова лабораторна та клінічна гіпердіагностика стосувалася вірусу Епштейна — Барр (EBV), тому зупинимось детально саме на цьому вірусі.

Хронічне інфікування EBV було виявлено у 197/862 (22,8 %) ДЧХ у обох групах спостереження віком до 3 років; у 638/1295 (49,3 %) — віком від 3 до 7 років та у 1164/1390 (83,7 %) дітей шкільного віку — від 7 до 14 років. На підставі системного ПЛР-моніторингу крові та слини на ДНК EBV, умови якого були викладені значно раніше [12], жодного випадку доказового підтвердження головної чи мікст-етіологічної ролі цього вірусу у виникненні клінічних симптомів у ДЧХ не встановлено. При цьому було виявлено, що серед ДЧХ віком до 3 років із супутнім хронічним інфікуванням EBV вірус у слині був виявлений у 54/197 (27,4 %) дітей; віком від 3 до 7 років — у 163/638 (25,5 %) та віком від 7 до 14 років — у 277/1164 (23,8 %) дітей. У тих дітей, які майже постійно виділяли вірус зі слиною, клінічні прояви хронічної EBV-інфекції були або зовсім відсутніми, або у разі їх начебто наявності вони мали зовсім інше походження і були пов'язані з СХБІ. Тому жодній дитині в обох групах спостереження, незважаючи на наявність підтвердженої реплікації вірусу з його виділенням зі слиною, не призначали противірусного лікування. А у тих випадках, коли воно вже було призначено раніше, скасовували через непотрібність.

Слід наголосити, що при постійному використанні в клініці Маркова кількісних тест-систем ПЛР для визначення ДНК EBV із досить низьким порогом чутливості (на рівні 500 копій ДНК/мл) нерідко у дітей виявляли дуже велику кількість копій ДНК EBV у слині — від 500 тис. до кількох мільйонів, а в деяких випадках — понад 10 млн копій ДНК/мл. Такі зовні жахливі позитивні результати ПЛР-тестів через декілька тижнів лише із плином часу і взагалі без усякого противірусного лікування знижувалися до незначної кількості копій або навіть ставали повністю негативними. Цей стан нешкідливої реплікативної активності EBV із визначенням вірусу в слині та відсутністю у крові розглядали як здорове вірусовиділення зі слиною, що не потребує противірусного лікування. Таке саме здорове виділення вірусів герпесу зі слиною стосувалося і вірусів HHV-6, HHV-7 та HHV-8, які дарма та ще неодноразово намагалися лікувати у ДЧХ, при цьому без усякої позитивної клінічної відповіді.

Окремо треба розглянути роль CMV у клінічному стані дітей, що часто хворіють. Серед 3547 ДЧХ обох груп спостереження клінічно безсимптомне або малосимптомне (переважно різні затримки розвитку) внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) CMV було доволі невипадковим та верифіковано у 657/3547 (18,5 %) дітей. Внутрішньоутробне інфікування CMV встановлювали на підставі виявлення вірусної ДНК у слині та/чи в сечі, дуже рідко — у крові переважно в дітей перших 6 місяців життя, які зазвичай потребували стаціонарного лікування з внутрішньовенним використанням ганцикловіру і не входили до наших груп спостереження ДЧХ. Після 6 місяців життя віремію майже не фіксували або у мінімальному вигляді на межі слідової кількості (менше 500 копій ДНК/мл). Треба зазначити, що вірус виявляли в дітей у слині та сечі тільки у разі внутрішньоутробного інфікування, що було встановлено у майже 80 % дітей обох груп (524/657, або 79,8 %). Коли первинне зараження відбувалося з молоком матері після народження дитини (133/657, або 20,2 %), реплікативних форм хронічної CMV-інфекції не виявляли: вірус (на відміну від EBV) в імунокомпетентних дітей залишався у первинно латентному стані. Такі діти майже не потребували противірусної терапії: лише у 47/657 (7,1 %) випадках внаслідок суттєвих затримок психофізичного та мовленнєвого розвитку дітям проводили противірусну терапію за редукованою схемою без ганцикловіру [15]. Головні ризики для ДЧХ із клінічно безсимптомним внутрішньоутробним інфікуванням CMV лежали в площині поствакцинальних уражень ЦНС реактивованим після планового щеплення вірусом, особливо вакцинами із живим збудником. Тому всі діти, а поготів ДЧХ, перед плановими щепленнями мусять бути перевіреними на наявність/відсутність вродженої CMV-інфекції з обов'язковим відтермінуванням планових щеплень на період реплікативної активності вірусу.

Лікування всіх 3547 ДЧХ обох груп спостереження проводили з використанням бактеріальних автовакцин. Батьки певної частини недужих дітей (94/1595, або 5,9 % I групи спостереження та 122/1952, або 6,3 % II групи, загалом — 216/3547, або 6,1 %) після першого циклу лікування більше не звертались у клініку на повторне контрольне обстеження та зникали з поля зору, тому їх не включали до групи статистичної обробки

результатів лікування. Ще до групи пролікованих автовакцинами хворих не були включені 88/1595, або 5,5 % дітей I групи та 84/1952, або 4,3 % II групи (загалом — 172/3547, або 4,8 %), яким під час імунізації бактеріальними вакцинами за різних обставин були одночасно призначені антибіотики. Отже, 182/1595, або 11,4 % ДЧХ I групи та 206/1952, або 10,6 % II групи (загалом — 388/3547, або 10,9 %) не були зараховані при статистичній обробці отриманих результатів. Тобто такими, що пройшли лікування, наслідки якого можна було вважати за встановлені та такі, що не були пов'язані із супутнім прийомом антибактеріальних препаратів, були 3159/3547, або 89,1 % дітей (1413/1595, або 88,6 % I групи та 1746/1952, або 89,4 % II групи).

Як зазначено у попередніх повідомленнях [11], був встановлений чіткий зв'язок між виникненням нефродисбактеріозу та СХБІ з порушеннями температурного режиму і попереднім прийомом антибіотиків, які призначали зазвичай з метою «нормалізації температури». Так, серед ДЧХ II групи з переважно токсичними проявами захворювання антибіотики на попередніх етапах лікування отримували 1780/1952, або 91,2 %. Як з'ясувалося, те саме можна було казати і про дітей I групи з домінуючими вогнищами хронічної бактеріальної інфекції у носоглотці, роті та ВДШ: 1553/1595, або 97,4 % з них отримували раніше і неодноразово лікування антибіотиками різних груп.

Не менше ніж у 2/3 недужих ДЧХ обох груп спостереження (2404/3547, або 67,8 %) на попередніх етапах лікування можна було констатувати синдром поліпрагмазії з призначенням їм понад 5, а зазвичай — понад 10 препаратів одночасно. Але все було марно: стан недужих після призначення їм такої кількості препаратів «на чолі» з антибіотиками поліпшувався на короткий час, до чергового близького загострення, або взагалі не змінювався. Привертала увагу клінічна особливість лікування ДЧХ антибіотиками: у зв'язку з наступним рецидивом чи загостренням захворювання періоди «світлих» проміжків між попереднім та наступним курсами лікування весь час поступово скорочувалися.

Лікування

Лікування дітей, що часто хворіють, обох груп спостереження бактеріальними автовакцинами здійснювали відповідно до локальних протоколів, затверджених у клініці «Вітацелл» і клініці Маркова та зареєстрованих Державною службою інтелектуальної власності України [15]. Виготовлення термічно інактивованих бактеріальних вакцин із виділених культуральним методом автоштамів бактерій проводили у бактеріологічному відділі лабораторії клініки Маркова за вдосконаленою стандартною методикою, викладеною у наказі МОЗ України № 317 від 29.12.1994 р. «Про застосування автовакцин» та відповідно до першого отриманого патенту на спосіб виготовлення та лікування стафілококовою вакциною «Стафіло-Примавак®» [16]. Для контролю стерильності зразки вакцини висівали на поживний бульйон та інкубували у термостаті при температурі 37 °С протягом 24–48 годин. Бактеріальні автовакцини не мали у своєму складі антибіотиків та консервантів. Строк зберігання автовакцин при температурі 6–8 °С встановлювали на рівні до 6 місяців.

Схеми лікування завжди були індивідуальними, але мали і загальні риси. Один цикл складався з 2–3 курсів імунізації бактеріальними вакцинами. Один курс імунізації включав 10 або 12 підшкірних ін'єкцій у наростаючому дозуванні упродовж 19–21 дня. Між курсами витримували інтервал від 3 до 4 тижнів. Цикл лікування загалом тривав від 70 до 110 днів залежно від кількості курсів. Інтервали між циклами лікування зазвичай витримували упродовж 3 місяців. З урахуванням виділених з носа, горла, мокроти, слизу з носа, з інших локальних вогнищ, а також із сечі автоштамів бактерій, загалом дотримувалися такої послідовності їх призначення: спочатку моновалентна вакцина з одного виду бактерій, потім — двовалентна і за нею — полівалентна з додаванням накопичених під час попереднього та моніторингових обстежень та збережених автоштамів бактерій. Кількість циклів імунізації залежала від результатів попередньо проведеного лікування, а саме наявності/відсутності клінічних (насамперед — рецидивуючих гнійно-запальних процесів та підвищеної температури), мікроскопічних та бактеріологічних проявів СХБІ, за якими лікування саме і було призначено.

Клінічна ефективність проведеного лікування ДЧХ із використанням бактеріальних автовакцин наведена у табл. 2.

Згідно з результатами, наведеними у табл. 2, загальний успіх після завершення трьох циклів імунізації бактеріальними автовакцинами серед ДЧХ із домінуючими гнійно-запальними захворюваннями носоротоглотки та ВДШ (I група спостереження), які пройшли таке лікування та залишилися під катамнестичним спостереженням, був досягнутий у 1373/1413 (97,2 %) дітей та у 1720/1746 (98,5 %) ДЧХ II групи з домінуючими токсичними проявами, насамперед із підвищеною темпе-

Таблиця 2. Загальна ефективність лікування бактеріальними автовакцинами дітей, що часто хворіють, у обох групах спостереження (n = 3159)

Проліковано бактеріальними автовакцинами	Повне одужання після 1-го циклу лікування	Повне одужання після 2-го циклу лікування	Загальний успіх після 3-го циклу лікування	Збереження клінічних проявів захворювання після 3 циклів лікування
ДЧХ I групи спостереження (n = 1413)	740/1413 (52,4 %)	1248/1413 (88,3 %)	1373/1413 (97,2 %)	40/1413 (2,8 %)
ДЧХ II групи спостереження (n = 1746)	1178/1746 (67,5 %)	1618/1746 (92,7 %)	1720/1746 (98,5 %)	26/1746 (1,5 %)
Загалом (n = 3159)	1918/3159 (60,7 %)	2866/3159 (90,7 %)	3093/3159 (97,9 %)	66/3159 (2,1 %)

ратурою, не пов'язаною з гострими гнійно-запальними станами чи їх рецидивами. Тобто загалом 3093/3159, або 97,9 % дітей, що часто хворіють, повністю одужали упродовж 6–24 місяців від початку лікування бактеріальними автовакцинами без використання антибіотиків. При цьому вже після першого циклу вакцинації, що складався з 2–3 курсів, у більше ніж половини дітей I групи (740/1413, або 52,4 %) «підсихав» ніс, припинявся кашель, зникали загострення ринітів, отитів, стоматитів та ін. Серед дітей II групи температура повністю нормалізувалася упродовж 6 місяців від початку лікування у більше ніж 2/3 хворих — 1178/1746, або 67,5 %. У деяких непоодиноких випадках нормалізацію температури реєстрували вже після 2–3 ін'єкцій першої вакцини. За нашими спостереженнями, ліпший та більш швидкий результат лікування бактеріальними автовакцинами знаходився у прямій залежності від кількості попередніх курсів лікування дитини антибіотиками: чим менше і рідше напередодні дитину намагалися «вилікувати» антибіотиками, тим скоріше вона після зміни парадигми лікування дійсно одужувала.

Батькам та і самій дитині інколи було важко повірити в те, що період частих захворювань, які здавалися нескінченними, з їх болісним очікуванням дійсно завершився, як у наступному прикладі 2.

Приклад 2

Дитина К., 7 років. Її щасливі батьки завітали до клініки у червні 2018 року на планову чергову консультацію: дівчинка закінчила 1-й клас, скарг немає, клінічно здорова. Перший раз вони звернулися до клініки у розгубленому стані близько 1,5 року тому (у грудні 2016 р.) з типовою скаргою: дитина часто хворіє (майже 1–2 рази на місяць). Був встановлений діагноз «хронічна стафілококова інфекція»: носійство в носоглотці, хронічний риносинусит із частим затяжним нежитем, закладеністю носа та постійним виділенням гнійного кольорового слизу по задній стінці глотки, аденоїди I–II ст., хронічний тонзиліт із рецидивуючими ангінами, повторні епізоди отиту у віддаленому та найближчому анамнезі, рецидивуючі ларинготрахеїти та бронхіти з обструктивним синдромом із стійким нападоподібним кашлюкоподібним кашлем, часті застудні захворювання. Повторні багаторазові попередні курси лікування антибіотиками (понад 14–15 разів, зокрема з урахуванням чутливості виділених при бакпосівах із носоглотки штамів *Staphylococcus aureus*) із грудного віку давали короткочасний клінічний ефект з подальшими, все більш ранніми рецидивами захворювання. Батькам наполегливо рекомендували видалити дитині мигдалини та аденоїди. За 1,5 року спостереження та лікування в клініці було проведено 2 курси імунізації стафілококковою вакциною «Стафіло-Примавак®» (сумарно — 22 ін'єкцій) та два курси — полівалентною вакциною з додаванням виділених автоштамів *S. aureus*, *Str. pyogenes* та *Str. pneumoniae* по 10 ін'єкцій в кожному у віковому дозуванні. Антибіотики більше не використовували. Хвилеподібний перебіг реконвалесцентного періоду (з періодичними епізодами клінічно все менш виражених загострень) завершився повним одужанням упродовж 12–15 місяців. Аденоїди зникли, хронічний тонзиліт більше не нагадував про себе ангінами. Пряма мова дитини після завершення лікування: «Мамо, чому я зараз не хворію, коли всі хворіють? Мамо, я вже втомилася ходити до школи».

Інколи у дітей II групи після певного часу нормальної температури вона знову підвищувалася до субфебрильних значень, що було пов'язано зі зміною домінуючого штаму бактерій. Саме поліетіологічною структурою збудників нефродисбактеріозу/СХБІ з порушеннями температурного режиму (табл. 1) найімовірніше було обумовлено збереження, а частіше — повернення температури у 26/1746 (1,5 %) випадках затяжного субфебрилітету через 2–5 років після завершення лікування та клінічного одужання з повторним виділенням нових штамів уринокультур бактерій, що потребувало додаткового курсу/циклу імунізації бактеріальними автовакцинами іншого складу.

Багатьом пацієнтам як причину виникнення субфебрилітету називали наявність у них хронічного тонзиліту. Дуже часто, особливо після виділення у них із горла золотистого стафілококу *(S. aureus)* та повної неефективності його лікування антибіотиками, частіше з метою позбутися підвищеної температури, рекомендували видалення мигдаликів, «бо іншого шляху немає». Та дарма: не потрібна у цих випадках тонзилектомія внаслідок затяжного субфебрилітету, з усіма можливими небажаними наслідками хірургічного втручання, була проведена у 126/2685 (4,7 %) дітей шкільного віку та віком від 3 до 7 років, зокрема 81/1181 (6,8 %) дитині I групи та 45/1504 (3 %) — II групи. Однак із зрозумілих причин це майже не мало позитивного клінічного впливу ані на температуру, що зберігалася після операції у 42/45 (93,3%) дітей, ані на гнійно-запальні захворювання носоротоглотки та ВДШ. Інфекція зазвичай або підіймалася вище у навколоносові пазухи, або спускалася нижче дихальними шляхами. Гільйотина як метод лікування хронічних бактеріальних інфекцій ніколи не буде ефективною та виправданою. Те ж саме стосується і патологічно збільшеної глоткової (носоглоткової) мигдалини, що більше відомо як аденоїди, через гіперплазію її лімфоїдної тканини. Неодноразово на прийом зверталися батьки з дитиною, якій двічі, а інколи навіть тричі видаляли аденоїди, але від цього вона не ставала здоровішою та не переставала часто хворіти. Водночас у ДЧХ із аденоїдами 1–2-го ступеня після лікування бактеріальними вакцинами та припинення постійних рецидивів гнійно-запальних вогнищ у носоглотці минала гіперплазія лімфоїдної тканини носоглоткової мигдалини, яка набувала нормальних розмірів без оперативного втручання.

Вакцини призначали пацієнтам з обтяженим алергічним анамнезом: при їх використанні був відсутній розвиток побічних алергічних реакцій. До того ж введення бактеріальних вакцин зазвичай призводило до вираженого гіпоалергенного ефекту з поступовим істотним зниженням підвищених до початку лікування рівнів загального та специфічних IgE. Це розглядали як додаткове підтвердження бактеріально-асоційованого, а не вірус-залежного характеру більшості випадків алергії у недужих дітей, що часто хворіють.

Результати бактеріологічного обстеження здорових дітей та дорослих, що становили три контрольні групи, свідчили, що після народження дитини зараження золотистим стафілококом має майже тотальний, з епідеміологічної точки зору — фізіологічний та нездоланний характер і відбувається у перші дні життя. При цьому важко сказати, де головним чином відбувається зараження: у пологовому будинку чи у рідній домівці. Та це і не принципово, тому що такого зараження, з урахуванням домінуючого повітряно-крапельного шляху інфікування стафілококом, уникнути неможливо. До того ж у людини, які живе у соціумі, таке рекурентне зараження відбувається багато разів на день. Здебільшого стафілокок у дітей різного віку та дорослих перебуває у стані коменсалізму — тобто тимчасово здорового носійства та не проявляє своїх патогенних властивостей. Доля кожної дитини та дорослого, так саме, як і самого стафілококу, та їх подальших стосунків складається по-різному. Хтось усе життя, залишаючись носієм стафілококка, не має проблем зі здоров'ям, пов'язаним із цією інфекцією. А хтось усе життя платить своєрідну данину за агресивне ставлення лікарів до цієї первинно коменсальної бактерії. При цьому, якщо багатьом дітям, як вважають непоодинокі дослідники, фізіологічно та імунологічно потрібно 6–10 епізодів ГРВІ на рік, щоб у них сформувався імунітет проти різних респіраторних вірусів, то проти стафілококу імунітет, на жаль, не формується, особливо після початку лікування таких дітей антибіотиками.

І це не «поганий імунітет» або стан імунодефіциту. Це імунітет, який страждає на «курячу сліпоту», тому що він у нормальному та навіть активованому стані взагалі «не бачить» ворога — золотистого стафілококка у носоглотці чи бактерій у нирках; тому що зустрівся з ними з першої миті після народження дитини і досі не розуміє: чи то друг, чи то ворог. Бактеріальні вакцини допомагають вирішити це питання, знімаючи із стафілококка та інших первинно коменсальних бактерій, які набули патогенні властивості та оселилися у невідповідному для них місці, їх захисні оболонки у прямому та переносному сенсі цього дійства. Доступність антигенних маркерів цих бактерій, що були приховані під ліпопротеїновими оболонками, для розпізнавання імунною системою організму дитини принципово змінює ефективність імунної відповіді на їх набуті патогенні властивості. Без застосування імуностимулюючих та імуномодулюючих препаратів, призначення яких у цьому разі не є ефективним із патогенетичної та клінічної точки зору.

Після лікування бактеріальних інфекцій носоротоглотки бактеріальними автовакцинами, що формує новий здоровий мікробіом та з клінічної точки зору відновлює місцевий імунітет, змінюються клінічні терміни перебігу ГРВІ у дітей із RRD. По-перше, всі катаральні явища закінчуються, як і повинно, тільки почавшись, за 2–4 дні, а по-друге, їх стає у 2–3 рази менше.

Зусилля, спрямовані на зміну мікробіому носа, глотки, навколоносових пазух та ВДШ у групі ДЧХ, у першу чергу повинні бути направлені на зниження вірулентності та гемолітичної активності *S. aureus*, а також його можливості здійснювати надлишкову колонізацію слизових оболонок, тобто фактично переведення його в стан коменсала, нешкідливого для організму дитини. І це має бути головною терапевтичною тактикою щодо такого домінуючого патогену, як *S. aureus*. Це логічно: тактика «вбивства» шляхом призначення антибіотиків бактерії, від якої немає епідеміологічного захисту і зараження якою відбувається в усіх без винятку дітей і дорослих повітряно-крапельним шляхом щоденно по декілька разів за добу, патогенетично неконструктивна, тому що немає цьому кінця-краю через постійне реінфікування та веде у глухий клініко-терапевтичний кут. Треба наголосити, що чим більше і частіше використовують антибіотики з намаганням «вбити» стафілокок, тим більше він віддаляється від свого можливого стану коменсалізму й тільки нарощує свої вірулентні та патогенні властивості. А от використання бактеріальних вакцин із різним механізмом введення (ін'єкційний, аерозольний, сублінгвальний, пероральний та ін.) дозволяє повернути, здавалося б, агресивний *S. aureus* на мирний шлях нешкідливого існування в організмі людини.

Треба також сказати про вірусну складову мікробіому слизових оболонок носоглотки та навколоносових пазух. Відомо, що існує винятково паразитичний варіант симбіотичних взаємовідносин вірусів з організмом людини [3], через що віруси людини навряд чи можуть бути постійними учасниками мікробіоценозів і може йтися лише про їх транзиторну участь у регулюванні мікробіому слизової оболонки носоглотки та ВДШ. Окремо від людських вірусів розташовані віруси бактерій — бактеріофаги, які можуть впливати на регулювання мікробіоценозу, зокрема завдяки профагам і з позицій використання фагів/профагів як маркерів/регуляторів функціонування мікробіоценозів [17]. Стає зрозумілим відсутність помітної користі від частого лікування противірусними препаратами та висока ефективність використання бактеріофагів разом із бактеріальними вакцинами у комплексному лікуванні дітей, що часто хворіють. Слід наголосити: якщо гострі та рекурентні респіраторні захворювання (RRD) вірусного походження, що формують *перший клінічний образ ДЧХ*, в епідеміологічному плані більше пов'язані з новим чи додатковим зараженням зовні, то рецидивуючі гнійно-запальні захворювання та домінуючі токсичні прояви у дітей із *другим* та *третім клінічними образами* відповідно зазвичай розвиваються як загострення хронічної ендогенної інфекції бактеріального походження.

Завершальна репліка перед закриттям завіси.

То хіба все, що ми розповіли про дітей, що часто хворіють, можна вкласти у прокрустове ліжко такого абортивного терміну, як RRD? Тобто рекурентні респіраторні захворювання (Recurrent Respiratory Diseases, RRD) дитини? США та Західна Європа не визнають термін ДЧХ, тому усі вимушено почали використовувати термін RRD. Але куди ж подіти дітей із постійно рецидивуючими бактеріальними гайморитами, етмоїдитами та іншими риносинуситами, з часто рецидивуючими отитами, кон'юнктивітами, стоматитами, фурункульозом та іншими гнійно-запальними захворюваннями шкіри та слизових оболонок, які хворіють майже щомісяця? А дітей з постійним затяжним субфебрилітетом або багаторазовими фебрильними атака-

ми? Хіба їх можна у здоровому розумі віднести до групи дітей із RRD або до дітей, що нечасто хворіють? Термін RRD, на наш погляд, значно звужує рамки патології, яка робить із потенційно здорової дитини таку, що часто хворіє, і може розглядатися лише як придатний для певного відсотка ДЧХ із частими та рецидивуючими ГРВІ. У клінічній практиці ще використовують термін «recurrence infections», тобто «повторні, рецидивні інфекції», що, на наш погляд, значно більше підходить для визначення стану ДЧХ, ніж RRD. А відносно визнання чи невизнання, за великим рахунком, байдуже. Нам своє робити. Поготів, що ми вже маємо відповідний приклад «невизнання»: США та Західна Європа ставляться з неповним розумінням до терміну «дисбактеріоз кишечника». А до нас щодня звертаються батьки дітей, клінічний стан яких абсолютно відповідає саме такому діагнозу. Та і практичний досвід лікарів пострадянського простору, вихованих у багатьох поколіннях у зв'язку з «інструментальною бідністю» на клінічній домінанті, навряд чи поступиться технократичній загостреності лікарів із світу «цивілізованої» медицини, які звикли більше покладатися на протокол та алгоритм, аніж на власний досвід та клінічне мислення.

Підсумовуючи наші спостереження та викладений матеріал, треба зазначити, що важко певно відокремити один клінічний образ ДЧХ від іншого. Симптоми RRD та рецидивуючих гнійно-запальних захворювань носоротоглотки та ВДШ разом із токсичними проявами СХБІ, що виникає на тлі нефродисбактеріозу, сплітаються у кожної дитини майже в неповторну картину з тимчасово або тривало домінуючими ознаками. Але, якщо загубити хоча б жоден, мальовнича палітра симптомів клінічного образу постійно недужих дітей буде не повною, багато з них просто випадуть з поля зору та на них не будуть зважати. Сила діагностики та лікування таких дітей полягає у широкому погляді на цю проблему без штучних обмежень і купюр.

Висновок

Серед 3547 ДЧХ в обох групах спостереження в результаті бактеріологічного обстеження теплої сечі у 1933/3547 (54,5 %) випадках було виділено по 1 культурі бактерій, ще у 1462/3547 (41,2 %) дітей було виділено одночасно по 2 культури різних бактерій, по 3 культури з однієї порції сечі виділяли дуже рідко — усього у 152/3547 (4,3 %) випадках. Тобто загалом було виділено 5313 штамів різних бактерій, що розглядали як бактеріологічне підтвердження наявності у цих пацієнтів або, зазвичай, нефродисбактеріозу, або встановлення етіологічного збудника хронічного пієлонефриту. Вогнище хронічної бактеріальної інфекції у нирках, так само як і СХБІ, до якого воно призводило, завжди мало поліетіологічне походження, а при бактеріологічному обстеженні переважно виділяли домінуючий наразі збудник. Отже, у дітей із переважно хронічними, часто рецидивуючими гнійно-запальними захворюваннями носоротоглотки та ВДШ, як і у дітей із порушеннями температурного режиму та іншими проявами СХБІ завжди виявляли вогнище хронічної бактеріальної інфекції у нирках.

Головним чинником виникнення нефродисбактеріозу в ДЧХ обох груп спостереження визначили ентерококи, рівень виділення яких із сечі порівняно з іншими бактеріями значно переважав і становив 60,8 %, або 2158/3547 штамів. Другою за частотою виявляли кишкову паличку (*Escherichia coli*), яка була виділена від 32,5 % дітей (1154/3547). Таким чином, саме ці дві бактерії — ентерококи та кишкова паличка — були головними домінуючими етіологічними чинниками виникнення нефродисбактеріозу/СХБІ в ДЧХ обох груп і становили майже 2/3 (3312/5313, або 63 %) від усіх ізольованих штамів уринокультур та були виділені загалом у 3312/3547 (93,4 %) дітей.

Наступну велику групу виділених із сечі бактерій у ДЧХ обох клінічних образів, що знаходилися під спостереженням, становили стафілококи: сумарно було 849/5313 (16 %) штамів, ізольованих від 23,9 % (849/3547) хворих дітей. При цьому *S. aureus* виділяли у 3,2 раза частіше, ніж *S. haemolyticus*: 649 штамів від 3547 (18,3 %) хворих та 200/3547 (5,63 %) відповідно. Також *S. aureus* у 1,8 раза частіше виділяли у дітей II групи з домінуючими клінічними проявами СХБІ порівняно з дітьми I групи: 415/1952 (21,3 %) і 234/1595 (14,7 %) відповідно. Значно рідше порівняно із стафілококами виділяли з сечі стрептококи, а саме *Streptococcus pyogenes*: 14/1595 (0,87 %) штамів у дітей I групи та 18/1952 (0,92 %) у дітей II групи.

До домінуючих штамів бактерій, виділених із сечі у ДЧХ, можна було також віднести клебсієли, які були виділені у 538/3547 (13,56 %) хворих, при цьому значно частіше ізолювали *Klebsiella pneumonia* (493/3547, або 12,3 %) порівняно з *Klebsiella oxytoca* (45/3547, або 1,26 %); значно рідше виділяли протеї — у 162/3547 (4,55 %) випадках (зазвичай — *Proteus mirabilis* та *Proteus vulgaris*, лише в поодиноких випадках — *Proteus peneri*), морганели (*Morganella morganii*) — у 125/3547, або 3,55 % хворих та ентеробактери — у 96/3547, або 2,7 % хворих (майже порівну — *Enterobacter aerogenes* і *Enterobacter cloacae*); незначну групу виділених уринокультур становили ацинетобактери, виділені у 106/3547, або майже 3 % дітей (переважно завдяки *Acinetobacter lvoffii*) та цитробактери — у 41/3547, або 1,15 % дітей (у 3 рази частіше — *Citrobacter freundii*); до дуже рідкісних ізолятів уринокультур можна було віднести *Alcaligenes faecalis* (16/3547, або 0,45 %), а також гафнії, серації та деякі інші; ще у 19/3547 (0,53 %) дітей із сечі була виділена синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*) як етіологічно внутрішньолікарняна інфекція після хірургічного втручання та/або багаторазових інвазійних отоларингологічних, урологічних та інших оглядів, процедур і маніпуляцій.

Серед 205 клінічно здорових малюків грудного віку (від 3 до 12 місяців) контрольної групи 1 нефродисбактеріоз був виявлений у 110/205 (53,7 %) випадках, що розглядали як своєрідну «плату за підгузки», а серед 70 клінічно здорових дорослих контрольної групи 2 — лише у 5/70 (7,1 %) випадках, що було істотно менше порівняно з результатами бактеріологічного обстеження сечі в дітей, що часто хворіють, із різними діагнозами.

При бактеріологічному обстеженні мазків із носа і глотки, з рота та бляшок стоматиту, із слизу з носа та харкотиння у дітей обох груп домінуюча частота ви-

явлення *S. aureus* суттєво не відрізнялась: в групі 1 він сумарно був виявлений із мазків різних локацій у 1568/1595, або 98,3 % дітей, у групі 2 — в 1899/1952, або 97,3 % (загалом — у 3467/3547, або 97,7 % ДЧХ, які перебували під наглядом) та займав домінуючу позицію у цьому носоротоглотковому мікробіомі. Частота виявлення золотистого стафілокока у ДЧХ обох груп залишалася стабільною впродовж року та суттєво не змінювалася залежно від частоти ГРЗ та ГРВІ у весняно-літній чи осінньо-зимовий період.

Додатково/одночасно із стафілококами (включно з рідкісною ідентифікацією, окрім *S. aureus*, ще *S. haemolyticus*) також виділяли стрептококи: переважно *Streptococcus pyogenes* — у 435/1595 (27,3 %) дітей групи 1 та у 420/1952 (21,5 %) — групи 2 та рідше *Streptococcus pneumoniae* — у 245/1595 (15,4 %) та у 267/1952 (13,7 %) відповідно. У невеликій кількості в дітей обох груп — у 230/1595 (14,4 %) першої та у 193/1952 (9,9 %) другої одночасно (рідше окремо) із стафілококами та стрептококами виділяли такі патогенні, умовно-патогенні та сапрофітні бактерії, як ентерококи (головним чином *Enterococcus faecalis*), *Escherichia coli*, клебсієли (зазвичай *Klebsiella pneumoniae*), протеї, ентеробактери, у поодиноких випадках — ацинетобактери, цитробактери і *Alcaligenes faecalis*, синьогнійну паличку (*Pseudomonas aeruginosa*), а також коринебактерії, нейсерії, дифтероїди та деякі інші сапрофітні бактерії.

На підставі токсикологічного дослідження крові у переважної більшості дітей (77/96, або 80,2 %) була виявлена токсемія тяжкого ступеня, у 16/96 (16,7 %) — середньої тяжкості й тільки у 3/96 (3,1 %) — легкого ступеня. Форма інтоксикації була переважно компенсованою у 87/96 (90,6 %) хворих, ще у 9/96 (9,4 %) — у стадії генералізації; декомпенсованих форм інтоксикації у дітей не було виявлено. Токсинонесуча фракція найбільш активних токсичних протеомів у кров'яному руслі дітей була переважно представлена вільноциркулюючими (32/96, або 33,3 %) та глобулін-асоційованими (30/96, або 31,25 %) протеомами. Серед токсичних протеомів переважали молекули з розміром частинок > 200 нм, які були виявлені у 72/96 (75,0 %) дітей, та розміром 10–200 нм — у 22/96 (22,9 %); ще у 2/96 (2,1 %) випадках розміри протеомів становили < 10 нм. Тільки майже у половині випадків (47/96, або 48,9 %) був встановлений міцний зв'язок протеомів із несучою фракцією; в інших випадках зв'язок був нетривкий (14/96, або 14,6 %) або взагалі відсутній (35/96, або 36,5 %), що могло пояснювати швидку динамічну зміну клінічного стану дитини від вираженого інтоксикаційного синдрому до майже нормального самопочуття.

Зміни у периферичній крові ДЧХ із домінуючими клінічними проявами СХБІ мали неспецифічний, але досить типовий характер. Найчастіше, майже у 90–95 % випадків, виявляли відносний та абсолютний лімфоцитоз — від помірного до реального підвищення лімфоцитів у 2–2,5 раза від норми, що пояснювали батькам дитини «перенесеною вірусною інфекцією», та інколи навіть невелику кількість атипових мононуклеарів (зазвичай до 5 %). Досить типовим було частіше стабільне зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів (у 30–35 % випадків), яке могло триматися роками, незважаючи на неодноразове інтенсивне сучасне лікування анемії. Ще одним із проявів впливу хронічної інтоксикації на кровотворення було приблизно стабільне зниження у 25–30 % випадків рівнів лейкоцитів та у 10–15 % — тромбоцитів, при цьому інколи лейкопенія з нейтропенією та тромбоцитопенія могли бути суттєво вираженими і досягати майже критичних позначок.

При визначенні імунного статусу, який дослідили у 2160/3547 (60,1 %) ДЧХ від грудного віку до 14 років обох груп спостереження, було встановлено, що клітинний імунітет зазвичай був або у межах норми, або навіть частіше перевищував норму. Тільки у 67/2160 (3,1 %) випадках виявлено незначну клітинну імунну недостатність з вибірковим зниженням рівнів Т-лімфоцитів ($CD3^+$, $CD19^-$), Т-хелперів ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^-$), Т-супресорів ($CD3^+$, $CD4^-$, $CD8^+$), натуральних кілерів ($CD3^-$, $CD56^+$), цитотоксичних клітин ($CD3^+$, $CD56^+$) та деяких інших. У 1912/2160 (88,5 %) дітей показники клітинного імунітету навіть перевищували вікову норму. Рівні загальних імуноглобулінів IgA, IgM та IgG, а також C3- і C4-комплементів майже в усіх хворих залишалися в межах норми. Лише у 7/2160 (0,3 %) випадках було встановлено селективну гіпогаммаглобулінемію IgA, яка у 4/7 (57,1 %) дітей минула приблизно за декілька років спостереження та лікування бактеріальними автовакцинами. Отже, головна теза простих пояснень батькам, що їх дитина часто хворіє тому, що в неї «поганий імунітет», не відповідає дійсності. У ДЧХ із загальним імунітетом все гаразд, і вони так часто хворіють всупереч гарному та міцному імунітету у його звичному розумінні.

У переважної більшості дітей обох груп спостереження (789/890, або 88,6 % у першій групі та 610/732, або 83,3 % у другій) рівень секреторного IgA в слині значно перевищував нормальні показники, нерідко — у 2–3 рази та залишався підвищеним у процесі лікування та нагляду за дітьми. Незважаючи на таку формальну ознаку підвищення рівня місцевого захисту слизових оболонок через наявність антитіл класу IgA, діти продовжували хворіти часто та довго. Таким чином, достатньо високий рівень секреторного IgA в слині у ДЧХ не запобігав персистенції бактерій на слизовій оболонці носоротоглотки та не попереджав їх патогенні властивості з рецидивуючими гнійно-запальними захворюваннями, а крім того, не перешкоджав розвитку IgE-залежних алергічних реакцій.

Хронічне інфікування EBV було виявлено у 197/862 (22,8 %) ДЧХ у обох групах спостереження віком до 3 років, у 638/1295 (49,3 %) віком від 3 до 7 років та у 1164/1390 (83,7 %) дітей шкільного віку від 7 до 14 років. На підставі системного ПЛР-моніторингу крові та слини на ДНК EBV жодного випадку доказового підтвердження головної чи мікст-етіологічної ролі цього вірусу у виникненні клінічних симптомів у ДЧХ не встановлено. При цьому було виявлено, що серед ДЧХ із супутнім хронічним інфікуванням EBV віком до 3 років вірус у слині був виявлений у 54/197 (27,4 %) дітей, від 3 до 7 років — у 163/638 (25,5 %) та від 7 до 14 років — у 277/1164 (23,8 %) дітей. Цей стан нешкідливої реплікативної активності EBV з визначенням вірусу в слині та відсут-

ністю у крові розглядали як здорове вірусовиділення зі слиною, що не потребує противірусного лікування. Таке саме здорове виділення вірусів герпесу зі слиною стосувалося і вірусів HHV-6, HHV-7 та HHV-8, які неодноразово намагалися у ДЧХ на попередніх етапах звертання за медичною допомогою лікувати, при цьому, зрозуміло, без усякої позитивної клінічної відповіді.

Серед 3547 ДЧХ обох груп спостереження клінічно безсимптомне або малосимптомне (переважно різні затримки розвитку) внутрішньоутробне інфікування CMV було доволі невипадковим та верифіковано у 657/3547 (18,5 %) дітей. ВУІ CMV встановлювали на підставі виявлення вірусної ДНК в слині та/чи в сечі, дуже рідко — у крові переважно дітей перших 6 місяців життя. При цьому вірус виявляли в дітей у слині та сечі тільки у разі внутрішньоутробного інфікування, яке було встановлено у майже 80 % дітей обох груп (524/657, або 79,8 %). Коли первинне зараження відбувалося з молоком матері вже після народження дитини (133/657, або 20,2 %), реплікативних форм хронічної CMV-інфекції не виявляли: вірус (на відміну від EBV) у імунокомпетентних дітей залишався у первинно латентному стані. Такі діти майже не потребували противірусної терапії: лише у 47/657 (7,1 %) випадках через суттєві затримки психофізичного та мовленнєвого розвитку дітям проводили противірусну терапію за редукованою схемою (без ганцикловіру). Головні ризики для ДЧХ із клінічно безсимптомним внутрішньоутробним інфікуванням CMV лежали в площині поствакцинальних уражень ЦНС реактивованим після планового щеплення вірусом.

Лікування усіх 3547 ДЧХ обох груп спостереження проводили з використанням бактеріальних автовакцин. Такими, що пройшли лікування, наслідки якого можна було вважати за встановлені та які не були пов'язані із супутнім прийомом антибактеріальних препаратів, були 3159/3547, або 89,1 % дітей (1413/1595, або 88,6 % I групи та 1746/1952, або 89,4 % II групи). Загальний успіх після завершення трьох циклів імунізації бактеріальними автовакцинами серед ДЧХ із домінуючими гнійно-запальними захворюваннями носоротоглотки та ВДШ (I група спостереження), які пройшли таке лікування та залишилися під катамнестичним спостереженням, був досягнутий у 1373/1413 (97,2 %) дітей та у 1720/1746 (98,5 %) ДЧХ II групи з домінуючими токсичними проявами, насамперед із підвищеною температурою. Тобто загалом 3093/3159, або 97,9 % дітей, що часто хворіють, повністю одужали упродовж 6–24 місяців від початку лікування бактеріальними автовакцинами без використання антибіотиків.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Чернишова Л.І. Рекурентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція). Sovremennaya Pediatriya. 2018. 3(91). 92-97. doi: 10.15574/SP.2018.91.92.

2. Shilts M.H., Rosas-Salazar C., Tovchigrechko A., Larkin E.K., Torralba M., Akopov A., Halpin R., Peebles R.S., Moore M.L., Anderson L.J., Nelson K.E., Hartert T.V., Das S.R. Minimally invasive sampling method identifies differences in taxonomic richness of nasal microbiomes in young infants associated with mode of delivery. Microbial. Ecology. 2016. 71(1). 233-242. https://doi.org/10.1007/s00248-015-0663-y

3. Лопатин А.С., Азизов И.С., Козлов Р.С. Микробиом полости носа и околоносовых пазух в норме и при патологии. Ч. I. Российская ринология. 2021. Т. 29. № 1. С. 23-30. https://doi.org/10.17116/rosrino20212901123

4. Yan M., Pamp S.J., Fukuyama J., Hwang P.H., Cho D.Y., Holmes S., Relman D.A. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and S. aureus carriage. Cell Host & Microbe. 2013. 14. 631-640. https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.11.005

5. De Boeck I., Wittouck S., Wuyts S., Oerlemans E.F.M., van den Broek M.F.L., Vandenheuvel D., Vanderveken O., Lebeer S. Comparing the healthy nose and nasopharynx microbiota reveals continuity as well as niche-specificity. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2017. 29(8). 2372. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02372

6. Козловский А.А. Рекуррентные респираторные инфекции у детей. Медицинские новости. 2018. № 5. С. 52-59.

7. Марков І.С., Марков А.І. Затяжний субфебрилітет, фебрильні лихоманки та фебрильні атаки неясного генезу: новий підхід до діагностики та лікування. Повідомлення 1 та 2 (Рукопис. 26 с.). https://cbis.vitacell.com.ua/.

8. Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 98661, видане Державною службою інтелектуальної власності України 15.07.2020 р.

9. Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О. Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії. Патент України на винахід № 76227 G01N 33/48, A61B10/00; 17.07.2006; Бюл. № 7. 2006. С. 1-16.

10. Марков І.С., Шейман Б.С., Волошина Н.О., Марков А.І. Синдром хронічної бактеріальної інтоксикації. Повідомлення 8. Токсикологічний діагноз (Рукопис. 21 с.). https://cbis.vitacell.com.ua/.

11. Markov Igor S., Markov Artem I. Chronic Bacterial Intoxication Syndrome under the mask of CFS/ME (Reports 1–6 Clinical Diagnosis): 8th International Congress on Infectious Diseases (February 15–16, 2021, 8th Infection Congress, 2021, London, UK). Journal of Infectious Diseases & Preventive Medicine (ISSN: 2329-8731, Longdom Publishing). 2021. Vol. 9. Conference Proceedings: https://www.longdom.org/proceedings/chronic-bacterial-intoxication-syndrome-under-the-mask-of-cfsme-59051.html (pdf./HTML, p.32-116).

12. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза. Киев: АртЭк, 2002. 192 с.

13. Bosch A.A.T.M., Levin E., van Houten M.A. et al. Development of upper respiratory tract microbiota in infancy is affected by mode of delivery. EBioMedicine. 2016 Jul. 9. 336-345. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.05.031.

14. Чернишова Л.І., Якимович С.А., Чернишов А.В., Донською Б.В., Галазюк Л.В. Фактори вродженого та адаптивного місцевого імунітету у дітей з повторними респіраторними інфекціями. Перинатологія і педіатрія. 2009. 3. 39. 151-152.

15. Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 98662, видане Державною службою інтелектуальної власності України 15.07.2020 р.

16. Марков І.С., Марков А.І. Інактивована стафілококова рідка вакцина, спосіб її виготовлення і спосіб лікування та профілактики нею. Патент України на винахід UA № 121358 C2; 12.05.2020 р., Бюл. № 9. 2020. С. 1-10.

17. Al-Shayeb B., Sachdeva R., Lin-Xing Chen L.X., Ward F., Munk P., Devoto A., Castelle C.J., Olm M.R., Bouma-Gregson K., Amano Y., He C., Méheust R., Brooks B., Thomas A., Lavy A., Matheus-Carnevali P., Sun C., Goltsman D.S.A., Borton M.A., Sharrar A., Jaffe A.L., Nelson T.C., Kantor R., Keren R., Lane K.R., Farag I.F., Lei S., Finstad K., Amundson R., Anantharaman K., Zhou J., Probst A.J., Power M.E., Tringe S.G., Li W.-J., Wrighton K., Harrison S., Morowitz M., Relman D.A., Doudna J.A., Lehours A.-C., Warren L., Cate J.H.D., Santini J.M., Banfield J.F. Clades of huge phages from across Earth's ecosystems. Nature. 2020. 578(7795). 425-431. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2007-4

Отримано/Received 15.09.2021
Рецензовано/Revised 30.09.2021
Прийнято до друку/Accepted 10.10.2021

I.S. Markov[1, 2], A.I. Markov[1–3]
[1] Vitacell Clinic, Kyiv, Ukraine
[2] Markov Clinic, Kyiv, Ukraine
[3] Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Clinical picture in a child who often gets sick (a new look at the origin, diagnosis and treatment). Report 2. Diagnosis and treatment

Abstract. Objective: to determine the clinical picture in children who often get sick, taking into account the currently available data from the medical literature and authors' observations accumulated over the past 25 years of clinical practice. ***Materials and methods.*** The design of the study was clinical and diagnostic and included the search for ways to diagnose and treat pathological conditions that compose the current clinical picture of children who often get sick. The studies were prospective and retrospective, longitudinal, with long-term follow-up of a certain part of the same patients for 1–10 years after diagnosis of "frequently ill child" and appropriate treatment. In terms of the effectiveness of the results, the researches were direct, because it undoubtedly contributed to the recovery of the child with the improvement/normalization of his general state and quality of life. The studies were multicenter, conducted in an outpatient setting at the premises of two clinics specialized in the field of chronic infectious diseases, with full laboratory researches and the department of pediatric infectious diseases of the medical university. The participants were children from infancy to 14 years of age, whose parents in 2009–2020 consulted with complaints about frequent illnesses of their children. ***Results.*** In 2010–2020, the authors supervised 3,547 children, who often get sick (6–12 episodes a year and even more: 1–2 diseases a month), and the period of each episode of their illness lasted more than 5–7 days. There were 862/3,547 (24.3 %) children under 3 years of age, 1,295/3,547 (36.5 %) from 3 to 7 years of age, and 1,390/3,547 (39.2 %) from 7 to 14 years of age. Given the clinically dominant symptoms, which are often intertwined into one holistic picture of these common diseases, children were divided into two large groups of observations. Group I, which was conventionally called "Clinical picture of frequently ill children with purulent-inflammatory diseases", included 1,595/3,547 patients (45 %). Another 1,952/3,547 (55 %) individuals were included in group II with a conditional name "Clinical picture of frequently ill children with dominant toxic manifestations". The second group of patients who often get sick also includes patients with fever not associated with acute purulent-inflammatory conditions or their recurrences. This group under supervision consisted of 1,952/3,547 (55 %) children — from infancy to 14 years with thermoregulatory disorders, including persistent low-grade fever — 1,206/1,952 (61.8 %), febrile seizures — 721/1952 (36.9 %) and 25/1,952 (1.3 %) children of mostly school age with fever at the level of 38–40 ºC and above for several months to 4 years and other symptoms of chronic bacterial intoxication syndrome. All children were examined bacteriologically (nasopharyngeal, oral swab culture, etc., as well as warm urine tests three times, three days in a row), toxicologically using Toxicon diagnostic system; they also underwent general clinical examinations, enzyme-linked immunosorbent assay and polymerase chain reaction, determination of immunological status, according to indicators — instrumental examination. Two foci of chronic bacterial infection were found to be present in all frequently ill children: in the nasopharynx, which in 3,467/3,547, or 97.7 % of cases, was associated with *S.aureus*, and in the kidneys (nephrodysbacteriosis), which was dominated by enterococci and *Escherichia coli* accounted for almost 2/3 (3,312/5,313, or 63 %) of all isolated urinary strains and detected in the urine of a total of 3,312/3,547 (93.4 %) children. Based on toxicological examination of the blood, severe toxemia was found in the vast majority of children (77/96, or 80.2 %), 16/96 (16.7 %) had moderate and only 3/96 (3.1 %) — mild form. The form of intoxication was mainly compensated in 87/96 (90.6 %) patients, another 9/96 (9.4 %) had generalization stage. When determining the immune status studied in 2,160/3,547 (60.1 %) of frequently ill children from infancy to 14 years of age in both observation groups, it was found that cellular and humoral immunity was usually either within normal limits or often even higher than normal. Only in 67/2,160 (3.1 %) cases, mild cellular immunodeficiency was detected, and in 7/2,160 (0.3 %) children — selective IgA deficiency. Treatment of all 3,547 frequently ill children of both observation groups was performed using bacterial autovaccines made from strains isolated during bacteriological examination. The number of children who underwent treatment the consequences of which can be considered established and not associated with concomitant use of antibacterial drugs was 3,159/3,547, or 89.1 %. In total, 3,093/3159, or 97.9 % of frequently ill children, recovered completely within 6–24 months after starting antibiotic-free bacterial autovaccine treatment. ***Conclusions.*** The clinical picture of a child who often gets sick is currently collective and consists of symptoms of recurrent respiratory diseases or recurrent acute respiratory viral infections, recurrent purulent-inflammatory diseases of the nose, pharynx, mouth, ears, eyes and bronchopulmonary system, as well as clinical manifestations of chronic bacterial intoxication syndrome developed on the background of nephrodysbacteriosis. The etiological and pathogenetic diagnosis is confirmed by the results of bacteriological and toxicological examinations. Standard treatment of frequently ill children using antibiotics is not effective. A positive clinical effect can be achieved in 97.9 % of children with complete recovery after the use of bacterial autovaccines made from strains isolated during bacteriological examination.

Keywords: children who often get sick; recurrent purulent-inflammatory diseases; persistent low-grade fever; febrile seizure; fever of unclear origin; nephrodysbacteriosis; chronic bacterial intoxication syndrome; bacterial vaccines

Актуальна® Інфектологія

УДК 616.931-036.3-074:57.083.3:612.017(477.63) *DOI: https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.5-6.2021.246692*

Будаєва І.В.[1], Ревенко Г.О.[1], Маврутенков В.В.[1], Штепа О.П.[1], Резвих В.Г.[2], Кузьменко О.В.[2], Бєлова І.П.[2]

[1] Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

[2] ДУ «Дніпропетровський обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Визначення показників ризику виникнення дифтерії на підставі дослідження антидифтерійного імунітету у населення Дніпропетровщини

Резюме. ***Актуальність.*** *Вакцинація є найбільш ефективною ланкою первинної профілактики. Серологічний моніторинг за інфекційними захворюваннями, що охоплюються національними програмами імунізації, дуже важливий, оскільки він надає актуальну інформацію щодо тягаря інфекції та імунологічного статусу населення.* ***Мета дослідження:*** *навести аналіз епідеміологічного моніторингу протидифтерійного захисту населення, показати узагальнюючу епідеміологічну ситуацію щодо дифтерії та визначити показники ризику виникнення дифтерії серед населення Дніпропетровщини.* ***Матеріали та методи.*** *Епідеміологічний аналіз протидифтерійного імунітету (2017–2019 рр.) проводився на підставі результатів імуноферментного аналізу рівнів антитіл IgG проти дифтерійного токсину у 271 мешканця Дніпропетровщини.* ***Результати.*** *Аналіз результатів виявив, що лише 30,6 % (n = 83) населення мають рівні антитоксичних антитіл 1,0 МО/мл і більше, що обумовлює цим особам достатній захист проти дифтерії в найближчі 5–7 років життя. Разом з тим більшість населення (69,4 %) потребує негайної одноразової бустерної вакцинації (n = 134; 49,5 %) або негайної базової вакцинації (n = 54; 19,9 %) внаслідок низьких показників антитоксичних протидифтерійних антитіл. У групі віком 8–15 років 65,9 % (n = 62) потребують негайної базової або бустерної вакцинації, це свідчить про те, що у дітей цього віку не сформований базисний імунологічний захист внаслідок порушень графіку вакцинації або її відсутності. У групі віком 27 років і старше 79,1 % (n = 72) досліджених не мають протективних рівнів антидифтерійних антитіл, що свідчить про відсутність фактичного захисту проти дифтерії.* ***Висновки.*** *Результати роботи свідчать про недостатній популяційний захист населення проти дифтерії. У зв'язку з цим є актуальними питання розробки стратегічних заходів масової імунопрофілактики дифтерії як дітей, так і дорослих. У країні повинні проводитися регулярні епідеміологічні моніторинги, які вивчали б популяційний імунітет проти дифтерії та інших керованих інфекцій і складали перспективний стратегічний і тактичний план з ліквідації недоліків в роботі щодо проведення масової імунопрофілактики населення.*

Ключові слова: *популяційний імунітет; дифтерія; вакцинація; антитіла*

Вступ

Доведено, що вакцинація є найбільш ефективною ланкою первинної профілактики. Серологічний моніторинг за інфекційними захворюваннями, що охоплюються національними програмами імунізації, дуже важливий, оскільки він надає актуальну інформацію щодо тягаря інфекції та імунологічного статусу населення і, таким чином, надає інструмент для оцінки ризику зараження ще невакцинованих немовлят [1–6]. Крім того, дослідження серопревалентності дають змогу вивчити прогресуюче зниження імунної функції з віком [7]. У нашому дослідженні ми керувалися принципом етапного здійснення моніторингу (STEPS), рекомендованого Всесвітньою організацією

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologiâ»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Ревенко Георгій Олександрович, асистент кафедри інфекційних хвороб, Дніпровський державний медичний університет, вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: georev@ukr.net; контактний телефон: +3 8(097) 717-60-36.

For correspondence: Heorhii Revenko, Assistant at the Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University, V. Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: georev@ukr.net; phone: +3 8(097) 717-60-36.

Full list of authors information is available at the end of the article.

охорони здоров'я як інструментом епідеміологічного контролю за поширеністю інфекційних захворювань. Оцінка потреби населення в проведенні профілактичних програм, організація ефективної профілактичної діяльності системи охорони здоров'я та координація зусиль місцевого уряду щодо проведення територіальних програм профілактики з урахуванням регіональних особливостей потребують вірогідної інформації щодо наявності факторів ризику, які впливають на здоров'я людини [1, 2, 8, 9].

Відомо, що головний фактор ризику для виникнення керованого інфекційного захворювання — це відсутність або порушення вакцинації.

Серологічний моніторинг колективного специфічного імунітету населення країни є невід'ємною частиною епідеміологічного нагляду за дифтерією. Контроль поствакцинального імунітету має важливе значення в епідеміологічному, соціальному і економічному планах [10–13].

Одним із заходів серологічного моніторингу є вибір індикаторних груп населення для вивчення специфічного імунітету, що дозволить поширити отримані результати на населення досліджуваної території в цілому [14, 15].

З точки зору клінічної епідеміології, результати серологічного моніторингу на наявність специфічних протидифтерійних антитіл у дітей віком 8–15 років свідчать про базисний імунітет, який сформувався після основної п'ятикратної вакцинації (у віці 2, 4, 6 місяців, 18 місяців, 6 років). Результати серологічного обстеження серед населення віком 16–26 років свідчать про якість вакцинації, яка проводилася у школах, коледжах та вищих навчальних закладах. У дорослих 27 років і старше — про фактичний рівень імунологічного захисту населення проти дифтерії [15–17].

Актуальність питання обумовлена соціальним дорученням (Наказ від 24.11.2003 № 545 «Про стан імунітету населення України до дифтерії та правцю») з метою формування найважливіших пріоритетів медицини щодо захисту населення країни від керованих інфекційних захворювань. Незважаючи на те що дослідження проведені у 2017–2019 роках, тема роботи залишається актуальною внаслідок відсутності профілактичної роботи системи охорони здоров'я щодо масової вакцинації населення проти дифтерії на сучасному етапі.

Мета дослідження: навести аналіз епідеміологічного моніторингу протидифтерійного захисту населення Дніпропетровської області, показати узагальнюючу епідеміологічну ситуацію щодо дифтерії та визначити показники ризику виникнення дифтерії серед населення Дніпропетровщини.

Матеріали та методи

Протягом 2017–2019 рр. було обстежено 271 здорового мешканця Дніпропетровської області віком від 1 до 60 років. Вакцинація проти дифтерії проводиться дифтерійним анатоксином, який має однакові з бактеріальним токсином антигенні властивості. Тому предметом вивчення популяційного антитоксичного імунітету було визначення рівнів антитіл IgG проти дифтерійного токсину. Для діагностики *in vitro* був застосований набір для імуноферментного аналізу RIDASCREEN Diphtherie IgG (Германія).

Методика визначення специфічних антитіл класу IgG проти дифтерії

Відповідний антиген (дифтерійний токсин) наносять на поверхні стрипів мікропланшета. Антитіла, що містяться у зразках крові пацієнта, зв'язуються з антигенами і виявляються під час інкубації за допомогою мічених ферментом антитіл (кон'югати). Фермент перетворює безкольоровий субстрат (H_2O_2/TMB) у кінцевий продукт синього кольору. Ферментна реакція зупинялась додаванням сірчаної кислоти, після чого синій колір змінюється на жовтий. Остаточне вимірювання проводилось на імуноферментному фотометрі на довжині хвилі 450 нм з використанням референсної довжини хвилі ≥ 620 нм. Стан імунітету проти дифтерії оцінювали шляхом визначення концентрації антитіл у МО/мл. Оцінка результатів проводилася згідно з інструкцією до наведеного набору, яка передбачає градацію імунного захисту залежно від рівнів антитоксичних антитіл (табл. 1).

Таблиця 1. Градація імунного захисту залежно від рівнів антитоксичних протидифтерійних антитіл, МО/мл

Рівень протидифтерійних антитіл IgG	Рівень захисту	Рекомендації з вакцинації
< 0,1	Захист відсутній	Основна імунізація
0,1–0,9	Мінімальний рівень захисту	Бустерна імунізація
1,0–1,4	Середній рівень захисту	Контроль через 2 роки
≥ 1,5	Високий рівень захисту	Контроль через 5–10 років

Таким чином, можна сказати, що особи з рівнями протидифтерійних антитіл < 0,1 та 0,1–0,9 МО/мл не мають імунологічного захисту проти дифтерії та потребують негайної базової або бустерної вакцинації дифтерійним анатоксином.

Насамперед були визначені рівні захисних антитіл у загальній групі без урахування віку (n = 271). Надалі при формуванні індикаторних груп населення для серологічного обстеження ми додержувалися основного методологічного принципу клінічної епідеміології при дослідженні керованих інфекцій, які підлягають обов'язковій вакцинації, — це формування статистичних сукупностей, розподілених за віком залежно від терміну планової вакцинації проти дифтерії.

Вакцинація проти дифтерії в Україні проводиться згідно з графіком профілактичних щеплень (Наказ № 551 від 11.08.2014) у віці 2, 4, 6 місяців, 18 місяців, 6 років, 16 років, 26 років, надалі — кожні 10 років. Керуючись наведеним графіком вакцинації, формування індикаторних груп проводилось у напрямку вивчення напруженості специфічного антитоксичного імуніте-

ту безпосередньо перед наступною вакцинацією. Тому були виділені три основні групи: 1-ша група — з 8 до 15 років (n = 94), 2-га група — 16–26 років (n = 66), 3-тя група — мешканці 27 років і старше (n = 91).

Крім того, в індикаторних групах, розподілених за віком залежно від терміну вакцинації, виділялися 3 підгрупи залежно від градації захисних антитіл (табл. 1): 1-ша підгрупа, яка потребує базової триразової вакцинації, 2-га підгрупа, яка потребує негайної бустерної вакцинації, 3-тя підгрупа, яка має достатньо напружений імунітет і не потребує вакцинації у найближчі 5–7 років. Таким чином, перші дві підгрупи мають потенційний ризик захворіти на дифтерію у разі виникнення епідемії цього захворювання; 3-тя підгрупа — це особи, які мають захист проти дифтерії.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики, реалізованих у пакеті прикладних програм Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA), з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри «Епігенетичні фактори виникнення хвороб, що асоціюються з персистуючими інфекціями у дітей та дорослих» 2018–2021 рр., номер держреєстрації 0117U004785.

Результати та обговорення

Характеристика напруженості протидифтерійного імунітету у загальній популяційній групі без урахування віку (n = 271). Аналіз результатів виявив, що тільки 30,6 % (n = 83) населення мають рівні антитоксичних антитіл 1,0 МО/мл і більше, що обумовлює цим особам достатній захист проти дифтерії в найближчі 5–7 років життя. Разом з тим більшість населення (69,4 %) потребує негайної одноразової бустерної вакцинації (n = 134; 49,5 %) або негайної базової вакцинації (n = 54; 19,9 %) внаслідок низьких показників антитоксичних протидифтерійних антитіл (табл. 2).

Характеристика напруженості протидифтерійного імунітету в індикаторних групах різного віку залежно від терміну вакцинації проти дифтерії. Результати статистичного аналізу показали, що найбільш уразливими індикаторними групами є 1-ша та 3-тя групи (віком 8–15 та 27 років і старше відповідно).

У першій групі (вік 8–15 років; n = 94) більшість дітей (65,9 %; n = 62) потребують негайної базової або бустерної вакцинації, це свідчить про те, що у дітей цього віку не сформований базисний імунологічний захист внаслідок порушень графіку вакцинації або її відсутності. Вважаємо, що основною причиною є добровільна відмова від вакцинації з боку батьків (завдяки антивакцинальній ідеології, що активно мусирується в ЗМІ) [12], які зобов'язані нести відповідальність за здоров'я своїх дітей і, як основні гаранти, повинні мати громадську або юридичну відповідальність.

Третя група (27 років і старше; n = 91) має ще більш негативні результати: 79,1 % (n = 72) досліджених не мають протективних рівнів антидифтерійних антитіл, що свідчить про відсутність фактичного захисту проти дифтерії. На нашу думку, основна причина такої ситуації — відсутність системної урядової організації щодо специфічної імунопрофілактики дорослого населення. Слід наголосити, що ці майже 80 % людей, які не мають імунологічного захисту проти дифтерії, становлять основну верству працездатного населення.

Наведені результати, а саме обчислення показника абсолютного ризику захворювання (Experimental Event Rate — EER) в групах (табл. 2), дозволяють припустити, що найбільш уразливими прошарками населення для захворюваності на дифтерію у разі спалаху епідемії будуть 1-ша та 3-тя вікові групи: 1-ша група — від 8 до 15 років (EER 66,17 %); 3-тя група — старші за 27 років (EER 79,1 %) (табл. 3), і найменш уразливою буде 2-га група населення — віком 16–27 років.

Подальші статистичні дослідження показали правильність такої гіпотези. Ми провели аналіз з розра-

Таблиця 2. Характеристика напруженості протидифтерійного імунітету в групах дослідження

Групи залежно від віку	Рівні протидифтерійних антитіл IgG, МО/мл			Абсолютний ризик захворювання	Коментарі
	< 0,1	0,1–0,9	1,0–1,4 та 1,5–2,0		
Загальна група без урахування віку (n = 271)	n = 54 19,9 %	n = 134 49,5 %	n = 83 30,6 %	65,94 %	n = 188, 69,4 % потребують негайної базової або бустерної вакцинації p < 0,001
Група 1, 8–15 років (n = 94)	n = 13 13,8 %	n = 49 52,1 %	n = 32 34,1 %	66,17 %	n = 62, 65,9 % потребують негайної базової або бустерної вакцинації p < 0,001
Група 2, 16–26 років (n = 66)	n = 10 15,2 %	n = 13 19,7 %	n = 43 65,1 %	35,55 %	n = 23, 34,8 % потребують негайної базової або бустерної вакцинації p < 0,001
Група 3, 27 років і старше (n = 91)	n = 19 20,9 %	n = 53 58,2 %	n = 19 20,9 %	79,24 %	n = 72, 79,1 % потребують негайної базової або бустерної вакцинації p < 0,001

Примітка: p — вірогідність відмінностей груп з відсутніми та низькими рівнями антитіл порівняно з рівнями 1,0–1,4 та 1,5–2,0 МО/мл (за критерієм χ^2).

хунком показників відносного ризику та відношення шансів при зрівнянні парних груп: 2-ї і 1-ї групи; 2-ї і 3-ї групи.

Так, при розрахунку відносного ризику (RR) у 1-й групі порівняно з 2-ю групою показник RR дорівнював 1,696, а нижня і верхня межі 95% довірчого інтервалу (ДІ) RR > 1. На підставі цих показників можна стверджувати, що серед населення віком від 8 до 15 років існує ризик захворіти на дифтерію в 1,696 раза більше, ніж у населення віком 16–27 років (табл. 3). Про цей напрямок можливого епідемічного процесу за умови виникнення епідемії дифтерії свідчить також такий показник, як RRR — зниження відносного ризику в віковій групі 16–27 років (RRR = 0,696).

Таблиця 3. Розрахунок показників абсолютного та відносного ризиків виникнення дифтерії у порівнюваних вікових групах (1-ша та 2-га групи)

Абсолютний ризик у 1-й групі	0,662
Абсолютний ризик у 2-й групі	0,390
Відносний ризик	1,696
Стандартна помилка відносного ризику	0,214
Нижня межа 95% ДІ	1,116
Верхня межа 95% ДІ	2,577
Зниження відносного ризику	0,696
Різниця ризиків	0,272
Число осіб, яких необхідно вакцинувати	3,683
Чутливість методу	0,738
Специфічність методу	0,521

Ще один показник — відношення шансів (OR = 3,057), підтверджує наведену гіпотезу та свідчить про збільшення шансів в 3 рази захворіти на дифтерію у кожної людини 1-ї групи порівняно з 2-ю групою (табл. 4).

Показник NNT (число осіб, яких необхідно вакцинувати) також підтверджує наведені вище результати про те, що у кожного третього мешканця Дніпропетровщини віком від 8 до 15 років, ймовірно, виникне дифтерія у випадку епідемії.

Таблиця 4. Показники відношення шансів у порівнюваних вікових групах (1-ша та 2-га групи)

Шанс фактора ризику дифтерії в 1-й групі (8–15 років)	1,957
Шанс фактора ризику дифтерії в 2-й групі (16–26 років)	0,640
Відношення шансів	3,057
Стандартна помилка відношення шансів	0,410
Нижня межа 95% ДІ	1,368
Верхня межа 95% ДІ	6,830

При порівняльному аналізі 2-ї (16–26 років) та 3-ї (27 років та старші) вікових груп була виявлена ще більша різниця у показниках протидифтерійного захисту.

Так, абсолютний ризик виникнення у населення старше 27 років становив 79,24 % порівняно з прошарком населення віком 16–26 років — 35,55 %. Відносний ризик імовірного захворювання на дифтерію у 3-й групі в 2 рази перевищував таку можливість порівняно з 2-ю групою (табл. 5).

Таблиця 5. Розрахунок показників абсолютного та відносного ризиків виникнення дифтерії у порівнюваних вікових групах (3-тя та 2-га групи)

Абсолютний ризик у 3-й групі	0,792
Абсолютний ризик у 2-й групі	0,390
Відносний ризик	2,031
Стандартна помилка відносного ризику	0,207
Нижня межа 95% ДІ	1,352
Верхня межа 95% ДІ	3,050
Зниження відносного ризику	1,031
Різниця ризиків	0,402
Число осіб, яких необхідно вакцинувати	2,486
Чутливість методу	0,724
Специфічність методу	0,694

Показник NNT свідчить, що у кожного другого мешканця Дніпропетровщини віком старше 27 років (у 1-й групі — у кожного третього) є можливість захворіти на дифтерію. А показник відношення шансів, який дорівнює майже 6, гіпотетично стверджує, що у віковій групі мешканців Дніпропетровщини старше 27 років у 6 разів вище імовірність захворіти на дифтерію, ніж в осіб від 16 до 27 років.

Таблиця 6. Показники відношення шансів у порівнюваних вікових групах (2-га та 3-тя групи)

Шанс фактора ризику дифтерії в 3-й групі (27 років і старше)	3,818
Шанс фактора ризику дифтерії в 2-й групі (16–26 років)	0,640
Відношення шансів	5,966
Стандартна помилка відношення шансів	0,466
Нижня межа 95% ДІ	2,393
Верхня межа 95% ДІ	14,873

Отже, узагальнюючи отримані результати, можна стверджувати, що за умови виникнення дифтерії в країні: 1) захворювання з чималою імовірністю може набути характеру епідеміологічних спалахів або епідемії, тому що 69,4 % (n = 188) населення не має достатнього імунологічного протидифтерійного захисту і потребує негайної базової або бустерної вакцинації; 2) найбільш уразливими для дифтерії прошарками населення будуть діти до 15 років та дорослі, старші за 27 років.

Така ситуація асоційована насамперед із значним соціально-економічним збитком і навантаженням системи охорони здоров'я в разі виникнення масового захворювання на дифтерію. Результати епідеміологічного моніторингу факторів ризику щодо керованих

інфекцій доцільно об'єднувати в єдину базу з метою формування пріоритетів системи охорони здоров'я населення країни в цілому.

Висновки

Результати роботи свідчать про недостатній популяційний захист населення проти дифтерії. У зв'язку з цим є актуальними питання розробки стратегічних заходів масової імунопрофілактики дифтерії як дітей, так і дорослих. Треба також удосконалити методи урядового контролю за ефективністю вакцинації, методи соціального залучення населення до добровільної імунопрофілактики дифтерії через засоби масової інформації.

У країні повинні проводитися регулярні епідеміологічні моніторинги, які вивчали б популяційний імунітет проти дифтерії та інших керованих інфекцій і залежно від ситуації складали перспективний стратегічний і тактичний план з ліквідації недоліків в роботі щодо проведення масової імунопрофілактики населення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization (WHO), 2009. 62 p. https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203

2. Ревенко Г.О., Будаєва І.В., Маврутенков В.В. Серологічний моніторинг популяційного антитоксичного протидифтерійного імунітету в мешканців Дніпропетровської області. Клінічна та профілактична медицина. 2019. 4(9–10). 128-133. https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(10).2019.07

3. Kutty J.M., RajanBabu B., Thiruvoth S. Immune status against diphtheria in healthy adults. J. Family Med. Prim. Care. 2019. 8(10). 3253-3257. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_589_19.

4. Weinberger B. Vaccination of Adults and the Older Population against Tetanus, Diphtheria, Pertussis, and Tick-Borne Encephalitis: The Importance of Booster Vaccinations throughout Life. Interdiscip. Top. Gerontol. Geriatr. 2020. 43. 146-157. doi: 10.1159/000504489.

5. Frasca D. Senescent B cells in aging and age-related diseases: their role in the regulation of antibody responses. Exp. Gerontol. 2018. 107. 55-58. doi: 10.1016/j.exger.2017.07.002.

6. Grasse M., Meryk A., Schirmer M., Grubeck-Loebenstein B., Weinberger B. Booster vaccination against tetanus and diphtheria: insufficient protection against diphtheria in young and elderly adults. Immun. Ageing. 2016. 13(1). 26. doi: 10.1186/s12979-016-0081-0.

7. Revenko H.O., Mavrutenkov V.V., Chykarenko Z.O. Clinical and laboratory predictors of antitoxic immunity against diphtheria and tetanus in adults with HIV infection. Medicni perspektivi. 2020. 25(3). 117-124. https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214846

8. Hammarlund E., Thomas A., Poore E.A., Amanna I.A., Rynko A.E., Mori M., Chen Z., Slifka M.K. Durability of Vaccine-Induced Immunity Against Tetanus and Diphtheria Toxins: A Cross-sectional Analysis. Clin. Infect. Dis. 2016. 62(9). 1111-1118. doi: 10.1093/cid/ciw066.

9. Liang J.L., Tiwari T., Moro P., Messonnier N.E., Reingold A., Sawyer M., Clark T.A. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm. Rep. 2018. 67(2). 1-44. doi: 10.15585/mmwr.rr6702a1.

10. Swart E.M., van Gageldonk P.G.M., de Melker H.E., van der Klis F.R., Berbers G.A.M., Mollema L. Long-term protection against diphtheria in the Netherlands after 50 years of vaccination: results from a seroepidemiological study. PLoS One. 2016. 11(2). e0148605. doi: 10.1371/journal.pone.0148605.

11. Yao N., Zeng Q., Wang Q. Seroepidemiology of diphtheria and pertussis in Chongqing, China: serology-based evidence of Bordetella pertussis infection. Public Health. 2018. 156. 60-66. doi: 10.1016/j.puhe.2017.12.00.

12. Маврутенков В.В., Ревенко Г.О. Вакцинопрофілактика: досягнення, проблеми і перспективи розвитку. Медичні перспективи. 2016. 21(3). 56-61. DOI: 10.26641/2307-0404.2016.3.82025.

13. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine [Internet]. Available online: https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/monitoring-i-ocinka/infekciyna-zakhvoryuvanist-naselennya-ukraini

14. Bonanni P., Bonaccorsi G., Lorini C., Santomauro F., Tiscione E., Boccalini S., Bechini A. Focusing on the implementation of 21st century vaccines for adults. Vaccine. 2018. 36(36). 5358-5365. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.100.

15. Gower C.M., Scobie A., Fry N.K., Litt D.J., Cameron J.C., Chand M.A., Brown C.S., Collins S., White J.M., Ramsay M.E., Amirthalingam G. The changing epidemiology of diphtheria in the United Kingdom, 2009 to 2017. Eurosurveillance. 25(11). 1900462. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.1900462.

16. Berbers G., van Gageldonk P., van de Kassteele J., Wiedermann U., Desombere I., Dalby T., Toubiana J., Tsiodras S., Ferencz I.P., Mullan K., Griskevicius A., Kolupajeva T., Vestrheim D.F., Palminha P., Popovici O., Wehlin L., Kastrin T., Mad'arová L., Campbell H., Ködmön C., Bacci S., Barkoff A.M., He Q. Circulation of pertussis and poor protictio against diphtheria among middle-aged adults in 18 European countries. 2021. 12. 2871. doi: 10.21203/rs.3.rs-35858/v1.

17. Jablonka A., Behrens G.M., Stange M., Dopfer C., Grote U., Hansen G., Schmidt R.E., Happle C. Tetanus and diphtheria immunity in refugees in Europe in 2015. Infection. 2017. 45(2). 157-164. doi: 10.1007/s15010-016-0934-7.

Отримано/Received 19.11.2021
Рецензовано/Revised 29.11.2021
Прийнято до друку/Accepted 01.12.2021

Information about authors
I.V. Budaieva, MD, PhD, assistant professor, Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: irina.repushka@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4899-4799
H.O. Revenko, MD, assistant professor, Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: georev@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-6767-7743
V.V. Mavrutenkov, MD, PhD, professor of the Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vvmavr@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2717-6212
O.P. Shtepa, MD, PhD, associate professor, Department of Hygiene, Ecology and Occupational Safety, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: a.p.l.f.shtepa@gmail.com
V.H. Rezvykh, acting deputy of general director SI "Dnipropetrovsk Oblast Center for Diseases Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: valentynarg@gmail.com
O.V. Kuzmenko, Head of the department of organization of epidemiological research SI "Dnipropetrovsk Oblast Center for Diseases Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: kuovelena@gmail.com
I.P. Belova, acting deputy of bacteriological laboratory SI "Dnipropetrovsk Oblast Center for Diseases Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: ira.bulka.man@gmail.com

I.V. Budaieva[1], H.O. Revenko[1], V.V. Mavrutenkov[1], O.P. Shtepa[1], V.H. Rezvykh[2], O.V. Kuzmenko[2], I.P. Belova[2]
[1]Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
[2]SI "Dnipropetrovsk Oblast Center for Diseases Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Determination of diphtheria risk indicators based on the study of antidiphtheria immunity in the population of Dnipropetrovsk region

Abstract. ***Background.*** Vaccination is the most effective part of primary prevention. Serological monitoring of infectious diseases covered by national immunization programs is very important as it provides up-to-date information on the burden of the infection and the immunological status of the population. The study was aimed to present an analysis of epidemiological monitoring of the protection against diphtheria of the population, to show the generalized epidemiological situation regarding diphtheria, and to determine the risk of diphtheria among the population of Dnipropetrovsk region. ***Materials and methods.*** Epidemiological analysis of diphtheria immunity (2017–2019) was performed based on the results of enzyme-linked immunosorbent assay of IgG antibodies levels against diphtheria toxin in 271 residents of Dnipropetrovsk region. ***Results.*** Analysis of the results revealed that only 30.6 % (n = 83) of the population have levels of antitoxic antibodies of 1.0 IU/ml or more, which provides sufficient protection against diphtheria in the next 5–7 years of life. At that time, the majority of the population (69.4 %) needs immediate one-time booster vaccination (n = 134; 49.5 %) or immediate basic vaccination (n = 54; 19.9 %) due to low levels of antitoxic diphtheria antibodies. In the age group 8–15 years, 65.9 % (n = 62) of patients require immediate basic or booster vaccination, which indicates that children of this age do not have basic immunological protection due to violations of the vaccination schedule or its absence. In the group aged 27 years and older, 79.1 % (n = 72) of the subjects do not have protective levels of anti-diphtheria antibodies, which indicates a lack of actual protection against diphtheria. ***Conclusions.*** The results indicate insufficient protection of the population against diphtheria. In this regard, the development of strategic measures for mass immunoprophylaxis of diphtheria both in children and adults is relevant. The country should conduct regular epidemiological monitoring, which would study the population's immunity against diphtheria and other controlled infections, and draw up a long-term strategic and tactical plan to address shortcomings in the work of mass immunoprophylaxis of the population.

Keywords: population immunity; diphtheria; vaccination; antibodies

Актуальна® Інфектологія

УДК 616.915:614.47:614.442:614.446.33 *DOI: https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.5-6.2021.246693*

Гридіна Т.Л.[1], Гончаров В.О.[2], Котлик Л.С.[2], Скопенко А.В.[2], Грузевський О.А.[1], Радкевич К.В.[1]

[1] Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

[2] ДУ «Одеський обласний лабораторний центр МОЗ України», м. Одеса, Україна

Результати виділення та генотипування вірусів кору, які циркулювали у 2012–2017 роках в Одеській області

Резюме. ***Актуальність.*** *Циркуляція різних штамів вірусу кору тісно пов'язана з регіоном та рівнем захворюваності, оскільки циркулюючі штами можуть змінюватись в період епідемічних спалахів та в міжепідемічні періоди. За даними ВООЗ, найбільш поширеним під час епідемічних спалахів у всьому світі є генотип B3. Тому типування циркулюючих штамів вірусу кору, особливо під час епідемічного спалаху, є важливим процесом, у тому числі й з метою прогнозування розвитку епідемії.* ***Метою*** *даного дослідження була ідентифікація та визначення генотипу циркулюючих в Україні штамів вірусу кору в період 2012–2019 років.* ***Матеріали та методи.*** *Була використана та проаналізована звітна документація ДУ «Одеський обласний лабораторний центр» МОЗУ в Одеській області за 2012–2019 роки щодо дослідження матеріалів від хворих з підозрою на кір з використанням молекулярно-біологічних, генетичних, аналітичних та статистичних підходів. Відповідно до стандартного протоколу ВООЗ для секвенування та проведення філогенетичного аналізу від пацієнтів виділяли циркулюючі штами вірусу кору з використанням спеціальної культури клітин Vero/SLAM, а після культивування з отриманого вірус-вміщуючого матеріалу виділяли РНК вірусу кору та проводили ЗТ-ПЛР. Отриману кДНК відправляли на генотипування, яке проводилось у референс-лабораторії ВООЗ з діагностики кору та краснухи в м. Люксембурзі.* ***Результати.*** *За період 2012–2014 років було виділено 20 штамів вірусу кору з 45 проб (сеча та носоглоткові змиви) від хворих з діагнозом «кір». У 2015–2016 роках виділення вірусу не проводилось через одиничні випадки захворювання. У 2017 році було виділено 24 штами вірусу зі 164 проб.* ***Висновки.*** *Отримані в ДУ «Одеський обласний лабораторний центр» результати свідчать, що у міжепідемічний період 2012–2014 років у регіоні циркулював переважно генотип D4, а починаючи з 2017 року, коли спостерігається підвищення кількості захворілих, пов'язане з новим епідемічним спалахом, на півдні України циркулює переважно генотип B3, генетичної лінії MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 B3. Як бачимо, ці дані цілком збігаються з даними, наведеними у літературних джерелах, щодо циркуляції генотипів, які зустрічались у певний час в Європейському регіоні залежно від кількості захворілих.*

Ключові слова: *кір; лабораторна діагностика; полімеразна ланцюгова реакція; виділення циркулюючих штамів вірусу; генотипування*

Вступ

Кір є дуже контагіозною, швидко поширюваною вірусною інфекцією, яка може мати дуже тяжкі ускладнення. Це пов'язано перш за все зі шляхом передачі (повітряно-крапельним) і тропізмом вірусу, оскільки, крім клітин дихального тракту, вірус може також інфікувати клітини імунної системи, нервової системи та інші через вторинну віремію [1–3]. Для проникнення в клітину вірус використовує сигнальні молекули активації лімфоцитів (SLAM), або CD150, які присутні на активованих імунних клітинах, або нектин 4, що присутній на епітеліальних клітинах [2]. Тропізм до великої кількості клітин в організмі людини, зокрема до епітеліальних клітин респіраторного тракту, ендотеліальних

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologiâ»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Гридіна Тетяна Леонідівна, кандидат біологічних наук, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Одеський національний медичний університет, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082, Україна; факс: 38 (048) 723-22-15; e-mail: tatyanagridina1207@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 489 76 59.

For correspondence: Tetyana Hrydina, PhD, Associated Professor, Department of microbiology, virology and immunology, Odessa National Medical University, Valikhovsky Lane, 2, Odesa, 65082, Ukraine; fax: 38 (067) 489 76 59; e-mail: tatyanagridina1207@gmail.com; phone +38 (067) 489 76 59.

Full list of authors information is available at the end of the article.

клітин, а також клітин імунної системи — Т- і В-лімфоцитів, дендритних клітин, моноцитів, часто призводить до ослаблення імунітету [2]. Це може призводити до розвитку бактеріальних ускладнень у вигляді пневмонії, бактеріальної інфекції середнього вуха [4].

Значному зменшенню кількості захворілих сприяли як розробка першої вакцини проти кору зі штаму Edmonston ще у 1963 році [5], так і застосування менш реактогенних атенуйованих вакцин [6]. Тому на початку XXI сторіччя кір став вакциноконтрольованою інфекцією, й ВООЗ плекала надію, що за допомогою вакцинації можна буде досягти глобальної ліквідації цієї інфекції, аналогічно ліквідації такої вірусної інфекції, як віспа [7].

Однак починаючи з 2014 року у світі почало спостерігатись підвищення кількості захворілих осіб у різних регіонах планети, що супроводжувалось і підвищенням летальності від кору. Це насамперед обумовлено низкою факторів, зокрема зниженням кількості вакцинованих осіб, які отримали дві дози вакцини, що пов'язано з дефіцитом коштів для проведення вакцинації у країнах, які розвиваються, а також розвитком так званого руху «антивакцинаторів», який поширюється в економічно розвинених країнах [8]. Ці чинники можуть звести нанівець досягнення загальної кінцевої мети, яка полягає у викоріненні кору як такого [9].

Спеціалісти ВООЗ та більшість авторів схиляються до думки, що спалахи захворювань зустрічаються найчастіше серед невакцинованого або не повною мірою (лише одне щеплення) вакцинованого населення. Тобто наявність 95–97 % населення, яке отримало дві дози вакцини, може забезпечити епідемічне благополуччя в країні [10–12].

Кількість хворих на кір по Одесі та Одеській області в різні періоди з 2010 по 2020 рік у цілому збігається з періодичністю епідемічних підйомів захворюваності по Україні. За нашими попередніми даними [13], у 2018 році серед усіх вікових груп населення Одеси наявність захисного рівня протикорового IgG становила в середньому 69,46 % (вибірка не була репрезентативною), що не може забезпечити запобігання поширенню інфекції серед населення.

З метою поліпшення епідемічної ситуації з кором у всьому світі та досягнення елімінації цієї інфекції консультативна група експертів ВООЗ рекомендує приділяти підвищену увагу поліпшенню системи імунізації в цілому, оцінки рівня імунного захисту населення та ризику передачі інфекції, раннього виявлення випадків інфікування, а також впроваджувати швидке планування відповідних кроків з боку закладів охорони здоров'я, включаючи використання протикорової вакцини. Першочерговим завданням стає підвищення рівня вакцинованого населення, особливо це стосується медичних працівників, осіб, які працюють у дитячих дошкільних та шкільних закладах, а також працівників, які працюють у громадських місцях та контактують з великою кількістю людей [14].

Крім того, ВООЗ рекомендує удосконалювати глобальну мережу лабораторної служби країн з метою як своєчасної діагностики й запобігання поширенню вірусу, так і визначення циркулюючих штамів, які спричиняють спалахи кору [15].

Алгоритм лабораторного підтвердження випадків, підозрілих на кір, рекомендовано провадити з використанням наступних методів:

— виявлення специфічних IgM антитіл до вірусу кору у сертифікованих лабораторіях;

— визначення сероконверсії або 4-разове й більше підвищення титрів IgG антитіл до вірусу кору (за умов, що другий зразок був відібраний не раніше ніж через 10 днів після першого зразка, отриманого в гострій фазі захворювання);

— або виявлення геному вірусу кору дикого типу в клінічному зразку;

— або ізоляція дикого типу вірусу кору з клінічного зразка (що не використовується для рутинної діагностики, оскільки чутливість методу нижча, ніж чутливість серологічних тестів) [15].

Тобто виділення РНК вірусу та його ідентифікація шляхом генотипування циркулюючих штамів як у період епідемічних спалахів, так і в міжепідемічний період є важливим кроком до подолання епідемії в цілому [15].

Метою даного дослідження було виділення з клінічних зразків від пацієнтів з підозрою на кір РНК вірусу та ідентифікація шляхом генотипування циркулюючих в Україні типів вірусу кору в період 2012–2019 років.

Матеріали та методи

У роботі використана та проаналізована звітна документація вірусологічної лабораторії відділу дослідження біологічних факторів Державної установи «Одеський обласний лабораторний центр МОЗУ» за 2012–2019 роки щодо дослідження матеріалів від хворих з підозрою на кір з використанням молекулярно-біологічних, генетичних, аналітичних та статистичних підходів. Виділення РНК вірусу кору та отримання кДНК за допомогою ЗТ-ПЛР проводилось відповідно до стандартної процедури [15]. Оскільки для проникнення в чутливі клітини вірус використовує сигнальні молекули активації лімфоцитів (SLAM), зараз, за рекомендаціями ВООЗ, для виділення зразків циркулюючих штамів вірусу кору від пацієнтів використовують спеціальну культуру клітин Vero/SLAM [15]. Після культивування з отриманого вірус-вміщуючого матеріалу виділяли РНК вірусу, проводили ЗТ-ПЛР та отримані зразки ДНК відправляли на генотипування, яке проводилось в референс-лабораторії ВООЗ з діагностики кору та краснухи в м. Люксембурзі (Luxembourg Institute of Health) відповідно до стандартного протоколу ВООЗ для секвенування та проведення філогенетичного аналізу [15].

Результати

За період 2012–2014 років ДУ «Одеський обласний лабораторний центр» МОЗУ було виділено 20 штамів вірусу кору з 45 проб (сеча та носоглоткові змиви) від хворих з діагнозом «кір». У 2015–2016 роках виділення вірусу не проводилось через одиничні випадки захворювання. У 2017 році було виділено 24 штами вірусу зі 164 проб. Зразки (нуклеїнова кислота) з усіх виділених

Таблиця 1. Результати генотипування штамів вірусу кору, виділених у 2012–2017 роках

Роки	Кількість проб (сеча, носоглоткові змиви)	Кількість виділених вірусів	Генотип вірусу
2012	11	7	D4
2013	21	9	D4
2014	12	4	D4
2015/2016	–	–	–
2017	164	24	B3

штамів вірусу кору були відправлені для підтвердження до референс-лабораторії з метою генотипування, результати якого наведені в табл. 1. На рис. 1 наведено філогенетичне дерево аналізу послідовності 450 nt, яка кодує С-кінець N-білка. Зразки, виділені з досліджуваних матеріалів з Одеси, Ізмаїлу, Чорноморську, позначені чорним колом. Усі вони дуже подібні до штамів MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 та MVs/Kansas.USA/1.12 B3.

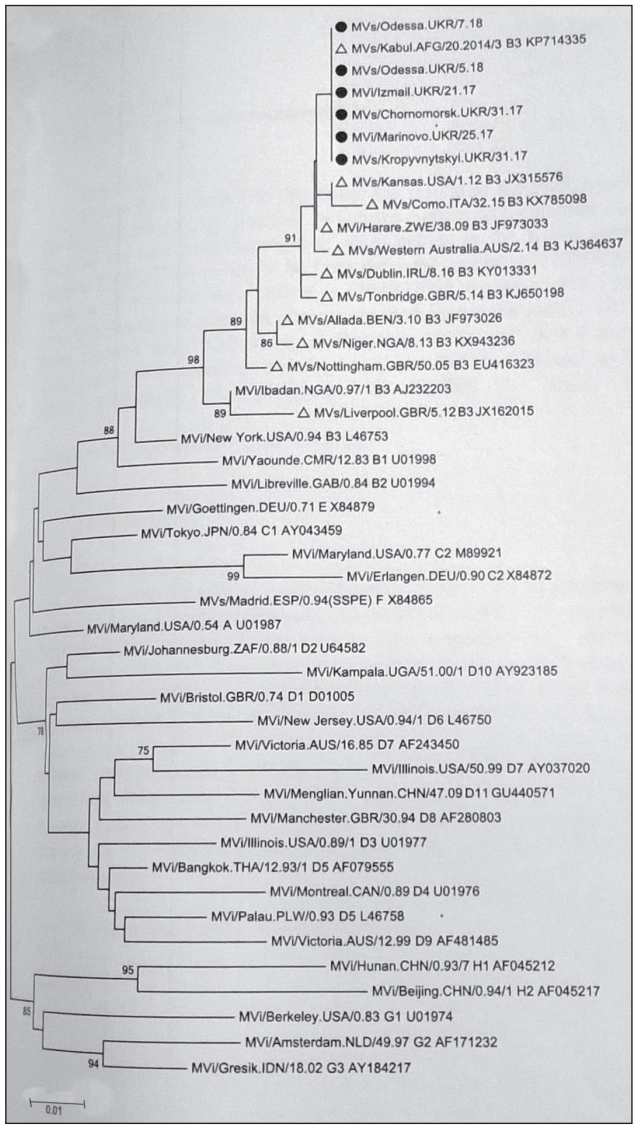


Рисунок 1. Філогенетичне дерево, що характеризує генетичну спорідненість виділених штамів вірусу кору, які циркулювали в Одеській області у 2017 році

Згідно з наведеними даними, усі штами, виділені в період 2012–2014 років, відносились до генотипу D4 та належали до штамів «Enfield 2007», які активно циркулювали в регіоні Західної Європи у 2007–2013 роках. Штами, які були виділені та циркулювали на території Одеської області у 2017 році, відносились до генотипу B3, генетичної лінії MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 B3/. Тобто підвищення рівня захворюваності на кір напряму корелює зі зміною циркулюючого штаму, що збігається з думками інших авторів [16].

Обговорення

Вірус кору (Measles virus) є типовим представником роду Morbillivirus родини Paramyxoviridae, що містить групу плейоморфних вірусів, які мають складний оболонковий суперкапсид з поверхневими глікопротеїдами (H- та F-білками). Нуклеокапсид містить комплекс несегментованої негативної одноланцюгової молекули РНК з головним білком нуклеокапсиду (N), фосфопротеїду (P) та РНК-залежної РНК-полімерази (L) [3, 17]. Геном містить шість генів, з яких здійснюється зчитування інформації. Блоки транскрипції призводять до утворення восьми білків за допомогою альтернативної рамки зчитування та редагування РНК [18].

Згідно з класифікацією ВООЗ, віруси кору дикого типу підрозділяють на вісім груп, позначених літерами від A до H, які вміщують 24 генотипи (A, B1-3, D1-11, E, F, G1-3 і H1-2), ґрунтуючись на нуклеотидних послідовностях, що кодують найбільш варіабельні гени гемаглютиніну, нуклеопротеїну [19]. Молекулярно-генетичні дослідження циркулюючих штамів вірусу кору разом з епідемічними дослідженнями дозволяють ідентифікувати та класифікувати їх, що, у свою чергу, дозволяє провести епідрозслідування та визначити пов'язаність випадків захворювання із дикими циркулюючими або занесеними з інших країн, а подекуди й вакцинними штамами.

У різних регіонах земного шару циркулюють різні штами, які можуть виявлятись у більшій кількості в період епідемічних спалахів. У міжепідемічні періоди зазвичай циркулюють інші штами. Зараз, за даними ВООЗ, найбільш поширеним під час епідемічних спалахів у всьому світі є генотип B3 [16, 19]. Так, за останні 10 років в Африці під час епідемічних спалахів переважно циркулював саме цей генотип вірусу кору [20]. У Пакістані в період епідемічного спалаху в Ісламабаді в 2013–2015 роках циркулювали штами переважно генотипу B3, які диференціювали на 3 кластери (B3.1, B3.2 і B3.3) [21].

Однак не в усіх країнах світу під час спалахів переважає циркуляція штаму B. Так, у Китаї з 2016 року було оголошено про статус елімінації кору. Але у 2017 році в провінції Цзянсу спостерігався спалах кору серед невакцинованих осіб, викликаний генотипом D8, який автори вважають завезеним [22]. Хоча у березні 2019 р. в аеропорту Гонконгу спостерігався спалах, викликаний саме вірусом кору B3. У 33 зразках з респіраторного тракту від 33 осіб, 29 з яких були працівниками аеропорту, у ПЛР типували саме цей вірус [23].

На Тайвані, незважаючи на те, що кількість щепленого населення з 2001 року підтримувалась на рівні 95 %, у 2002, 2009 та 2011 роках спостерігались епідемічні спалахи. Проведене генотипування 37 випадків захворювання показало, що основним циркулюючим штамом до 2010 року був генотип H1. У 2012 та 2014 роках спостерігалось поновлення циркуляції штаму H1, тоді як у 2010–2011 роках найчастіше виявлявся генотип D9. Ці факти пов'язують з імпортуванням штаму з генотипом D9 з Китаю та В'єтнаму. У 2014 році на Тайвані вперше починає циркулювати генотип B3 після його завезення з Філіппін. Паралельно з ним циркулюють генотип D8, який пов'язують з можливим занесенням з Індії, Індонезії, Таїланду, та генотип D9, який може бути імпортованим з Малайзії. У всякому разі, значний ріст випадків захворювання на кір пов'язаний з генотипами, що циркулюють у сусідніх країнах, і це свідчить про поновлення кору в Азії з 2014 року [24].

У сусідній з Китаєм Індонезії до 2009 року спалахи кору були пов'язані з генотипами G2, G3 та D9. Генотип D8 також зустрічався в регіоні Південно-Східної Азії, але реєструвався лише у випадках, пов'язаних із спорадичними захворюваннями. У 2013–2014 роках на Суматрі та у Джакарті спостерігалось поєднане циркулювання генотипів D9, B3 та D8. Враховуючи низький рівень охоплення населення щепленням (69,5 %), можна очікувати підйому захворюваності на кір і в цьому регіоні [25].

У Японії остання епідемія кору спостерігалась у 2007–2008 роках і була викликана штамами генотипу D5. Регіональне бюро ВООЗ для країн Західної частини Тихого океану підтвердило елімінацію кору в Японії в березні 2015 року. У період з 2006 по 2015 рік було зареєстровано 17 імпортованих або пов'язаних із завезенням випадків, генотип яких був ідентифікований як H1, D4, D8 та B3 [26]. У березні — квітні 2017 року, після елімінації кору, у Японії стався спалах, викликаний 38 модифікованими та 22 типовими штамами [27]. Дуже докладне молекулярно-генетичне дослідження, проведене в Японії, показало, що в період між 2008 та 2017 роками було виділено та класифіковано 7 генотипів вірусу кору (D5, D4, D9, H1, G3, B3 та D8). Штами генотипів D9, H1 і B3 виявлялись лише періодично, штам D8 виявлявся постійно, навіть у період після елімінації кору між 2015 та 2017 роками. Виявлений у 2008 році штам D5 був значно поширений, але не реєструвався в Японії вже після 2010 року. Більшість штамів генотипу B3, що були виявлені в Японії, такі: MVi/Harare.ZWE/38.09/ (B3-Harare), MVs/Kansas.USA/1.12/ (B3-Kansas), MVs/Como.ITA/32.15/, MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 та MVs/Western Australia.AUS/2.14/ [28]. Такий розширений аналіз дозволяє визначити еволюцію циркулюючих штамів у післяепідемічний період.

У Швейцарії підвищення охоплення щепленням населення та інші профілактичні заходи також призвели до того, що з 2011 року ВООЗ не було зареєстровано жодного спалаху захворюваності на кір. Проведення генотипування циркулюючих штамів у епідемічний період (2007–2011 роки) свідчить, що домінуючими були штами з генотипами D5 і D4 і меншою мірою B3. Тоді як у післяепідемічний період (2011–2018 роки) переважали віруси генотипу D8 й рідше — B3. Крім того, у період з 2007 по липень 2018 року були виявлені й інші генотипи: D9, G3 і H1. Слід підкреслити, що в післяепідемічний період (2016–2018 роки), коли циркуляція вірусу була обмежена, завжди виявляли варіанти B3 та D8 [29].

У Латвії за період 2011–2018 років було виділено 47 клінічних зразків від 31 особи, які в подальшому проходили генотипування у регіональній референс-лабораторії ВООЗ в Інституті Роберта Коха, Німеччина (WHO Regional reference laboratory (RRL) in Robert Koch Institute, Germany). Серед них було виявлено 3 різних генотипи: D4 у 2011 та 2012 рр., B3 у 2014 р. та наприкінці 2017 р. — у першій половині 2018 р. і D8 у другій половині 2018 року [30].

У 2017 році референс-лабораторії Європейського регіону ВООЗ внесли до бази дані нуклеотидних послідовностей вірусів кору, виділених з 3077 ізолятів від хворих (станом на 11.04.2018). За цей період у регіоні були виявлені такі генотипи: B3 (n = 1967), D8 (n = 1080), H1 (n = 28) і D9. Переважаючими генотипами в Європейському регіоні за період між 2015 і 2018 роками були декілька ліній B3. Найчастіше, у 23 випадках з 28, реєструвався домінантний штам Dublin.IRL/8.16/ (70 % з усіх варіантів B3) [15]. Інші штами B3 (Saint Denis.FRA/36.17/, Niger.NGA/8.13/, Kansas.USA/1.12/ і Kabul.AFG/20.2014/3) були зареєстровані рідше. 26 країн повідомили про виявлення генотипу D8. Причому у 12 країнах був виявлений варіант Osaka.JPN/29.15/, хоча зустрічались і інші штами D8 (Herborn.DEU/05.17/, Cambridge.GBR/5.16/, Frankfurt Main.DEU/17.11/ та Hulu Langat.MYS/26.11/). Генотип H1, що зазвичай циркулює в Азії, був виявлений у п'яти країнах Європейського регіону, послідовності D9 були зареєстровані лише у двох країнах [31].

Висновки

Таким чином, дані, отримані у вірусологічній лабораторії відділу дослідження біологічних факторів Державної установи «Одеський обласний лабораторний центр МОЗУ», цілком збігаються з даними щодо циркуляції генотипів, які зустрічались у певний час в Європейському регіоні залежно від кількості захворілих. У міжепідемічний період 2012–2014 років циркулював переважно генотип D4, а починаючи з 2017 року, коли спостерігається підвищення кількості захворілих, пов'язане з новим епідемічним спалахом, на півдні України циркулював переважно генотип B3, генетичної лінії MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 B3. Як бачимо, ці дані збігаються з даними, наведеними у літературних джерелах.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Rota P.A., Moss W.J., Takeda M., de Swart R.L., Thompson K.M., Goodson J.L. Measles. Nat. Rev. Dis. Primers. 2016 Jul 14. 2. 16049. doi: 10.1038/nrdp.2016.49. PMID: 27411684.

2. Griffin D.E., Lin W.H.W. and Nelson A.N. Understanding the causes and consequences of measles virus persistence [version 1; peer

review: 2 approved]. F1000Research 2018. 7(F1000 Faculty Rev). 237. Режим доступу: https://doi.org/10.12688/f1000research.12094.1

3. Гридіна Т.Л. Кір: збудник, особливості патогенезу, можливі ускладнення, профілактика. Одеський медичний журнал. 2018. № 6. С. 69-74. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Omj_2018_6_16

4. Griffin D.E. Measles virus. In: Knipe D.M., Howley P.M., editors. Fields Virology. Volume 6. Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA, 2013. P. 1042-1069.

5. Naim H.Y. Measles virus: A pathogen, vaccine, and a vector. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2015. № 11(1). P. 21-26. Available from: http://doi.org/10.4161/hv.34298

6. Griffin D.E. Measles Vaccine. Viral Immunology. 2018. Ahead of print. Available from: http://doi.org/10.1089/vim.2017.0143

7. Holzmann H., Hengel H., Tenbusch M., Doerr H.W. Millennium Development Goals. United Nations. Eradication of measles: Remaining challenges. Med. Microbiol. Immunol. 2016. 205. P. 201-208.

8. Benecke O., DeYoung S.E. Anti-Vaccine Decision-Making and Measles Resurgence in the United States. Glob. Pediatr. Health. 2019 Jul 24. 6. 2333794X19862949. doi: 10.1177/2333794X19862949. PMID: 31384629; PMCID: PMC6657116.

9. Cutts F.T., Lessler J., Metcalf C.J. Measles elimination: Progress, challenges and implications for rubella control: Expert Rev. Vaccines. 2013. 12. P. 917-932. WHO. Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012-2020 [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 5]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396_eng.pdf.

10. World Health Organization. Measles fact sheet no. 286. Updated February 2019. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/

11. Ristić M., Milošević V., Medić S., et al. Sero-epidemiological study in prediction of the risk groups for measles outbreaks in Vojvodina, Serbia. PLoS ONE. 2019. 14(5). e0216219. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216219

12. Ledd C., Cinà D., Garozzo S.F., et al. Vaccine-preventable disease in healthcare workers in Sicily (Italy): seroprevalence against measles. Future Microbiology. 2019. Published Online: 12 Jun 2019. Available from: https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0263

13. Гончаров В.О., Котлик Л.С., Скопенко А.В., Грузевський О.А., Гридіна Т.Л. Епідемічні показники щодо кору в Одеській області. Актуальна інфектологія. 2019. 7(2). Available from: http://www.mif-ua.com/archive/article/47270. doi: http://dx.doi.org/10.22141/2312-413x.7.2.2019.161152

14. 8th meeting of the European RVC, 12-14 June 2019. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/413236/8th-RVC-Report.pdf.

15. WHO. Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012–2020 [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 5]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396_eng.pdf

16. Kalinichenko, S.V., Melentyeva, K.V., Toryanik, I.I., et al. Genetic monitoring of endemic measles virus circulation in European countries. Annals of mechnikov institute. 2020. 2. P. 57-70. Available from: http://doi.org/10.5281/zenodo.3885184

17. Laksono B.M., de Vries R.D., McQuaid S., et al. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. Viruses. 2016. № 8(8). P. 210. Available from: doi: 10.3390/v8080210

18. Randall R.E., Griffin D.E. Within host RNA virus persistence: mechanisms and consequences. Curr. Opin. Virol. 2017. № 23. P. 35-42.

19. WHO. Policy statement on data sharing by WHO in the context of public health emergencies (as of 13 April 2016). Wkly Epidemiol. Rec. 2016. 91(18). P. 237-40.

20. Lekana-Douki S.E., Sir-Ondo-Enguier P.N., Banga-Mve-Ella O., et al. Epidemiology and molecular characterization of the re-emerging measles virus among children and adults in the Haut-Ogooue, Gabon BMC. Infectious Diseases. 2019. 19. P. 90.

21. Zaidi S.S.Z., Hameed A., Rana M.S., et al. Identification of measles virus genotype B3 associated with outbreaks in Islamabad, Pakistan, 2013–2015. Journal of Infection and Public Health. 2018. 11 (4). P. 540-545. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.10.011.

22. Deng Xiuying, Hu Ying, Lu Peishan, Zhou Ming-hao, Guo Hongxiong. The first outbreak of measles virus caused by imported genotype D8 in Jiangsu province of China. Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2019. 23(1). P. 66-69. Epub May 20, 2019. Available from: https://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2019.02.003.

23. Wong C.H., Chuang S.K., Lam W.H., Lam H.Y., Lam T.S., Ho L.M.R., et al. Investigation and control of a measles outbreak at the Hong Kong International Airport, 2019. Western Pac. Surveill Response J. 2020. 10(2). Available from: doi: 10.5365/wpsar.2019.10.2.007

24. Cheng W.Y., Wang H.C., Wu H.S., Liu, M.T. Measles surveillance in Taiwan, 2012–2014: changing epidemiology, immune response, and circulating genotypes. J. Med. Virol. 2016. 88. P. 746-753. Available from: https://doi.org/10.1002/jmv.24392

25. Hartoyo E., Wiyatno A., Jaya U.A., Ma'roef C.N., Monagin C., Myint K.S., Safari D. Occurrence of measles genotype D8 during a 2014 outbreak in Banjarmasin, South Kalimantan, Indonesia Hartoyo. International Journal of Infectious Diseases. 2016. 54. P. 1-3. Available from: DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.029

26. Miyoshi M., Komagome R., Yamaguchi H., et al. Detection of Measles Virus Genotypes B3, D4, D5, D8, and H1 in the Surveillance System in Hokkaido, Japan, 2006-2015, the Last Decade toward the Elimination. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2017. 70(3). P. 317-319. Available from: https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2016.253

27. Komabayashi K., Seto J., Tanaka S., et al. The largest measles outbreak, including 38 modified measles and 22 typical measles cases in its elimination era in Yamagata, Japan, 2017. Jpn. J. Infect. Dis. 2018. 71. P. 413-418. doi: 10.7883/yoken.JJID.2018.083

28. Seki F., Miyoshi M., Ikeda T., et al. Nationwide Molecular Epidemiology of Measles Virus in Japan Between 2008 and 2017. Front. Microbiol. 2019. 10. 1470. doi: 10.3389/fmicb.2019.01470

29. Richard J.-L., Mäusezahl M., Basler S., Eckert N. Approaching measles elimination in Switzerland: changing epidemiology 2007–2018. Swiss Med. Wkly. 2019. 149. w20102. doi: http://dx.doi.org/10.4414/smw.2019.20102

30. Savicka O., Kolupajeva T., Aniscenko A., et al. Measles virus genotypes circulating in Latvia, 2011–2018. Available from: https://express.converia.de/frontend/index.php?page_id=10122&additions_conferenceschedule_action=detail&additions_conferenceschedule_controller=paperList&pid=23127&hash=eabff76cae018d35c35277d7eab285ae796e3199bbc67a09fa898a545396c84b

31. Эпидемиологическая оценка отдельных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией. Эпидемиологическая справка ВОЗ. 2018. № 1. Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/371434/epibrief-1-2018-rus.pdf?ua=1.

Отримано/Received 16.08.2021
Рецензовано/Revised 26.08.2021
Прийнято до друку/Accepted 01.09.2021

Information about authors
Tetyana Hrydina, PhD, Associated Professor, Department of microbiology, virology and immunology, Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine; fax: 38 (067) 489 76 59; e-mail: tatyanagridina1207@gmail.com; phone +38 (067) 489 76 59. https://orcid.org/0000-0001-9588-5611
Honcharov V.O., Director of the State Institution "Odessa Regional Laboratory Center" of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine
Kotlik L.S., doctor-virologist of Virological Laboratory of the Department of Biological Factors Research of the State Institution "Odessa Regional Laboratory Center of the Ministry of Health", Odesa, Ukraine
Skopenko O.V., doctor-virologist of Virological Laboratory of the Department of Biological Factors Research of the State Institution "Odessa Regional Laboratory Center of the Ministry of Health", Odesa, Ukraine
Hruzevsky O.A., PhD, Head of Department of Microbiology, Virology and Immunology, Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine
Radkevich K.R., associate professor of Department of Microbiology, Virology and Immunology, Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

T.L. Hrydina[1], V.O. Honcharov[2], L.S. Kotlik[2], O.V. Skopenko[2], O.A. Hruzevsky[1], K.V. Radkevich[1]
[1] Odesa National Medical University, Odesa. Ukraine
[2] State Institution "Odessa Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine", Odesa, Ukraine

Results of isolation and genotyping of measles viruses that circulated in 2012–2017 in the Odesa region

Abstract. ***Background.*** The circulation of different strains of the measles virus is closely related to the region and the incidence rate since circulating strains can change during epidemic outbreaks and in interepidemic periods. According to the WHO, the B3 strain is most common during outbreaks worldwide. Therefore, typing of circulating strains of measles virus, especially during an epidemic outbreak, is an important process, including for predicting the development of an epidemic. The study was aimed to identify and determine the genotype of measles virus types that circulate in Ukraine during 2012–2019. ***Materials and methods.*** Materials of the reporting documentation of the State Institution "Odessa Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine" in the Odessa region during 2012–2019 were used and analyzed. Materials from patients with suspected measles were used for molecular biological, genetic, analytical, and statistical approaches investigation. Following the standard WHO protocol for sequencing and phylogenetic analysis, circulating measles virus strains were isolated from the patient in a special culture of Vero/SLAM cells. Measles virus RNA was isolated from the resulting virus-containing material after cultivation and RT-PCR was performed. The resulting cDNA was sent for genotyping, which was carried out at the WHO reference laboratory for the diagnosis of measles and rubella in Luxembourg (WHO RRL). ***Results.*** Twenty strains of measles virus from 45 samples (urine and nasopharyngeal swabs) from patients diagnosed with measles were isolated during 2012–2014. Virus isolation was not carried out in 2015–2016 due to isolated cases of the disease. Twenty-four virus strains from 164 samples were isolated in 2017. ***Conclusions.*** The results obtained at the State Institution "Odessa Regional Laboratory Center" demonstrated that during the interepidemic period of 2012–2014, the D4 genotype circulated in the region. But since 2017, when there was an increas of cases associated with a new epidemic outbreak, B3, genetic line MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 B3 mainly circulates in the region of southern Ukraine. As you can see, these data completely coincide with the data about circulating genotypes that were found at a certain time in the European Region, according to the data from the literature.

Keywords: measles; laboratory diagnostics; polymerase chain reaction; isolation of circulating virus strains; genotyping

Актуальна® Інфектологія

УДК 612.24-002:616-071-073.75:615.33:355.72 *DOI: https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.5-6.2021.246694*

Трихліб В.І.[1], Бєляєва К.П.[1], Цюрак Н.Р.[1], Палатна Л.О.[2]

[1] Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

[2] Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Особливості показників загального аналізу крові у хворих із негоспітальною пневмонією під час пандемії COVID-19

Резюме. *У статті наведені дані огляду літератури щодо негоспітальної пневмонії та дані обстеження хворих із негоспітальною пневмонією під час пандемії нової коронавірусної інфекції COVID-19. При легкій формі спостерігається відсутність змін у частоті виявлення лейкоцитозу у хворих із легким перебігом протягом 10 днів перебування у стаціонарі. Спостерігається тенденція до збільшення частки хворих з нормальною кількістю лейкоцитів, лімфоцитів вже з 4–6-ї доби перебування у стаціонарі. Лейкопенія відзначалась у 9,3 % пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації та не спостерігалась у подальшому. Вірогідно лімфопенія реєструвалась у перші 1–6 днів перебування у стаціонарі та не спостерігалась у пацієнтів із 7–9-го дня перебування у стаціонарі. Гранулоцитоз відзначався у 27,6 % пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, та в подальші дні їх відсоток значно зменшувався, водночас значно збільшувався відсоток осіб з нормальною кількістю гранулоцитів. Нормальний рівень тромбоцитів спостерігався у більшості хворих (93,8 %) на 1–3-й день перебування у стаціонарі, а тромбоцитопенія реєструвалась тільки у 6,3 % пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації. При середньотяжкій формі у 24,7 % пацієнтів був відзначений лейкоцитоз на 1–3-й день перебування у стаціонарі, на 7–9-й день лікування їх відсоток збільшився до 28,8 ($p > 0,05$). У більшості хворих (66,7 %) в перші три дні реєструвався нормоцитоз, а лейкопенія відзначалась у 8,7 % пацієнтів на 1–3-й день. Вірогідно частка реєстрованого лімфоцитозу збільшувалась, а лімфопенії — зменшувалась під час перебування хворих у стаціонарі вже з 4–6-ї доби. Гранулоцитоз реєструвався у 23,2 % пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі з подальшим вірогідним зменшенням їх відсотка вже з 4–6-ї доби. Підвищений вміст паличкоядерних нейтрофілів реєструвався в перші три дні у 51,6 % хворих, і їх відсоток вірогідно зменшувався після 4-ї доби. У більшості хворих (77,3 %) реєструвався нормальний рівень тромбоцитів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, а тромбоцитопенія в цей термін — у 16,7 %. Серед пацієнтів віком 20–30 років у більшості випадків реєструвалась нормальна кількість лейкоцитів (65,5 %), а у 25,5 % — лейкоцитоз на 1–3-й день після госпіталізації. Лімфоцитоз в перші 3 дні реєструвався у 9 % хворих і в подальшому суттєво збільшувався, лімфопенія відзначалась у 31 % пацієнтів на 1–3-й день та в подальшому зменшувалась, гранулоцитоз — у 25 % пацієнтів, підвищені рівні паличкоядерних нейтрофілів — у 43,8 %, тромбоцитоз — у 7,3 %, тромбоцитопенія — у 10,9 %. У 28 % пацієнтів віком 31–40 років в перші 3 дні після госпіталізації реєструвався лейкоцитоз, у 72 % — нормальна кількість лейкоцитів, лейкопенія не відзначалась, у 48 % хворих була лімфопенія, у 15,8 % хворих — гранулоцитоз, у 65,2 % — підвищені рівні паличкоядерних нейтрофілів, у 8 % спостерігався тромбоцитоз, у 8 % — тромбоцитопенія. У більшості пацієнтів (66,7 %) віком 41–50 років на 1–3-й день після госпіталізації реєструвався нормоцитоз, у 19 % — лейкоцитоз, у 14,3 % — лейкопенія, у 14,3 % — лімфоцитоз, у 38,1 % — лімфопенія, у 3 (25 %) — гранулоцитоз, підвищені рівні паличкоядерних нейтрофілів відзначались у 65 %, тромбоцитоз — у 4,8 %, тромбоцитопенія — у 28,5 % пацієнтів. У пацієнтів віком 51–60 років на 1–3-й день після госпіталізації були виявлені такі показники загального аналізу крові: у 16,1 % пацієнтів — лейкоцитоз, у 83,9 % —*

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologiâ»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Трихліб Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, Українська військово-медична академія, вул. Іллєнка, 24, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: v.tryhleb@gmail.com

For correspondence: Volodymyr Trykhlib, MD, PhD, Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Ilyenka st., 24, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: v.tryhleb@gmail.com

нормальна кількість лейкоцитів, лейкопенія не відзначалась, у 16,1 % — лімфоцитоз, у 22,6 % — лімфопенія, у 20 % — гранулоцитоз, у 39,3 % — підвищені рівні паличкоядерних нейтрофілів, у 3,2 % — тромбоцитоз, у 16,2 % — тромбоцитопенія. У хворих віком понад 60 років на 1–3-й день після госпіталізації були виявлені такі зміни: у 38,8 % пацієнтів — лейкоцитоз, у 49 % — нормальна кількість лейкоцитів, у 12,2 % — лейкопенія, у 12,2 % — лімфоцитоз, у 51,1 % — лімфопенія, гранулоцитоз не відзначався, у 25 % — гранулоцитопенія, у 60 % — підвищені рівні паличкоядерних нейтрофілів, у 8,2 % — тромбоцитоз, у 18,3 % — тромбоцитопенія.

Ключові слова: *негоспітальна пневмонія; показники лабораторних аналізів*

Вступ

Пневмонія належить до числа поширених інфекційних захворювань і займає перше місце серед причин летальності від інфекційних хвороб і шосте місце серед усіх причин летальності [1–3]. За оцінками, захворюваність становить 2–12 випадків на 1000 населення на рік [4, 5]. У Європі щороку госпіталізують до 32 % хворих з негоспітальною пневмонією, а рівень смертності від неї сягає 9,1 % [6–8]. Національний центр статистики охорони здоров'я США повідомив про 1,7 мільйона відвідувань відділень невідкладної допомоги у 2017 році, в яких пневмонія була основним діагнозом виписки, і визначив пневмонію як причину смерті 49 157 осіб у 2017 році [9, 10].

Незважаючи на те, що лікарі лікували пневмонію протягом століть, кожен етап процесу прийняття клінічних рішень все ще створює труднощі: від визначення найбільш відповідного режиму догляду за пацієнтом із підозрою на пневмонію до планування подальшого спостереження після закінчення антибіотикотерапії [10]. Лікування антибіотиками зазвичай емпіричне, оскільки збудник захворювання в основному невідомий при зверненні [11].

Натомість у 2019 році світ стикнувся з новим викликом. Спалах нової хвороби Coronavirus 2019 (COVID-19), спричиненої тяжким гострим респіраторним синдромом SARS-CoV-2, розпочався у грудні 2019 року. З того часу хвороба спричинила глобальну пандемію, і станом на 26 червня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) повідомила про близько 10 мільйонів випадків захворювання на COVID-19 у всьому світі із приблизно 500 000 смертей [12]. 31 січня 2020 року ВООЗ після попередньої декларації визначила хворобу коронавірусу надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, що викликає міжнародне занепокоєння [13].

У багатьох дослідженнях вже були оцінені клінічні особливості COVID-19, але порівняння його з тяжким гострим респіраторним синдромом COVID-19-негативної негоспітальної пневмонії досі незрозуміле. Більше того, смертність від COVID-19 корелює з тяжкістю захворювання, але показники класифікації тяжкості не вказані [13]. Це створює значні труднощі у диференціальній діагностиці COVID-19-негативної пневмонії та пневмонії, викликаної коронавірусом.

Прояви позалікарняної пневмонії включають респіраторні симптоми (кашель, мокротиння, задишка, біль у грудях) та загальні симптоми інфекції (лихоманка, переохолодження, нездужання, грипоподібні симптоми, симптоми кровообігу, порушення свідомості), а також відповідні фізичні дані (тахіпное, тахікардія, артеріальна гіпотензія, вогнищева аускультативна аномалія). Оскільки ці прояви не є чутливими або досить специфічними для остаточного діагнозу, рекомендується підтверджуючий рентген грудної клітки [14] та не менше 2 клінічних ознак із нижченаведених:

1) гострий початок захворювання з температурою тіла вище за 38 °C [14, 15];

2) кашель з виділенням мокротиння [14, 15];

3) фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації) [14–16];

4) лейкоцитоз (більше 10×10^9/л) та/або паличкоядерний зсув (більше 10 %) [15];

5) аномальні життєві показники (лихоманка, тахікардія > 100/хв) [14, 16];

6) підвищений рівень біомаркерів (наприклад, С-реактивний білок (СРБ) > 20–30 мг/л) [14, 16].

Виділяють малі та великі критерії тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії (МОЗ України, 2007) [4, 15].

Малі критерії:

1) частота дихання ≥ 30 за 1 хв;

2) порушення свідомості, сатурація кисню < 92 % (за даними пульсоксиметрії), pO_2 < 60 мм рт.ст.;

3) систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт.ст.;

4) двобічне або багаточасткове ураження легень, ознаки розпаду, плевральний випіт.

Великі критерії:

1) потреба у штучній вентиляції легень;

2) швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін у легенях (зростання розмірів інфільтрації > 50 % протягом найближчих 2 діб);

3) септичний шок або необхідність уведення вазопресорів ≥ 4 год;

4) гостра ниркова недостатність (кількість сечі < 80 мл за 4 год або рівень креатиніну сироватки крові > 0,18 ммоль/л за відсутності хронічної ниркової недостатності).

Про тяжкий перебіг негоспітальної пневмонії свідчить наявність у хворого ≥ 2 малих або 1 великого критеріїв, кожен із яких вірогідно підвищує ризик розвитку летального результату.

За результатами дослідження, яке включало 80 пацієнтів із негоспітальною пневмонією та 49 здорових осіб, рівні лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів, співвідношення моноцитів і лімфоцитів (MLR), співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів (PLR) та співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR) у групі з негоспітальною пневмонією були вищими, ніж у

контрольній групі, тоді як рівні лімфоцитів і гемоглобіну були нижчими (P < 0,05). Рівень моноцитів позитивно корелював із ШОЕ та негативно — з температурою тіла, аспартатамінотрансферазою та креатиніном. Показники NLR позитивно корелювали з С-реактивним білком, прокальцитоніном, ліжко-днями, АлАТ, АсАТ та індексом тяжкості пневмонії. MLR позитивно корелювало з С-реактивним білком, прокальцитоніном і температурою тіла [2].

Деякі порівняльні лабораторні показники між новою коронавірусною інфекцією COVID-19 та негоспітальною пневмонією за результатами дослідження (Wanfa Dai, Pei-Feng Ke, Zhen-Zhen et al., 2021) наведені в табл. 1 [17].

Мета. З метою покращення диференціальної діагностики негоспітальної пневмонії та пневмонії на фоні нової коронавірусної інфекції COVID-19 було проведене дослідження загального аналізу крові у хворих із негоспітальною пневмонією, які лікувались у відділенні пульмонології, після їх обстеження на РНК COVID-19 та отримання негативного результату.

Матеріали та методи

Проведений аналіз даних 195 медичних карт стаціонарних хворих, які лікувались у відділеннях Центрального госпіталю Міністерства внутрішніх справ України та національного військово-медичного клінічного центра «Головний військовий клінічний госпіталь» з приводу негоспітальної пневмонії після отримання негативного результату ПЛР в режимі реального часу на наявність РНК вірусу SARS-CoV-2 (COVID-19), після їх обстеження у відділенні, призначеному для лікування хворих із коронавірусною інфекцією після госпіталізації.

Була розроблена анкета для подальшого внесення даних в програму Microsoft Excel. Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми STATISTICA та Microsoft Excel.

Результати та обговорення

Серед хворих нашої вибірки було вірогідно більше чоловіків — 126 (64,6 %), жінок — 69 (35,4 %) (p = 0,02).

Із легким перебігом були 34 (17,4 %) пацієнти, із середньотяжким — 153 (78,5 %), з тяжким перебігом було 8 (4,1 %) пацієнтів. Переважно лікувались хворі з середньотяжким перебігом (p < 0,05).

Далі подана інформація стосовно отриманих даних щодо показників загального аналізу крові у хворих із негоспітальною пневмонією залежно від тяжкості перебігу.

Дані загального аналізу крові у хворих із легким перебігом

Пацієнтам з легким перебігом на 1–3-й день після госпіталізації було проведено 32 дослідження рівня лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів та ШОЕ, 29 досліджень рівня гранулоцитів та 24 дослідження рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 4–6-й день проведено 26 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, гранулоцитів, 24 дослідження рівнів тромбоцитів та 21 дослідження паличкоядерних нейтрофілів; на 7–9-й день

Таблиця 1. Лабораторні показники у хворих на нову коронавірусну інфекцію COVID-19 та негоспітальну пневмонію

Лабораторні показники	Негоспітальна пневмонія (60 хворих)		COVID-19 (61 хворий)		p
	N (%)	Mean (SD)	N (%)	Mean (SD)	
Прокальцитонін (ng/mL)	43 (72)	0,629 (0,838)	55 (90)	0,134 (0,184)	< 0,001
Моноаміноксидаза В (U/L)	35 (58)	4,569 (1,748)	53 (87)	3,538 (1,592)	0,001
Міоглобін (mg/L)	14 (23)	39,179 (29,421)	23 (38)	65,794 (87,039)	0,04
Мікро-С-реативний білок (mg/L)	41 (68)	63,943 (64,53)	13 (21)	22,568 (29,577)	0,004
Протромбіновий час (с)	30 (50)	12,780 (0,873)	53 (87)	12,460 (1,107)	0,04
Альбумін (g/L)	53 (88)	35,508 (5,929)	54 (89)	37,831 (6,169)	0,04
Співвідношення альбуміну та глобуліну	53 (88)	1,211 (0,295)	54 (89)	1,378 (0,482)	0,047
α-L-фукозидаза (U/L)	35 (58)	17,709 (5,167)	50 (82)	22,106 (5,698)	< 0,001
Сечова кислота (μmol/L)	44 (73)	284,193 (118,608)	54 (89)	325,261 (92,914)	0,007
Калій (mmol/L)	54 (90)	3,900 (0,462)	55 (90)	4,021 (0,392)	0,03
Лейкоцити ($\times 10^9$/L)	58 (97)	8,858 (5,576)	56 (92)	5,293 (2,047)	< 0,001
Нейтрофіли (%)	57 (95)	72,958 (15,544)	56 (92)	66,661 (14,013)	0,007
Лімфоцити (%)	56 (93)	18,646 (13,416)	56 (92)	24,014 (11,175)	0,002
Нейтрофіли ($\times 10^9$/L)	56 (93)	6,797 (5,525)	56 (92)	3,649 (1,949)	< 0,001
Моноцити ($\times 10^9$/L)	55 (92)	0,565 (0,337)	56 (92)	0,404 (0,194)	0,009
Еозинофіли ($\times 10^9$/L)	55 (92)	0,111 (0,213)	56 (92)	0,053 (0,072)	0,03
Базофіли ($\times 10^9$/L)	55 (92)	0,021 (0,013)	56 (92)	0,015 (0,013)	0,002
Еритроцити ($\times 10^{12}$/L)	56 (93)	4,028 (0,647)	56 (92)	4,284 (0,570)	0,008
Гемоглобін (g/L)	55 (92)	120,8 (17,326)	56 (92)	130,143 (16,888)	0,005
Гематокрит (L/L)	55 (92)	0,371 (0,052)	56 (92)	0,389 (0,049)	0,04

проведено 12 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, тромбоцитів та 10 досліджень рівня гранулоцитів.

При обстеженні на 1-шу — 3-тю добу перебування у стаціонарі у 11 (34,4 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз; на 4–6-й день у 9 (34,6 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз; на 7–9-й день лейкоцитоз був відзначений у 4 (33,3 %) пацієнтів ($p > 0,05$). З нормальною кількістю лейкоцитів на 1–3-й день після госпіталізації зареєстровано 18 (56,3 %) пацієнтів, на 4–6-й день — 17 (65,4 %), на 7–9-й день — 8 (66,7 %) пацієнтів ($p > 0,05$). Лейкопенія відзначалась у 3 (9,3 %) пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації та не спостерігалась у подальшому ($p = 0,06$). Лімфоцитоз відзначався у 8 (25 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 9 (34,6 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 5 (41,7 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). Нормальні рівні лімфоцитів відзначались у 14 (43,8 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 11 (42,3 %) пацієнтів на 4–6-й день, у 7 (58,3 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). Вірогідно лімфопенія реєструвалась у перші дні перебування у стаціонарі (у 10 (31,3 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 6 (23 %) пацієнтів на 4–6-й день) та не спостерігалась у пацієнтів на 7–9-й день перебування у стаціонарі ($p = 0,03$). Гранулоцитоз відзначався у 8 (27,6 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 3 (11,5 %) пацієнтів на 4–6-й день, у 1 (10 %) пацієнта на 7–9-й день ($p > 0,05$). Нормальний рівень гранулоцитів відзначався у 14 (48,3 %) пацієнтів на 1–3-й день, в наступні дні спостерігається тенденція до збільшення їх частки — у 18 (69,2 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 6 (60 %) на 7–9-й день ($p > 0,05$). Тромбоцитоз не спостерігався у пацієнтів віком 20–30 років на 1–3-й день після госпіталізації, проте спостерігався у 1 (4,2 %) пацієнта на 4–6-й день та у 1 (8,3 %) пацієнта на 7–9-й день перебування у стаціонарі ($p > 0,05$). Нормальний рівень тромбоцитів спостерігався у 30 (93,8 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 22 (91,7 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 11 (91,7 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$), що вказує на відсутність змін у частоті виявлення нормальних рівнів тромбоцитів у хворих із легким перебігом протягом 10 днів перебування у стаціонарі. Тромбоцитопенія реєструвалась у 2 (6,3 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 1 (4,2 %) пацієнта на 4–6-й день та не спостерігалась на 7–9-й день ($p > 0,05$). ШОЕ на 1–3-й день перебування у стаціонарі становила: Me = 24 мм/год, min = 14 мм/год, max = 34 мм/год. На 4–6-й день ШОЕ становила: Me = 20 мм/год, min = 2 мм/год, max = 60 мм/год. На 7–9-й день ШОЕ становила: Me = 22,3 мм/год, min = 5 мм/год, max = 58 мм/год.

Показники загального аналізу крові у хворих із середньотяжким перебігом негоспітальної пневмонії

Пацієнтам з середньотяжким перебігом на 1–3-й день після госпіталізації було проведено 150 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 99 досліджень рівня гранулоцитів та 124 дослідження рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 4–6-й день проведено 83 дослідження рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 67 досліджень рівня гранулоцитів та 70 досліджень рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 7–9-й день проведено 59 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 38 досліджень рівня гранулоцитів та 50 досліджень рівня паличкоядерних нейтрофілів. Із них у 37 (24,7 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз на 1–3-й день перебування у стаціонарі; на 4–6-й день у 18 (21,7 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз; на 7–9-й день лейкоцитоз був відзначений у 17 (28,8 %) пацієнтів ($p > 0,05$). З нормальною кількістю лейкоцитів на 1–3-й день після госпіталізації було 100 (66,7 %) пацієнтів, на 4–6 день — 64 (77,1 %), на 7–9-й день — 40 (67,8 %) ($p > 0,05$). Лейкопенія відзначалась у 13 (8,7 %) пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації, у 1 (1,2 %) пацієнта на 4–6-й день та у 2 (3,4 %) пацієнтів на 7–9-й день перебування у стаціонарі ($p > 0,05$). Вірогідно частка реєстрації лімфоцитозу збільшувалась під час перебування хворих у стаціонарі (у 18 (12 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 22 (26,5 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 21 (35,6 %) пацієнта на 7–9-й день ($p = 0,002$)). Нормальні рівні лімфоцитів відзначались у 74 (49,3 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 42 (50,6 %) пацієнтів на 4–6-й день, у 29 (49,2 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). Вірогідно частка хворих із лімфопенією зменшувалась під час перебування на стаціонарному лікуванні (58 (38,7 %) пацієнтів на 1–3-й день, 19 (22,9 %) пацієнтів на 4–6-й день та 9 (15,3 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p = 0,007$)). Гранулоцитоз відзначався у 23 (23,2 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 8 (11,9 %) пацієнтів на 4–6-й день, у 5 (13,2 %) пацієнтів на 7–9-й день, що вказує на вірогідне зниження рівнів гранулоцитів з 4-го дня перебування у стаціонарі ($p = 0,03$). Нормальні рівні гранулоцитів відзначались у 57 (57,6 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 36 (53,7 %) на 4–6-й день, у 17 (44,7 %) на 7–9-й день ($p > 0,05$). Зниження рівнів гранулоцитів відзначалось у 19 (19,2 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 23 (34,3 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 16 (42,1 %) пацієнтів на 7–9-й день, що вказує на вірогідне зниження рівнів гранулоцитів після 4-го дня перебування у стаціонарі ($p = 0,01$). Вірогідно частота реєстрації підвищених рівнів паличкоядерних нейтрофілів зменшувалась під час перебування хворих на стаціонарному лікуванні (у 64 (51,6 %) пацієнтів — на 1–3-й день, у 23 (32,9 %) пацієнтів — на 4–6-й день та у 12 (24 %) пацієнтів — на 7–9-й день ($p = 0,006$)). Тромбоцитоз спостерігався у 9 (6 %) пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації, у 9 (10,8 %) пацієнтів — на 4–6-й день та у 4 (6,8 %) пацієнтів — на 7–9-й день перебування у стаціонарі ($p > 0,05$). Нормальний рівень тромбоцитів спостерігався у 116 (77,3 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 70 (84,3 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 49 (83,1 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). Тромбоцитопенія відзначалась у 25 (16,7 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 4 (4,8 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 6 (10,2 %) пацієнтів на 7–9-й день, що вказує на вірогідне збільшення рівнів тромбоцитів з 4-го дня перебування у стаціонарі в пацієнтів з тромбоцитопенією ($p = 0,004$). ШОЕ на 1–3-й день перебування у стаціонарі становила: ME = 24,8 мм/год, min = 3 мм/год,

max = 62 мм/год. На 4–6-й день ШОЕ становила: ME = 20,5 мм/год, min = 3 мм/год, max = 61 мм/год. На 7–9-й день ШОЕ становила: ME = 16 мм/год, min = 2 мм/год, max = 57 мм/год.

Дані загального аналізу крові у хворих з негоспітальною пневмонією залежно від віку та терміну перебування у стаціонарі

Пацієнтам віком 20–30 років на 1–3-й день після госпіталізації було проведено 55 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 44 дослідження рівня гранулоцитів та 32 дослідження рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 4–6-й день проведено 33 дослідження рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 30 досліджень рівня гранулоцитів та 22 дослідження рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 7–9-й день проведено 17 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 15 досліджень рівня гранулоцитів та 13 досліджень рівня паличкоядерних нейтрофілів.

У 14 (25,5 %) пацієнтів віком 20–30 років відзначався лейкоцитоз на 1–3-й день після госпіталізації, на 4–6-й день перебування у стаціонарі у 6 (18,2 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз; на 7–9-й день лейкоцитоз був відзначений у 6 (35,3 %) пацієнтів (p > 0,05). З нормальною кількістю лейкоцитів на 1–3-й день після госпіталізації було 36 (65,5 %) пацієнтів, на 4–6-й день — 27 (81,8 %), на 7–9-й день — 11 (64,7 %) (p > 0,05). Лейкопенія реєструвалась у 5 (9,0 %) пацієнтів віком 20–30 років на 1–3-й день після госпіталізації та не спостерігалась у подальшому. Вірогідно відсоток хворих із лімфоцитозом віком 20–30 років збільшувався під час перебування на стаціонарному лікуванні (у 5 (9 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 9 (27,3 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 4 (23,5 %) пацієнтів на 7–9-й день (p = 0,02)). Нормальні рівні лімфоцитів відзначались у 33 (60 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 16 (48,5 %) пацієнтів на 4–6-й день, у 9 (52,9 %) пацієнтів на 7–9-й день (p > 0,05), що вказує на відсутність тенденції до збільшення випадків реєстрації нормальних рівнів лімфоцитів під час стаціонарного лікування. Лімфопенія відзначалась у 17 (31 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 8 (24,2 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 4 (23,5 %) пацієнтів на 7–9-й день перебування у стаціонарі (p > 0,05). Гранулоцитоз відзначався у 11 (25 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 3 (10 %) пацієнтів на 4–6-й день, у 3 (20 %) на 7–9-й день, що вказує на тенденцію до зниження рівнів гранулоцитів з 4-го дня перебування у стаціонарі (p > 0,05). Нормальні рівні гранулоцитів відзначались у 24 (54,5 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 18 (60 %) — на 4–6-й день, у 7 (46,7 %) — на 7–9-й день (тенденція до збільшення частки пацієнтів з нормальним рівнем гранулоцитів з 4-го дня перебуванні у стаціонарі (p > 0,05)). Гранулоцитопенія відзначалась у 9 (20,5 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 9 (30 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 5 (33,3 %) пацієнтів на 7–9-й день. Підвищені рівні паличкоядерних нейтрофілів відзначались у 14 (43,8 %) пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації, у 7 (31,8 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 5 (38,5 %) пацієнтів на 7–9-й день, що вказує на відсутність тенденції до збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів з 4-го дня перебування у стаціонарі (p > 0,05). Тромбоцитоз спостерігався у 4 (7,3 %) пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації, у 7 (21,2 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 3 (11,8 %) пацієнтів на 7–9-й день перебування у стаціонарі (p > 0,05). Нормальний рівень тромбоцитів спостерігався у 45 (81,8 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 25 (75,8 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 13 (76,5 %) пацієнтів на 7–9-й день. Тромбоцитопенія відзначалась у 6 (10,9 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 1 (3 %) пацієнта на 4–6-й день та у 2 (11,7 %) пацієнтів на 7–9-й день (p > 0,05). ШОЕ на 1–3-й день перебування у стаціонарі становила: ME = 19,7 мм/год, min = 3 мм/год, max = 47 мм/год. На 4–6-й день ШОЕ становила: ME = 18,5 мм/год, min = 3 мм/год, max= 57 мм/год. На 7–9-й день ШОЕ становила: ME = 14,8 мм/год, min = 3 мм/год, max = 58 мм/год.

Пацієнтам віком 31–40 років на 1–3-й день після госпіталізації було проведено 25 досліджень рівня лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 19 досліджень рівня гранулоцитів та 23 дослідження рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 4–6-й день проведено 18 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 15 досліджень рівня гранулоцитів та 17 досліджень рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 7–9-й день проведено 8 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 7 досліджень рівня гранулоцитів і паличкоядерних нейтрофілів. Із них у 7 (28 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз на 1–3-й день після госпіталізації, на 4–6-й день перебування у стаціонарі у 3 (16,7 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз; на 7–9-й день лейкоцитоз був відзначений у 2 (25 %) пацієнтів (p > 0,05). З нормальною кількістю лейкоцитів на 1–3-й день після госпіталізації було 18 (72 %) пацієнтів, на 4–6-й день — 15 (83,3 %) пацієнтів, на 7–9-й день — 6 (75 %) пацієнтів (p > 0,05). Лейкопенія не відзначалась. Лімфоцитоз відзначався у 4 (16 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 7 (38,9 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 2 (25 %) пацієнтів на 7–9-й день (p > 0,05). Нормальні рівні лімфоцитів відзначались у 9 (36 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 7 (38,9 %) пацієнтів на 4–6-й день, у 5 (62,5 %) пацієнтів на 7–9-й день, що вказує на вірогідну нормалізацію показників лімфоцитів з 4-го дня перебування у стаціонарі (p = 0,04). Лімфопенія відзначалась у 12 (48 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 4 (22,2 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 1 (12,5 %) пацієнта на 7–9-й день перебування у стаціонарі, що вказує на тенденцію до збільшення рівнів лімфоцитів у хворих з лімфопенією з 4-го дня перебування у стаціонарі (p > 0,05). Гранулоцитоз відзначався у 3 (15,8 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 3 (20 %) пацієнтів на 4–6-й день та не спостерігався на 7–9-й день (p > 0,05). Нормальні рівні гранулоцитів відзначались у 13 (68,4 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 6 (40 %) — на 4–6-й день, у 4 (57,1 %) пацієнтів — на 7–9-й день (p > 0,05). Гранулоцитопенія відзначалась у 3 (15,8 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 6 (40 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 3 (42,9 %) пацієнтів на 7–9-й день (p > 0,05). Підвищені рівні паличкоядерних нейтрофілів відзначались у 15 (65,2 %) пацієнтів на

1–3-й день після госпіталізації, у 6 (35,3 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 2 (28,6 %) пацієнтів на 7–9-й день, що вказує на тенденцію до зниження кількості паличкоядерних нейтрофілів з 4-го дня перебування у стаціонарі ($p > 0,05$). Тромбоцитоз спостерігався у 2 (8 %) пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації, у 2 (11,1 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 1 (12,5 %) пацієнта на 7–9-й день перебування у стаціонарі ($p > 0,05$). Нормальний рівень тромбоцитів спостерігався у 21 (84 %) пацієнта на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 15 (83,3 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 7 (87,5 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). Тромбоцитопенія відзначалась у 2 (8 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 1 (5,6 %) пацієнта на 4–6-й день та не спостерігалась у пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). ШОЕ на 1–3-й день у хворих віком 31–40 років становила: ME = 21,6 мм/год, min = 3 мм/год, max = 52 мм/год; на 4–6-й день ШОЕ становила: ME = 15,2 мм/год, min = 2 мм/год, max = 44 мм/год; на 7–9-й день ШОЕ становила: ME = 8,9 мм/год, min = 3 мм/год, max = 26 мм/год.

Пацієнтам віком 41–50 років на 1–3-й день після госпіталізації було проведено 21 дослідження рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів; 12 досліджень рівня гранулоцитів та 20 досліджень рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 4–6-й день проведено 14 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 10 досліджень рівня гранулоцитів та 14 досліджень рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 7–9-й день проведено 9 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 5 досліджень рівня гранулоцитів та 8 досліджень рівня паличкоядерних нейтрофілів. Із них у 4 (19 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз на 1–3-й день після госпіталізації; на 4–6-й день перебування у стаціонарі в 3 (21,4 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз; на 7–9-й день лейкоцитоз був відзначений у 2 (22,2 %) пацієнтів ($p > 0,05$). З нормальною кількістю лейкоцитів на 1–3-й день після госпіталізації було 14 (66,7 %) пацієнтів, на 4–6-й день — 10 (71,4 %) пацієнтів, на 7–9-й день — 7 (77,8 %) пацієнтів ($p > 0,05$). Лейкопенія відзначалась у 3 (14,3 %) пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації, у 1 (7,1 %) пацієнта — на 4–6-й день та не спостерігалась на 7–9-й день ($p > 0,05$). Лімфоцитоз відзначався у 3 (14,3 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 3 (21,4 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 4 (44,4 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). Нормальні рівні лімфоцитів відзначались у 10 (47,6 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 10 (71,4 %) пацієнтів на 4–6-й день, у 5 (55,6 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). Лімфопенія відзначалась у 8 (38,1 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 1 (7,1 %) пацієнта на 4–6-й день та не спостерігалась у пацієнтів на 7–9-й день перебування у стаціонарі, що вказує на вірогідне збільшення рівнів лімфоцитів у хворих з лімфопенією з 4-го дня перебування у стаціонарі ($p = 0,02$). Гранулоцитоз відзначався у 3 (25 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 1 (10 %) пацієнта на 4–6-й день та не спостерігався на 7–9-й день ($p > 0,05$). Нормальні рівні гранулоцитів відзначались у 6 (50 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 6 (60 %) пацієнтів на 4–6-й день, у 3 (60 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). Гранулоцитопенія відзначалась у 3 (25 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 3 (30 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 2 (40 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). Підвищені рівні паличкоядерних нейтрофілів відзначались у 13 (65 %) пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації, у 6 (42,9 %) пацієнтів — на 4–6-й день та у 1 (12,5 %) пацієнта — на 7–9-й день, що вказує на вірогідне зниження кількості паличкоядерних нейтрофілів з 4-го дня перебування у стаціонарі ($p = 0,009$). Тромбоцитоз спостерігався в 1 (4,8 %) пацієнта на 1–3-й день після госпіталізації, у 1 (7,1 %) пацієнта на 4–6-й день та у 1 (11,1 %) пацієнта на 7–9-й день перебування у стаціонарі ($p > 0,05$). Нормальний рівень тромбоцитів спостерігався у 14 (66,7 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 12 (85,7 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 8 (88,9 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). Тромбоцитопенія відзначалась у 6 (28,5 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 1 (7,2 %) пацієнта на 4–6-й день та не спостерігалась у пацієнтів на 7–9-й день ($p = 0,04$). ШОЕ на 1–3-й день у хворих віком 41–50 років становила: ME = 31,4 мм/год, min = 6 мм/год, max = 60 мм/год; на 4–6-й день ШОЕ становила: ME = 20,9 мм/год, min = 0 мм/год, max = 60 мм/год; на 7–9-й день ШОЕ становила: ME = 15,6 мм/год, min = 2 мм/год, max = 38 мм/год.

Пацієнтам віком 51–60 років на 1–3-й день після госпіталізації було проведено 31 дослідження рівня лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 15 досліджень рівня гранулоцитів та 28 досліджень рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 4–6-й день проведено 12 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 10 досліджень рівня гранулоцитів та 10 досліджень рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 7–9-й день проведено 12 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 6 досліджень рівня гранулоцитів та 10 досліджень рівня паличкоядерних нейтрофілів. Із них у 5 (16,1 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз на 1–3-й день після госпіталізації, на 4–6-й день перебування у стаціонарі в 6 (50 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз; на 7–9-й день лейкоцитоз був відзначений у 2 (16,7 %) пацієнтів ($p > 0,05$). З нормальною кількістю лейкоцитів на 1–3-й день після госпіталізації було 26 (83,9 %) пацієнтів, на 4–6-й день — 6 (50 %) пацієнтів, на 7–9-й день — 9 (75 %) пацієнтів ($p > 0,05$). Лейкопенія не відзначалась у пацієнтів на 1–3-й день та на 4–6-й день після госпіталізації, проте спостерігалась у 1 (8,3 %) пацієнта на 7–9-й день. Лімфоцитоз відзначався у 5 (16,1 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 1 (8,3 %) пацієнта на 4–6-й день та у 7 (58,3 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). Нормальні рівні лімфоцитів відзначались у 19 (61,3 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 5 (41,7 %) пацієнтів на 4–6-й день, у 4 (33,3 %) пацієнтів на 7–9-й день ($p > 0,05$). Лімфопенія відзначалась у 7 (22,6 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 6 (50 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 1 (8,4 %) пацієнта на 7–9-й день перебування у стаціонарі ($p > 0,05$). Гранулоцитоз відзначався у 3 (20 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, не відзначався на 4–6-й день та спостерігався в 1 (16,7 %) пацієнта на 7–9-й день ($p > 0,05$). Нормальні рівні гранулоцитів відзначались у 8 (53,3 %) пацієнтів на

1–3-й день, у 9 (90 %) пацієнтів на 4–6-й день, у 3 (50 %) пацієнтів на 7–9-й день (p > 0,05). Гранулоцитопенія відзначалась у 4 (26,7 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 1 (10 %) пацієнта на 4–6-й день та у 2 (33,3 %) пацієнтів на 7–9-й день (p > 0,05). Підвищені рівні паличкоядерних нейтрофілів відзначались у 11 (39,3 %) пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації, у 6 (60 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 2 (20 %) пацієнтів на 7–9-й день (p = 0,04). Тромбоцитоз спостерігався в 1 (3,2 %) пацієнта на 1–3-й день після госпіталізації, у 2 (16,7 %) пацієнтів на 4–6-й день та не спостерігався в пацієнтів на 7–9-й день перебування у стаціонарі (p > 0,05). Нормальний рівень тромбоцитів спостерігався у 25 (80,6 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 10 (83,3 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 10 (83,3 %) пацієнтів на 7–9-й день (p = 0,05). Тромбоцитопенія відзначалась у 5 (16,2 %) пацієнтів на 1–3-й день, не спостерігалась у пацієнтів на 4–6-й день та була відзначена у 2 (16,7 %) пацієнтів на 7–9-й день (p > 0,05). ШОЕ на 1–3-й день у хворих 51–60 років становила: ME = 21 мм/год, min = 4 мм/год, max = 51 мм/год; на 4–6-й день ШОЕ становила: ME = 25,1 мм/год, min = 7 мм/год, max = 61 мм/год; на 7–9-й день ШОЕ становила: ME = 12,1 мм/год, min = 5 мм/год, max = 21 мм/год.

Пацієнтам віком старше 60 років на 1–3-й день після госпіталізації було проведено 49 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів; 37 досліджень рівня гранулоцитів та 45 досліджень рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 4–6-й день проведено 29 досліджень рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 24 дослідження рівнів гранулоцитів та 27 досліджень рівня паличкоядерних нейтрофілів; на 7–9-й день проведено 23 дослідження рівнів лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, 14 досліджень рівня гранулоцитів та 23 дослідження рівня паличкоядерних нейтрофілів. Із них у 19 (38,8 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз на 1–3-й день після госпіталізації, на 4–6-й день перебування у стаціонарі у 8 (27,6 %) пацієнтів був відзначений лейкоцитоз; на 7–9-й день лейкоцитоз був відзначений у 8 (34,8 %) пацієнтів (p > 0,05). З нормальною кількістю лейкоцитів на 1–3-й день після госпіталізації були 24 (49 %) пацієнти, на 4–6-й день — 21 (72,4 %) пацієнт, на 7–9-й день — 14 (60,9 %) пацієнтів (p > 0,05). Лейкопенія відзначалась у 6 (12,2 %) пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації, не спостерігалась у пацієнтів на 4–6-й день та відзначалась у 1 (4,3 %) пацієнта на 7–9-й день (p > 0,05). Лімфоцитоз відзначався у 6 (12,2 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 9 (31 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 7 (30,4 %) пацієнтів на 7–9-й день, що вказує на вірогідне збільшення рівнів лімфоцитів з 4-го дня перебування у стаціонарі (p = 0,02). Нормальні рівні лімфоцитів відзначались у 18 (36,7 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 12 (41,4 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 11 (47,8 %) пацієнтів на 7–9-й день (p > 0,05). Лімфопенія відзначалась у 25 (51,1 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 8 (27,6 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 5 (21,8 %) пацієнтів на 7–9-й день перебування у стаціонарі (p = 0,02). Гранулоцитоз не відзначався у пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, але спостерігався у 5 (20,8 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 3 (21,4 %) пацієнтів на 7–9-й день (p > 0,05). Нормальні рівні гранулоцитів відзначались у 31 (83,8 %) пацієнта на 1–3-й день, у 11 (41,7 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 5 (35,7 %) пацієнтів на 7–9-й день. Гранулоцитопенія відзначалась у 3 (25 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 3 (30 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 2 (40 %) пацієнтів на 7–9-й день, що вказує на тенденцію до підвищення рівнів гранулоцитів у пацієнтів із гранулоцитопенією з 4-го по 10-й день перебування у стаціонарі (p = 0,006). Підвищені рівні паличкоядерних нейтрофілів відзначались у 27 (60 %) пацієнтів на 1–3-й день після госпіталізації, у 8 (27,6 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 4 (17,4 %) пацієнтів на 7–9-й день, що вказує на вірогідне зниження кількості паличкоядерних нейтрофілів з 4-го дня перебування у стаціонарі (p = 0,004). Тромбоцитоз спостерігався у 4 пацієнтів (8,2 %) на 1–3-й день після госпіталізації, у 1 (3,4 %) пацієнта на 4–6-й день та у 1 (4,3 %) пацієнта на 7–9-й день перебування у стаціонарі (p > 0,05). Нормальний рівень тромбоцитів спостерігався у 36 (73,5 %) пацієнтів на 1–3-й день перебування у стаціонарі, у 25 (86,2 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 20 (87 %) пацієнтів на 7–9-й день (p > 0,05). Тромбоцитопенія відзначалась у 9 (18,3 %) пацієнтів на 1–3-й день, у 3 (10,4 %) пацієнтів на 4–6-й день та у 2 (8,7 %) пацієнтів на 7–9-й день, що вказує на тенденцію до підвищення рівнів тромбоцитів у хворих з тромбоцитопенією з 4-го дня перебування у стаціонарі (p = 0,04). ШОЕ на 1–3-й день у хворих понад 60 років становила: ME = 29,1 мм/год, min = 0 мм/год, max = 62 мм/год; на 4–6-й день ШОЕ становила: ME = 23,4 мм/год, min = 4 мм/год, max = 55 мм/год; на 7–9-й день ШОЕ становила: ME = 24,5 мм/год, min = 3 мм/год, max = 57 мм/год.

Дані біохімічних аналізів крові у хворих з негоспітальною пневмонією

В біохімічному аналізі крові у хворих з легкою формою захворювання на 1–3-й день після госпіталізації АлАТ становила: Me = 22,9 Од/л (Q_{25} = 19 Од/л, Q_{75} = 32,9 Од/л), min = 19 Од/л, max = 121 Од/л; АсАТ становила: Me = 22,1 Од/л (Q_{25} = 21 Од/л, Q_{75} = 26,9 Од/л), min = 11 Од/л, max = 78,1 Од/л; сечовина становила: Me = 4,16 ммоль/л (Q_{25} = 3,57 ммоль/л, Q_{75} = 4,99 ммоль/л), min = 3,1 ммоль/л, max = 5,7 ммоль/л; креатинін становив: Me = 71 мкмоль/л (Q_{25} = 70 мкмоль/л, Q_{75} = 71,7 мкмоль/л), min = 64,3 мкмоль/л, max = 86,8 мкмоль/л; глюкоза становила: Me = 5,7 ммоль/л (Q_{25} = 5,1 ммоль/л, Q_{75} = 12,74 ммоль/л), min = 5,1 ммоль/л, max = 12,74 ммоль/л. На 4–6-й день перебування у стаціонарі АлАТ становила: Me = 28,25 Од/л (Q_{25} = 18,5 Од/л, Q_{75} = 38 Од/л), min = 18,5 Од/л, max = 38 Од/л; АсАТ становила: Me = 20,65 Од/л (Q_{25} = 18,3 Од/л, Q_{75} = 23 Од/л), min = 18,3 Од/л, max = 23 Од/л; глюкоза становила: Me = 8,3 ммоль/л (Q_{25} = 4,7 ммоль/л, Q_{75} = 11,9 ммоль/л), min = 4,7 ммоль/л, max = 11,9 ммоль/л.

В біохімічному аналізі крові у хворих з середньотяжким перебігом захворювання на 1–3-й день після госпі-

талізації АлАТ становила: Me = 24,5 Од/л (Q_{25} = 17 Од/л, Q_{75} = 37 Од/л), min = 6 Од/л, max = 504 Од/л; АсАТ становила: Me = 27 Од/л (Q_{25} = 21 Од/л, Q_{75} = 37 Од/л), min = 9 Од/л, max = 248 Од/л; сечовина становила: Me = 4,9 ммоль/л (Q_{25} = 4,2 ммоль/л, Q_{75} = 6,2 ммоль/л), min = 2,3 ммоль/л, max = 43 ммоль/л; креатинін становив: Me = 82 мкмоль/л (Q_{25} = 72 мкмоль/л, Q_{75} = 92 мкмоль/л), min = 8,6 мкмоль/л, max = = 236 мкмоль/л; глюкоза становила: Me = 5,4 ммоль/л (Q_{25} = 5 ммоль/л, Q_{75} = 6,3 ммоль/л), min = 4,1 ммоль/л, max = 18,9 ммоль/л; СРБ становив: Me = 18,35 мг/л (Q_{25} = 3,75 мг/л, Q_{75} = 44,5 мг/л), min = 0,1 мг/л, max = 310 мг/л.

На 4–6-й день перебування у стаціонарі АлАТ становила: Me = 34,5 Од/л (Q_{25} = 26 Од/л, Q_{75} = 57 Од/л), min = 19 Од/л, max = 187 Од/л; АсАТ становила: Me = 30 Од/л (Q_{25} = 22 Од/л, Q_{75} = 45 Од/л), min = 15 Од/л, max = 140 Од/л; сечовина становила: Me = 5,2 ммоль/л (Q_{25} = 3,6 ммоль/л, Q_{75} = 7,8 ммоль/л), min = 2,6 ммоль/л, max = 11,6 ммоль/л; креатинін становив: Me = 85 мкмоль/л (Q_{25} = 78 мкмоль/л, Q_{75} = 99 мкмоль/л), min = 64 мкмоль/л, max = 135 мкмоль/л; глюкоза становила: Me = 5,35 ммоль/л (Q_{25} = 5,15 ммоль/л, Q_{75} = 6,65 ммоль/л), min = 4,8 ммоль/л, max = 12,5 ммоль/л; СРБ становив: Me = 9,45 мг/л (Q_{25} = 6,8 мг/л, Q_{75} = 37,5 мг/л), min = 0,1 мг/л, max = 98,4 мг/л.

Висновки

При госпіталізації лейкоцитоз частіше спостерігався в осіб, у яких в подальшому була встановлена легка форма, а нормоцитоз — частіше при середньотяжкій формі; нормальна кількість гранулоцитів реєструвалась у більшості хворих в обох групах; гранулоцитоз — частіше в осіб із легким перебігом; збільшена кількість паличкоядерних нейтрофілів частіше реєструвалась у хворих із середньотяжким перебігом. Суттєвої різниці в показниках крові між віковими групами не виявлено. При негоспітальній пневмонії в усіх вікових групах лейкоцитоз реєструвався у 1/4–1/3 осіб, у хворих старше 60 років — дещо частіше; у більшості — нормоцитоз; лімфопенія — у 1/5–1/2 осіб, у хворих старше 60 років — дещо частіше; збільшений рівень паличкоядерних нейтрофілів — від 1/3 до 2/5 хворих, тромбоцитопенія — у 1/10–1/3 хворих.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Юдина Л.В. Антибактериальная терапия негоспитальной пневмонии на амбулаторном этапе. Здоров'я України 21 сторіччя. 2017. № 21. С. 418. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://health-ua.com/article/32012-antibakterialnaya-terapiya-negospitalnoj-pnevmonii-na-ambulatornom-etape

2. Yukai Huang, Aihua Liu, Ling Liang, Jiawei Jiang, Haihua Luo, Weiming Deng, Guohui Lin, Maosheng Wu, Tianwang Li, Yong Jiang. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. International Immunopharmacology. 2018 Nov. № 64. P. 10-15. [електронний ресурс]. Режим доступу: : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576918304260?via %3Dihub

3. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis. Eur. Respir. Mon. 1997. № 3. P. 13-35.

4. Modi A.R., Kovacs C.S. Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020 March. № 3. P. 145-151. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.ccjm.org/content/87/3/145

5. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. № 200(7). P. 45-67.

6. Ding Y., Wang H., Shen H. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. J. Pathol. 2020. № 200. P. 282-289.

7. Du Toit A. Measles increases the risk of other infections. Nat. Rev. Microbiol. 2020. № 2. P. 18-25.

8. Tatarelli P., Magnasco L., Borghesi M.L., Russo C., Marra A., Mirabella M., Sarteschi G., Ungaro R., Arcuri C., Murialdo G., Viscoli C., Del Bono V., Nicolini L.A.. Prevalence and clinical impact of VIral Respiratory tract infections in patients hospitalized for Community-Acquired Pneumonia: the VIRCAP study. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00322/full

9. Upchurch C.P., Grijalva C.G., Wunderink R.G., Jain S., Edwards K.M., Self W.H. Community-Acquired Pneumonia Visualized on CT Scans but Not Chest Radiographs. Pathogens, Severity, and Clinical Outcomes. Chest Infections. 2018 March. № 153. P. 601-610. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(17)31392-2/fulltext

10. Juncai Tian, Qizhong Xu, Song Liu, Lingli Mao, Maoren Wang, Xuewen Hou. Comparison of clinical characteristics between coronavirus disease 2019 pneumonia and community-acquired pneumonia. National library of medicine. Pud. Med. Gov. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2020.1830050

11. Van Werkhoven C.H., Huijts S.M., Postma D.F. et al. Predictors of Bacteraemia in Patients with Suspected Community-Acquired Pneumonia. PLOS ONE. 2015 Nov. 24. [електронний ресурс]. Режим доступу : https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0143817

12. Sambataro G., Giuffrè M., Sambataro D. et al. The Model for Early COVID-19 Recognition (MECOR) Score: A Proof-of-Concept for a Simple and Low-Cost Tool to Recognize a Possible Viral Etiology in Community-Acquired Pneumonia Patients during COVID-19 Outbreak. MDPI. 2020. Vol. 10 (9). P. 619. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.mdpi.com/2075-4418/10/9/619

13. Zhou Y., Guo S., He Y. et al. COVID-19 Is Distinct From SARS-CoV-2-Negative Community-Acquired Pneumonia. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020 June 16. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00322/full

14. Моісеєнко Р.О. Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. [електронний ресурс]. Режим доступу: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html

15. Moberg A.B., Taléus U., Garvin P., Fransson S.-G., Falk M. Community-acquired pneumonia in primary care: clinical assess-

ment and the usability of chest radiography. Scandinavian Journal of Primary Health Care. 2016. Vol. 34, № 1. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02813432.2015.1132889

16. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Український медичний часопис. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.umj.com.ua/article/3090/pnevmonii-suchasni-standarti-diagnostiki-ta-likuvannya

17. Wanfa Dai, Pei-Feng Ke, Zhen-Zhen et al. Establishing Classifiers With Clinical Laboratory Indicators to Distinguish COVID-19 From Community-Acquired Pneumonia: Retrospective Cohort Study. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.jmir.org/2021/2/e23390/PDF

Отримано/Received 06.08.2021
Рецензовано/Revised 16.08.2021
Прийнято до друку/Accepted 26.08.2021

V.I. Trykhlib[1], K.P. Bieliaieva[1], N.R. Tsyurak[1], L.O. Palatna[2]
[1]Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine
[2]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Peculiarities of complete blood count indicators in patients with community-acquired pneumonia during the COVID-19 pandemic

Abstract. The article presents the literature review data on the community-acquired pneumonia and the survey of patients with community-acquired pneumonia during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19. There are no changes in the rate of leukocytosis detection in patients with mild course of the disease within 10 days of hospital stay. There is a tendency to increase the proportion of people with a normal number of leukocytes and lymphocytes from day 4–6 of hospital treatment. Significantly, leukopenia was detected in 9.3 % of patients 1–3 days after hospitalization and was not observed in the future. Lymphopenia was registered in the first 1–6 days of hospital stay and was not observed from day 7–9. Granulocytosis was detected in 27.6 % of patients on day 1–3 in the hospital and in the following days their percentage decreased significantly; at the same time, the number of people with normal range of granulocytes increased significantly. Normal platelet counts were observed in most patients (93.8 %) on day 1–3 of hospital stay, and thrombocytopenia was recorded only in 6.3 % of individuals on day 1–3 after hospitalization. In moderate-to-severe form, 24.7 % of patients had leukocytosis on day 1–3 of hospital stay, and on day 7–9 of treatment, it was detected already in 28.8 % ($p > 0.05$). The majority of patients (66.7 %) had normocytosis in the first three days, and leukopenia was observed in 8.7 % of people on day 1–3. Significantly, the share of detected lymphocytosis increased, and lymphopenia — decreased from 4–6 days of hospital stay. Granulocytosis was registered in 23.2 % of patients on day 1–3 of hospital stay, followed by a significant decrease in the percentage of granulocytes from days 4–6. Band neutrophils were elevated in the first three days among 51.6 % of patients, and their percentage significantly decreased after the fourth day. Most individuals (77.3 %) had a normal platelet count on day 1–3 in the hospital, and thrombocytopenia at this time was found in 16.7 %. The majority of patients aged 20–30 years had a normal number of leukocytes (65.5 %), and 25.5 % had leukocytosis 1–3 days after hospitalization. Lymphocytosis in the first 3 days was registered among 9 % of people and then increased significantly, lymphopenia was observed in 31 % of patients on day 1–3 and subsequently decreased, granulocytosis — in 25 % of cases, elevated levels of band neutrophils — in 43.8 %, thrombocytosis — in 7.3 %, thrombocytopenia — in 10.9 %. Among patients aged 31–40 years in the first 3 days after hospitalization, leukocytosis was registered in 28 % of cases, leukocyte count was normal in 72 %, leukopenia was not detected, 48 % of patients had lymphopenia, 15.8 % — granulocytosis, levels of band neutrophils were elevated in 65.2 %, thrombocytosis was observed in 8 % of cases, thrombocytopenia — in 8 %. Most patients (66.7 %) aged 41–50 years on day 1–3 after hospitalization had normocytosis, 19 % — leukocytosis, 14.3 % — leukopenia, 14.3 % — lymphocytosis, 38.1 % — lymphopenia, 3 (25 %) people had granulocytosis, levels of band neutrophils were elevated in 65 % of cases, thrombocytosis was detected in 4.8 %, thrombocytopenia — in 28.5 %. Among patients aged 51–60 years in the first 3 days after hospitalization, the following indicators of complete blood count were found: 16.1 % of individuals had leukocytosis, number of leukocytes was normal in 83.9 % of cases, leukopenia was not detected, lymphocytosis was found in 16.1 % of people, lymphopenia — in 22.6 %, granulocytosis — in 20 %, elevated levels of band neutrophils — in 39.3 %, thrombocytosis — in 3.2 %, thrombocytopenia — in 16.2 %. Patients older than 60 years on days 1–3 after hospitalization had the following changes: 38.8 % — leukocytosis, white blood cell count was normal in 49 % of cases, 12.2 % of people had leukopenia, 12.2 % — lymphocytosis, 51.1 % — lymphopenia, granulocytosis was not observed, 25 % had granulocytopenia, 60 % — elevated levels of band neutrophils, 8.2 % — thrombocytosis, and 18.3 % — thrombocytopenia.

Keywords: community-acquired pneumonia; indicators of laboratory tests

Актуальна® Інфектологія

УДК 616–002–092:612.556 *DOI: https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.5-6.2021.246696*

Марков І.С.[1, 2], Марков А.І.[1–3]

[1] Клініка «Вітацелл», м. Київ, Україна

[2] Клініка Маркова, м. Київ, Україна

[3] Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Затяжний субфебрилітет, фебрильні лихоманки та фебрильні атаки неясного генезу: новий підхід до діагностики та лікування

Частина 2. Діагностика та лікування

Резюме. ***Метою дослідження*** *було встановлення істинної етіологічної причини виникнення таких патологічних станів, як затяжний субфебрилітет, лихоманка неясного генезу (ЛНГ), та випадків стрімкого короткочасного фебрильного підвищення температури невстановленого походження.* ***Матеріали та методи.*** *Дизайн дослідження був клініко-діагностичним та включав пошук способів діагностики та лікування таких патологічних станів, як затяжний субфебрилітет, лихоманка неясного генезу та випадки стрімкого короткочасного фебрильного підвищення температури невстановленого походження. Дослідження мали проспективно-ретроспективний характер та були лонгітудинальними з тривалим періодичним спостереженням за певною частиною одних і тих самих пацієнтів упродовж 1–10 років після встановлення їм діагнозу «синдром хронічної бактеріальної інтоксикації» (СХБІ) та проведення відповідного лікування. За ефективністю отриманих результатів дослідження мали прямий характер, тому що беззаперечно призводили до одужання пацієнта із поліпшенням його стану та життя. Умови: дослідження були двоцентровими та проведені в амбулаторних умовах на базі 2 спеціалізованих в галузі хронічних інфекційних захворювань клінік з повним обсягом лабораторних досліджень. Учасниками дослідження були усі пацієнти (діти від грудного віку та дорослі до 80 років), які упродовж 2009–2020 років зверталися на консультацію до клінік зі скаргами на порушення температурного режиму (субфебрильне або фебрильне підвищення температури).* ***Результати.*** *Упродовж 2009–2020 років під наглядом авторів знаходилися 3999 пацієнтів (дорослих — 2047/3999, або 51,2 %, дітей — 1952/3999, або 48,8 %) із лихоманками невстановленого походження, а саме 1578/2047 (77,1 %) дорослих та 1206/1952 (61,8 %) дітей із затяжним субфебрилітетом, 70/2047 (3,4 %) і 25/1952 (1,3 %) відповідно — із фебрильною лихоманкою та 399/2047 (19,5 %) і 721/1952 (36,9 %) — із фебрильними атаками (ФА). У всіх 3999 (100 %) хворих було виявлено вогнище хронічної бактеріальної інфекції в нирках. При цьому більше ніж у 2/3 випадків (у 2780/3999, або 69,5 % хворих) був встановлений діагноз локально безсимптомного нефродисбактеріозу без клінічних, загальнолабораторних (включаючи майже нормальний загальний аналіз сечі) та інструментальних ознак запального процесу у нирках. Ще у 960/3999 (24,0 %) випадках було вперше встановлено латентне формування уповільненого клінічно безсимптомного хронічного пієлонефриту. У 259/3999 (6,5 %) хворих був встановлений діагноз хронічного пієлонефриту у стадії клінічного загострення. Як наслідок формування вогнища хронічної бактеріальної інфекції в нирках у хворих розвивався моносимптомний (тільки із підвищенням температури) або повносимптомний синдром хронічної бактеріальної інтоксикації, а саме: у 2024/2784 (72,7 %) дітей та дорослих із затяжним субфебрилітетом були присутні в різних поєднаннях типові клінічні прояви СХБІ, але у 760/2784 (27,3 %) випадках субфебрильна температура мала моносимптомний характер без інших скарг та клінічних симптомів. Діагноз підтверджували бактеріологічним дослідженням теплої сечі (тричі, 3 дні поспіль) та токсикологічним дослідженням крові за діагностичною системою «Токсикон». У всіх 3999 (100 %) хворих із сечі*

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologiâ»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Марков А.І., кафедра дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: a.markov29@gmail.com

For correspondence: A. Markov, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: a.markov29@gmail.com

були виділені уринокультури різних бактерій. При цьому у 2205/3999 (55,1 %) хворих було виділено по 1 культурі бактерій, у 1608/3999 (40,2 %) хворих — одночасно по 2 культури різних бактерій, тобто ще 3216 штамів, у 186/3999 (4,7 %) — по 3 культури (558 штамів). Тобто загалом було виділено 5979 штамів різних бактерій, що розглядали як діагностичне підтвердження наявності у всіх 3999 пацієнтів із затяжним субфебрилітетом, ЛНГ або із фебрильними атаками вогнища хронічної бактеріальної інфекції у нирках. Головними чинниками виникнення порушень температурного режиму на тлі СХБІ виявилися ентерококи (2471/3999 штам від 61,8 % хворих), кишкова паличка (Escherichia coli) — 1495/3999 штамів (від 37,4 % хворих), а також стафілококи (Staphylococcus aureus та Staphylococcus haemolyticus — від 572/3999, або 14,3 % хворих) та стрептококи (Streptococcus pyogenes — від 124/3999, або 3,1 % хворих): сумарно 696/3999 штамів (від 17,4 % хворих). У всіх 818 (100 %) хворих, які були обстежені за системою «Токсикон», усі без винятку показники цитолітичної активності токсичних протеомів, що були перевірені, суттєво перевищували норму (p < 0,001). У переважної більшості хворих (у 664/818, або 81,17 %) була виявлена токсемія тяжкого ступеня, у 140/818 (17,11 %) — середньої тяжкості і тільки у 14 (1,71 %) — легкого ступеня. Усі 3999 хворих із затяжним субфебрилітетом, ЛНГ та ФА були проліковані бактеріальними автовакцинами, виготовленими з ізольованих при бактеріологічному обстеженні штамів. Один цикл складався із 2–3 курсів імунізації бактеріальними вакцинами. Один курс включав 10 або 12 підшкірних ін'єкцій у наростаючому дозуванні упродовж 19–21 дня. Між курсами витримували інтервал від 3 до 4 тижнів. Цикл лікування загалом тривав від 70 до 110 днів залежно від кількості курсів. Інтервали між циклами лікування зазвичай витримували упродовж 3 місяців. Ефективність такого лікування становила 71,2 % після першого циклу, 92,8 % — після другого та 99,2 % — після третього з повним відновленням втрачених під час хвороби працездатності та емоційного рівня особистого життя.

Висновки. *Встановлено, що етіологічною причиною виникнення затяжного субфебрилітету, фебрильних лихоманок неясного генезу та фебрильних атак є таке клінічно та нозологічно окреме захворювання, як синдром хронічної бактеріальної інтоксикації, який розвивається на тлі вогнища хронічної бактеріальної, зазвичай локально безсимптомної інфекції у нирках, що отримало назву «нефродисбактеріоз» та пов'язане зазвичай з тяжким бактеріальним ендотоксикозом, що було підтверджено відповідним токсикологічним дослідженням крові. Ефективним методом лікування (до 99,2 %) хворих із підвищеною температурою бактеріально-токсичного походження виявилося застосування бактеріальних автовакцин.*

Ключові слова: *затяжний субфебрилітет; фебрильна атака; лихоманка неясного генезу; нефродисбактеріоз; синдром хронічної бактеріальної інтоксикації; бактеріальні автовакцини*

Результати та обговорення (завершення)

Незважаючи на безліч аналізів, із якими приходили до нас у клініку на прийом пацієнти зі словами: «Я зробив (зробила) всі аналізи, які тільки можливі», незважаючи на товстенні папки з безкінечними багаторічними результатами попередніх аналізів, зроблених у пошуках причини підвищеної температури, які, проте, нічого не змогли додати до розуміння походження страждань і поневірянь пацієнта, майже ні в кого не було найпростішого. Не було жодного результату бактеріологічного обстеження сечі. Обстеження, що відповідало на два найголовніших запитання: що відбувається? Як лікувати?

У зв'язку з непоодинокими випадками негативних результатів однократних бакпосівів холодної сечі у хворих без ознак запального процесу у нирках (тобто без розвитку пієлонефриту) для підвищення вірогідності виділення бактерій, а також для виключення контамінації матеріалу зазвичай проводили бактеріологічне обстеження ранкової теплої сечі тричі (три дні поспіль). За рахунок використання діагностичних тест-систем для експрес-аналізу сечі Diaslide® DS-101 та DS-105 (Novamed, Ізраїль) з нанесеними на них живильними середовищами агару CLED, агару Мак-Конкі та хромогенного агару UriSelect це можна було здійснювати навіть у домашніх умовах. Це було також зручно, бо не потребувало щоденного звернення пацієнта до лабораторії.

При бактеріологічному обстеженні сечі 3999 хворих із порушеннями температурного режиму (дітей — 1952, або 48,8 %, дорослих — 2047, або 51,2 %) у 2205/3999 (55,1 %) випадках було виділено по 1 культурі бактерій, тобто 2205 штамів, бо штами одного виду тієї самої бактерії, виділені при бакпосівах теплої сечі три дні поспіль в одного хворого двічі чи тричі, рахували, щоб не заплутатися, як один штам. Ще у 1608/3999 (40,2 %) хворих було виділено одночасно по 2 культури різних бактерій, тобто ще 3216 штамів, а по 3 культури з однієї порції сечі виділяли дуже рідко — усього у 186/3999 (4,7 %) випадках (558 штамів). Більше 3 штамів з одного бакпосіву майже не виділяли взагалі. Таким чином, було взагалі виділено 5979 штамів різних бактерій, що розглядали як діагностичне підтвердження наявності вогнища хронічної бактеріальної інфекції у нирках у всіх цих 3999 пацієнтів із затяжним субфебрилітетом, ЛНГ або із фебрильними атаками.

При цьому більше ніж у 2/3 випадків (у 2780/3999, або 69,5 % хворих) був установлений діагноз локального безсимптомного нефродисбактеріозу без клінічних, загальнолабораторних (майже нормальний загальний аналіз сечі) та інструментальних ознак запального процесу в нирках. Ще у 960/3999 (24,0 %) випадках було встановлено уповільнене латентне формування клініч-

но безсимптомного хронічного пієлонефриту з уперше виявленими протеїнурією, лейкоцитурією та циліндрурією, про що самі пацієнти чи батьки дітей навіть не здогадувалися. У 259/3999 (6,5 %) хворих були виявлені етіологічні збудники хронічного пієлонефриту у стадії маловираженого клінічного загострення. Наявність вогнища хронічної бактеріальної інфекції у нирках призводила до розвитку СХБІ [9] із домінуючим порушенням температурного режиму організму токсичного характеру з розвитком затяжного субфебрилітету, або ЛНГ, або фебрильних атак. У 2024/2784 (72,7 %) випадках у дітей та дорослих із затяжним субфебрилітетом були присутні в різному поєднанні такі типові клінічні прояви СХБІ, як підвищена втомлюваність, слабкість, пітливість, зниження працездатності, апетиту, поганий сон, відчуття жару або ознобу, тахікардія, інколи — головний біль, періодичний біль у суглобах, поганий настрій тощо [4]. У 760/2784 (27,3 %) випадках субфебрильна температура мала моносимптомний характер: окрім підвищеної температури інших скарг та клінічних симптомів у пацієнтів не було.

У табл. 1 наведені результати бактеріологічного обстеження теплої сечі 3999 хворих на СХБІ із клінічно домінуючим порушенням температури.

Як видно із табл. 1, головним фактором виникнення порушень температурного режиму на тлі СХБІ виявилися *ентерококи,* рівень виділення яких із сечі порівняно з іншими бактеріями значно переважав і становив 41,3 %, або 2471 серед 5979 взагалі ізольованих штамів. Найчастіше ізолювали *Enterococcus faecalis* — 2104 штами, або 35,2 % від взагалі виділених штамів та 85,1 % серед усіх виділених ентерококів, значно рідше — *Enterococcus faecium* — 245 штамів (4,1 і 9,9 % відповідно) та *Enterococcus durans* — 122 штами (2,0 та 4,9 %). Але з огляду на подвійне і навіть інколи потрійне одночасне виділення різних бактерій у одного хворого стає зрозумілим, що ентерококи як головний етіологічний збудник СХБІ із підвищенням температури були виділені більше ніж у половині випадків (2471/3999, або у 61,8 % від загальної кількості хворих). Другу за ентерококами сходинку зайняла *кишкова паличка* (*Escherichia coli*) — 25,0 %, або 1495 штамів (виділена у 37,4 % хворих). Таким чином, саме ці дві бактерії — ентерококи та кишкова паличка були головними домінуючими етіологічними чинниками виникнення затяжного субфебрилітету, ЛНГ та ФА на тлі СХБІ і становили 2/3, або 66,3 %, від усіх ізольованих штамів уринокультур та були виділенні в цілому в 99,2 % хворих з цими діагнозами.

Таблиця 1. Результати бактеріологічного обстеження теплої сечі пацієнтів із затяжним субфебрилітетом, ЛНГ та фебрильними атаками на тлі СХБІ, n (%)

Найменування виділених уринокультур	Загальна кількість виділених штамів (n = 5979)	Виділення штамів у пацієнтів із порушенням температури (n = 3999)
Enterococcus faecalis	2104 (35,2)	2104 (52,6)
Enterococcus faecium	245 (4,1)	245 (6,1)
Enterococcus durans	122 (2,0)	122 (3,1)
Escherichia coli	1495 (25,0)	1495 (37,4)
Klebsiella pneumoniae	493 (8,2)	493 (12,3)
Klebsiella oxytoca	39 (0,65)	39 (0,98)
Proteus mirabilis	157 (2,6)	157 (3,9)
Proteus vulgaris	104 (1,7)	104 (2,6)
Proteus peneri	5 (0,08)	5 (0,125)
Enterobacter aerogenes	102 (1,7)	102 (2,55)
Enterobacter cloacae	97 (1,6)	97 (2,4)
Morganella morganii	105 (1,76)	105 (2,62)
Acinetobacter lwoffii	67 (1,1)	67 (1,67)
Acinetobacter calcoaceticus	12 (0,2)	12 (0,3)
Acinetobacter baumannii	7 (0,12)	7 (0,17)
Citrobacter freundii	21 (0,35)	21 (0,52)
Citrobacter diversus	12 (0,2)	12 (0,3)
Alcaligenes faecalis	10 (0,17)	10 (0,25)
Інші *ентеробактерії* (*Hafnia, Serratia* та ін.)	8 (0,13)	8 (0,2)
Staphylococcus aureus	370 (6,2)	370 (9,25)
Staphylococcus haemolyticus	202 (3,38)	202 (5,05)
Streptococcus pyogenes	124 (2,1)	124 (3,1)
Pseudomonas aeruginosa	78 (1,3)	78 (1,95)

Наступну велику групу виділених із сечі бактерій у хворих із температурними аномаліями становили стафілококи та стрептококи: сумарно 11,7 %, або 696/5979 штамів, ізольованих від 17,4 % хворих. А саме *стафілококи* (572/5979, або 9,6 %): *Staphylococcus aureus* — 370/5979, або 6,2 %, та *Staphylococcus haemolyticus* — 202/5979, або 3,38 % штамів, та *стрептококи: Streptococcus pyogenes* — 2,1 %, або 124/5979 штами (від 3,1 % хворих). І хоча стафілококи та стрептококи за частотою виявлення поступилися лише ентерококам та кишковій паличці, треба зауважити наступне. Територія слизових оболонок сечостатевих органів взагалі та нирок зокрема для стафілококів та стрептококів не є звичною та буденною. Враховуючи їх переважно повітряно-крапельний шлях передачі, перше і головне вогнище цих бактерій спочатку формується в носоглотці, мигдаликах та придаткових пазухах носа. Вже звідти вони різними шляхами потрапляють у сечостатеві органи, де певний час можуть навіть домінувати в етіологічній структурі вогнища хронічної бактеріальної інфекції в нирках (нефродисбактеріоз) із розвитком СХБІ з порушеннями температурного режиму організму (частіше в дітей).

Наступну за стафілококами та стрептококами клінічно суттєву етіологічну сходинку при СХБІ займали *клебсієли* — 8,85 %, або 532/5979 штами, виділені в 13,28 % хворих (значно частіше — *Klebsiella pneumoniae*). Достатньо часто виділяли також *протеї* — 4,38 %, або 266/5979 штамів, виділених у 6,63 % хворих (значно частіше — *Proteus mirabilis* та *Proteus vulgaris*, лише в поодиноких випадках — *Proteus peneri*). Уже значно рідше виділяли *ентеробактери* — 3,3 %, або 199/5979 штамів від 4,97 % хворих (майже порівну *Enterobacter aerogenes* і *Enterobacter cloacae*) та *морганели* (*Morganella morganii*) — 1,76 %, або 105/5979 штамів від 2,62 % хворих.

Як видно із табл. 1, іншу незначну групу ентеробактерій становили уринокультури ацинетобактерів (86/5979 штамів, або 1,4 %, виділених у 2,15 % хворих, частіше — *Acinetobacter lwoffii*), цитробактерів — 33/5979, або 0,55 %, що були виділені у 0,82 % хворих (частіше — *Citrobacter freundii*), а також 10/5979 штамів, або 0,17 %, *Alcaligenes faecalis*, виділених у 0,25 % хворих. Ще було виділено 8/5979 штамів (0,13 %) від 0,2 % хворих таких дуже рідкісних ізолятів, як гафнії, серації, і деяких зовсім поодиноких. Ще 1,3 %, або 78/5979, виділених штамів (ізольованих від 1,95 % хворих) становили бактерії синьогнійної палички (*Pseudomonas aeruginosa*) як етіологічно внутрішньолікарняна інфекція у хворих після хірургічного втручання, багаторазових інвазійних урологічних та гінекологічних процедур, гінекологічних оглядів, стоматологічних маніпуляцій тощо.

При проведенні токсикологічного обстеження крові за діагностичною системою «Токсикон» було встановлено таке. У 818 хворих на СХБІ дітей та дорослих, у тому числі зазвичай із порушеннями температурного режиму, загалом усі без винятку показники цитолітичної активності токсичних протеомів, що були перевірені, суттєво перевищували норму [6]. Різниця була статистично високозначима для всіх перевірених протеомів ($p < 0,001$). При цьому цитолітична активність деяких токсичних протеомів, а саме токсичних протеомів плазми крові, глобулін-асоційованих токсичних протеомів, альбумін-асоційованих токсичних протеомів з частинками розміром 10–200 нм та вільноциркулюючих токсичних протеомів з частинками розміром < 10 нм у дітей ($n = 96$) була статистично вірогідно вища ($p < 0,05$), ніж у дорослих ($n = 722$). Автоімунна активність деяких протеомів у дітей із СХБІ також була статистично вірогідно вища порівняно з дорослими ($p < 0,05$). Це стосувалося таких п'ятьох протеомів, як глобулін-асоційовані токсичні протеоми, вільноциркулюючі токсичні протеоми, глобулін-асоційовані токсичні протеоми з частинками розміром 10–200 нм, альбумін-асоційовані токсичні протеоми з частинками розміром 10–200 нм та вільноциркулюючі токсичні протеоми з частинками розміром 10–200 нм.

У переважної більшості хворих (у 664/818, або 81,2 %) була виявлена токсемія тяжкого ступеня, у 140/818 (17,1 %) — середньої тяжкості, тільки у 14 (1,7 %) — легка токсемія. При цьому статистично вірогідної різниці в ступені інтоксикації між дітьми та дорослими не встановлено. Форма інтоксикації була переважно компенсованою — у 740/818 (90,46 %) хворих, ще в 77/818 (9,41 %) — у стадії генералізації, і тільки в 1/818 (0,12 %) випадку у дорослого — декомпенсованою. Токсинонесучі фракції найбільш активних токсичних протеомів у кров'яному руслі в дітей та дорослих були переважно вільноциркулюючими (286/818, або 34,96 %) та глобулін-асоційованими (247/818, або 30,20 %). Серед токсичних протеомів переважали молекули із розміром частинок > 200 нм, які були виявлені у 612/818 (74,82 %) хворих, та розміром 10–200 нм — у 191/818 (23,35 %); ще у 15/818 випадках (1,83 %) розміри протеомів становили °10 нм. Тільки у половині випадків (412/818, або 50,37 %) був встановлений міцний зв'язок протеомів із несучою фракцією, в інших випадках зв'язок був нетривкий (120/818, або 14,67 %) або взагалі відсутній (286/818, або 34,96 %).

Фізіологічна елімінація токсичних протеомів в організмі хворих незалежно від віку здійснювалася переважно через макрофагальну систему клітин мезенхімального походження — у 614/818, або 75,06 %, випадках, значно рідше — через печінку (189/818, або 23,11 %), лише в окремих випадках (15/818, або 1,83 %) — через нирки. У переважної більшості хворих на СХБІ (738/818, або 90,22 %, у дітей — 93/96, або 96,88 %, у дорослих — 645/722, або 89,34 %, $p > 0,05$) установлений гіперергічний тип реактогенності системної відповіді на токсичні протеоми.

А зараз зауважимо щодо лікування хворих на затяжний субфебрилітет та фебрильні стани. Як вже зазначали в попередніх повідомленнях [4], був установлений чіткий зв'язок між виникненням нефродисбактеріозу і СХБІ із порушеннями температурного режиму та попереднім прийомом антибіотиків. З анамнезу 3759/3999 (94 %) пацієнтів із затяжними субфебрилітетом, ЛНГ або ФА було з'ясовано, що їм призначали і вони зазвичай неодноразово приймали раніше антибіотики різних груп. При цьому майже у двох третин дорослих перші перенавантаження організму антибіотиками від-

бувалися ще в дитинстві, частіше у зв'язку з частими простудними захворюваннями та їх гнійно-запальними ускладненнями. Майже у третині випадків виникнення або повернення субфебрилітету, фебрильної лихоманки або фебрильної атаки також відбувалося після прийому напередодні (від декількох тижнів до 1–2 місяців) саме антибіотиків. Більше того, антибіотики на попередніх етапах обстеження та лікування у зв'язку із порушенням температурного режиму призначали з метою нормалізації температури 3540/3999 (88,5 %) дітям та дорослим, у тому числі із затяжним субфебрилітетом у 87 % випадків (2422/2784), із фебрильними атаками — у 91,3 % (1023/1120) та всім 95/95 (100 %) пацієнтам із фебрильними лихоманками.

Якщо теза відносно того, що хворого на цукровий діабет неможливо вилікувати, призначаючи йому по столовій ложці цукру тричі на день, не викликає непорозуміння або протесту, стає зрозумілим таке. Хворих на хронічні бактеріальні захворювання, такі як нефродисбактеріоз або дисбактеріоз будь-якої іншої локалізації (кишечника, піхви, сечового міхура, простати, носоглотки, бронхолегеневої системи тощо), неможливо вилікувати антибіотиками. Це хибний шлях, яким людство йде вже не один десяток років. Дуже часто ці невеселі мандри закінчуються глухим кутом, із якого ані пацієнт, ані його лікар не можуть знайти вихід.

Необхідна нова, принципово інша парадигма такого лікування, яку ми сформулювали та обрали ще 10 років тому [10]. Неможливо вилікувати антибіотиками дисбактеріоз будь-якої локалізації, тобто ті захворювання, які є головними наслідками побічної дії антибіотиків. Поняття «дисбактеріоз» і «антибіотики» так само несумісні, як однакові полюси магніту, як порох та сірники, як мавпа і граната. А що ми маємо на сьогодні? Усі національні та міжнародні протоколи доказової медицини із лікування усіх хронічних запальних захворювань неспецифічної бактеріальної етіології (циститу, простатиту, пієлонефриту, кольпіту, гайморит, бронхіту та багатьох подібних) передбачають регулярне та багаторазове застосування... саме антибіотиків. Стає зрозумілим, чому пацієнти, що за рекомендаціями своїх лікарів стали на стежку війни із бактеріями, з якими можливо жити у злагоді, після такого «лікування» вже майже ніколи не можуть вибратися з цієї глибокої ями, пожиттєво даючи прибуток фармацевтичним компаніям, що випускають антибіотики.

Треба змінити саму концепцію лікування хронічних неспецифічних бактеріальних інфекцій та захворювань, що вони викликають. Слід визнати, що лікування з позиції «вбивства» усіх бактерій та вірусів, що потрапили в організм людини, тактика «випаленої землі», що залишають після себе антибіотики, є хибними та ведуть до повного мікробного апокаліпсису. Треба навчитися перемагати хронічні бактеріальні інфекції за рахунок внутрішніх резервів самого організму людини шляхом підвищення загального специфічного імунітету та відновлення місцевого імунітету на слизових оболонках, на яких загарбницьки оселились ці бактерії.

І тут не обійтися без бактеріальних вакцин, які вже сьогодні де-факто можуть замінити антибіотики. Уже більше 20 років у нашій клінічний практиці бактеріальні автовакцини, виготовлені з автоштамів бактерій, виділених із локальних вогнищ хронічної інфекції, стали повною альтернативою антибіотикам при хронічних неспецифічних бактеріальних захворюваннях.

Усі 3999 хворих із затяжним субфебрилітетом, ЛНГ та ФА були проліковані бактеріальними автовакцинами. Певна частина хворих (68/1952, або 3,5 %, дітей та 147/2947, або 7,2 %, дорослих) після першого циклу лікування більше не зверталась у клініку на повторне контрольне обстеження та зникала з поля зору. Цих 215/3999, або 5,4 %, пацієнтів не включали до групи статистичної обробки результатів лікування. Ще до групи пролікованих автовакцинами хворих не була включена 61/3999, або 1,5 %, особа (дітей — 25/1952, або 1,3 %, дорослих — 36/2047, або 1,8 %), яким під час імунізації бактеріальними вакцинами за різних обставин були одночасно призначені антибіотики. Загалом 276/3999, або 6,9 %, хворих (дітей — 93/1952, або 4,8 %, дорослих — 183/2047, або 8,9 %) не були зараховані при статистичній обробці отриманих результатів. Тобто такими, які пройшли лікування, наслідки якого можна було рахувати за встановлені та які не були пов'язані із супутнім прийомом антибактеріальних препаратів, вважали 3723/3999 (93,1 %) пацієнтів, у тому числі 1859/1952, або 95,2 %, дітей та 1864/2047, або 91,1 %, дорослих.

Лікування пацієнтів із нефродисбактеріозом та СХБІ із порушеннями температурного режиму автовакцинами здійснювали відповідно до Локальних протоколів, затверджених у клініці «Вітацелл» та Клініці Маркова та зареєстрованих Державною службою інтелектуальної власності України [11]. Виготовлення термічно інактивованих бактеріальних вакцин із виділених культуральним методом автоштамів бактерій проводили у бактеріологічному відділі лабораторії Клініки Маркова за вдосконаленою стандартною методикою, викладеною у Наказі МОЗ України № 317 від 29.12.1994 р. «Про застосування аутовакцин» та відповідно до першого отриманого патенту на спосіб виготовлення та лікування стафілококовою вакциною Стафіло-Примавак® [12]. Для контролю стерильності зразки вакцини висівали на живильний бульйон та інкубували в термостаті при температурі 37 °С протягом 24–48 годин. Бактеріальні автовакцини не мали у складі антибіотиків та консервантів. Строк зберігання автовакцин при температурі 6–8 °С встановлювали на рівні до 6 місяців.

Схеми лікування завжди були індивідуальними, але мали й загальні риси. Один цикл складався із 2–3 курсів імунізації бактеріальними вакцинами. Один курс імунізації включав 10 або 12 підшкірних ін'єкцій у наростаючому дозуванні упродовж 19–21 дня. Між курсами витримували інтервал від 3 до 4 тижнів. Цикл лікування загалом тривав від 70 до 110 днів залежно від кількості курсів. Інтервали між циклами лікування зазвичай витримували упродовж 3 місяців. З урахуванням виділених із сечі автоштамів бактерій загалом дотри-

мувалися такої послідовності їх призначення: спочатку моновалентна вакцина з одного виду бактерій, потім — двовалентна, за нею — полівалентна із додаванням накопичених під час попереднього та моніторингових обстежень та збережених автоштамів бактерій. Кількість циклів імунізації залежала від результатів попередньо проведеного лікування, а саме наявності/відсутності клінічних (насамперед підвищеної температури), мікроскопічних та бактеріологічних проявів СХБІ, за якими лікування саме і було призначено.

Ефективність проведеного лікування не залежала від строків захворювання, а також від віку пацієнтів, про що свідчать дані, наведені в табл. 2.

Як видно з табл. 2, загальний успіх після завершення імунізації бактеріальними автовакцинами серед хворих на СХБІ із порушеннями температурного режиму, які пройшли таке лікування та залишилися під катамнестичним спостереженням, був досягнутий у 1850/1859, або 99,5 %, дітей та у 1843/1864 (98,9 %) дорослих, загалом у 3693/3723 (99,2 %) пацієнтів. При цьому вже після перших 2–3 курсів першого циклу вакцинації температура повністю нормалізувалася більше ніж у 2/3 хворих — 2649/3723, або 71,2 %, пацієнтів. Ще у 807/3723 (21,6 %) хворих температура перетнула межу норми після додаткового другого циклу вакцинації, а у 237/3723 (6,4 %) — після третього. У деяких непоодиноких випадках нормалізацію температури реєстрували вже після перших ін'єкцій першої вакцини. Нерідко після певного часу нормальної температури вона знову підвищувалася до субфебрильних значень, що було пов'язано зі зміною домінуючого штаму збудника та потребувало додаткових курсів імунізації вакцинами іншого складу. Саме поліетіологічною структурою збудників СХБІ із порушеннями температурного режиму (табл. 2), скоріше за все, було обумовлено збереження, а частіше повернення температури у 30/3723 (0,8 %) пацієнтів із затяжним субфебрилітетом через 2–5 років після завершення лікування та клінічного одужання із повторним виділенням нових штамів уринокультур бактерій, що потребувало додаткового курсу/циклу імунізації бактеріальними автовакцинами. Майже у всіх хворих на фебрильну лихоманку нормалізація температури відбувалася вже під час перших курсів першого циклу вакцинації, як у наступному випадку (клінічний приклад 1), і більше температура не підвищувалася.

Клінічний приклад 1

Як дуже часто вже бувало, первинна консультація пацієнтки О., 58 років, відбулася заочно. До клініки 16.11.2012 р. зі сльозами на очах звернувся її чоловік і сказав, що дружина в дуже тяжкому стані, майже непритомна і вже 2 місяці знаходиться на лікуванні у стаціонарі приватної клініки, де лікарі не виключають найгіршого, бо немає підтвердженого діагнозу, а лікування не допомагає. Із розповіді чоловіка з'ясували таке. Майже 9 місяців назад раптово підвищилася температура до 40 °С, і після того кожного дня вона сягає 39–40 °С та навіть більше. Знесилена жінка майже постійно засинає, інколи заговорюється та не розуміє, що відбувається, періодично відчуває озноб, профузно пітніє, скаржиться на постійний біль у суглобах, на те, що «не слухаються ноги», зовсім відмовляється від їжі, виникають напади нестримного блювання, майже не підводиться з ліжка. За перші 5 місяців схудла на 20 кг (із 67 до 47 кг), погіршилися зір, слух. Після госпіталізації спочатку підозрювали онкологічне захворювання, провели операцію, видалили кісту яєчника. Упродовж усього терміну госпіталізації, тобто 2 місяці поспіль, щоденно отримує 2–3 антибіотики, у тому числі постійно внутрішньовенно, але температура навіть «не здригнулася». Зі слів чоловіка, ШОЕ становила 62 мм/год, С-реактивний білок — 85 мг/л (норма — до 5 мг/л). Висновок останнього консиліуму: у хворої або захворювання крові, або автоімунно-системне захворювання, або сепсис невстановленого походження. Але окрім найближчого, у хворої був ще і віддалений анамнез, до того ж дуже повчальний. Ще в дитинстві багато років поспіль трималася субфебрильна температура, у зв'язку з частим болем у суглобах підозрювали ревматизм і тривалий час (декілька років) регулярно кололи дитині антибіотик біцилін. Неодноразово виникали епізоди різкого короткочасного підвищення температури (фебрильні атаки. — *Прим. авт.*), причина появи яких залишалася не встановленою. Із підліткового віку страждає на періодично рецидивуючий псоріаз. Уже у зрілому віці упродовж більше 10 років знаходилася під наглядом та проходила лікування від синдрому хронічної втоми. На підставі такого вираженого анамнезу при зверненні чоловіка у клініку його дружині заочно був встановлений попередній діагноз нефродисбактеріозу та СХБІ з домінуючою фебрильною лихоманкою. Із теплої сечі (бакпосіви робили 3 дні поспіль), незважаючи на постійне застосування антибіотиків, були виділені 3 ідентичні антибіотикорезистентні штами *Enterococcus faecalis*, не чутливі до усіх перевірених антибіотиків, що підтверджувало діагноз нефродисбактеріозу/СХБІ. При цьому загальний аналіз сечі залишався майже у межах норми.

Таблиця 2. Загальна ефективність лікування бактеріальними автовакцинами хворих на СХБІ з порушеннями температурного режиму (n = 3723)

Проліковано бактеріальними автовакцинами	Нормалізація температури після першого циклу лікування	Нормалізація температури після другого циклу лікування	Загальний успіх після третього циклу лікування	Збереження температури після завершення лікування
Діти (n = 1859)	1344/1859 (72,3 %)	1738/1859 (93,5 %)	1850/1859 (99,5 %)	9/1859 (0,5 %)
Дорослі (n = 1864)	1305/1864 (70,0 %)	1718/1864 (92,2 %)	1843/1864 (98,9 %)	21/1864 (1,1 %)
Загалом (n = 3723)	2649/3723 (71,2 %)	3456/3723 (92,8 %)	3693/3723 (99,2 %)	30/3723 (0,8 %)

При токсикологічному обстеженні крові за діагностичною системою «Токсикон» були визначені параметри головної ланки токсемії та виявлені токсичні протеоми з цитолітичною активністю та розміром молекул від 10 до 200 нм, які мають найбільший рівень пошкоджуючої активності. До виникнення та розвитку тяжкої токсемії та токсикозу призвело накопичення у кров'яному руслі токсичних протеомів. Було встановлено, що головним патогенетичним механізмом синтезу токсикопротеомів, що переважно накопичилися у крові, є інфекційний. При цьому були виявлені токсичні протеоми не тільки ендотоксичного, а й екзотоксичного походження. У кров'яному руслі ці токсикопротеоми переважно були дислоковані на альбумінових білках, але цей зв'язок виявився неміцним. Параметри індексу реактогенності вказували на переважання гіперергічного фенотипу системної відповіді. При цьому рівень реактогенності системної відповіді ідентифікований як низький. Рівні відповідних реакцій адаптаційних антитоксичних систем організму у цілому знаходилися у зоні стресу. Антитоксичні системи цільної плазми щодо накопичених токсикопротеомів проявляли реакції декомпенсації. Автоімунна активність цільної плазми відповідала тяжкому ступеню. Основним патогенетичним механізмом синтезу імунотропних токсикопротеомів, накопичення у кров'яному руслі був резорбтивний. При цьому розміри молекул синтезованих токсикопротеомів, що мали найбільший рівень автоімунної активності, становили більше ніж 200 нм. Зв'язок імунотропних токсинів із токсиннесучою фракцією (альбумінові білки), був міцним. Основною системною тропністю токсичних протеомів визначена дерматологія, а основним органом — біологічною мішенню — тканини дерми. Фоновою системною тропністю токсичних протеомів визначена неврологія-психіатрія, а основним органом — біологічною мішенню — тканини ЦНС та периферичної нервової системи. Прогнозований ризик розвитку летального кінця становив 10,7 %. Таким чином, діагноз СХБІ був підтверджений не тільки бактеріологічно, але також і виявленням ендотоксикозу в генералізованій формі із токсемією тяжкого ступеня інфекційного генезу та накопиченням у кров'яному руслі токсинів із молекулами розміром 10–200 нм, що справляли пряму ушкоджуючу дію на біологічні мішені організму хворої.

Було рекомендовано негайно припинити прийом антибіотиків, які могли підсилювати ендотоксикоз, що виник на тлі СХБІ, зовнішнім екзотоксикозом, про що свідчили результати токсикологічного обстеження, та пройти курс лікування бактеріальною автовакциною із 10 ін'єкцій підшкірно через день. Вже після 3-ї ін'єкції першої вакцини температура почала знижуватися, а після 6–7-ї нормалізувалася. За наступні 3–4 місяці стан пацієнтки повністю відновився. Упродовж наступних 6 років (період спостереження) жила звичайним життям, присвячуючи себе онукам та чоловіку. У зв'язку зі збереженням бактеріурії та періодичним виділенням із сечі інших штамів *Enterococcus faecalis* було рекомендовано пройти наступні курси імунізації бактеріальними автовакцинами, від яких пацієнтка постійно відмовлялась. Таке небажання додаткового спілкування з лікарями, на жаль, із найбільшою ймовірністю свідчило про лікарський нігілізм зневіреної у можливостях сучасної медицини людини, яка все життя хворіла, завжди відповідально виконувала всі лікарські призначення та врешті-решт несподівано опинилася в такому складному, майже критичному стані.

Не менше ніж у 2/3 хворих на СХБІ з порушеннями температурного режиму на попередніх етапах лікування можна було констатувати синдром поліпрагмазії із призначенням їм більше 5, а зазвичай більше 10, препаратів одночасно. Але все було марно — стан пацієнтів не поліпшувався. Поступово вони втрачали віру в лікарів та лікування, що їм призначали. Це розчарування на межі своєрідного лікарського нігілізму інколи було дуже складно здолати, доводилося пояснювати пацієнту справжню причину виникнення у нього такого болісного стану та/або призначати лікування бактеріальними автовакцинами. Поєднання порушення психіки інтоксикаційного характеру на тлі СХБІ із діагностичною невизначеністю та постлікувальною зневірою, викликаною відсутністю будь-якої помітної позитивної відповіді на неодноразово проведене лікування, ставало гримучою сумішшю. Нерідко хворі з СХБІ на попередніх етапах лікування, перебуваючи у такому нестабільному психічному стані, проявляли нездоланну тягу до найбільш неординарних та радикальних кроків — проведення непотрібного хірургічного втручання: видалення мигдаликів, лімфатичних вузлів, зубів, проведення біопсій, пункцій кісткового мозку тощо, як у наступному випадку (клінічний приклад 2).

Клінічний приклад 2

Хвора Г., 62 років, звернулася до клініки у березні 2020 р. зі скаргами на довготривалу субфебрильну температуру упродовж близько 5 останніх років, походження якої залишалося не встановленим, підвищену втомлюваність, слабкість, поганий настрій та дратівливість, депресивний стан, періодичний біль у суглобах та м'язах. Хвору також турбувало посилення постійних рясних виділень слизу гнійного характеру з носа та по задній стінці глотки, а також майже відсутнє носове дихання. Ці симптоми періодично виникали вже більше 10 років, а упродовж останніх 2–3 років були присутніми майже постійно. У зв'язку з рецидивуючим хронічним риносинуситом регулярно (по 3–5 разів на рік) отримувала лікування антибіотиками з короткочасним позитивним ефектом та наступним все більш швидким рецидивом. Після появи близько 5 років тому субфебрильної температури та за відсутності чіткого розуміння її походження виникли та поступово стали посилюватися фобічні відчуття. У хворої на СХБІ та хронічний риносинусит був додатково виявлений синдром поліпрагмазії. Крім регулярного загального використання антибіотиків, двічі (у травні та червні 2019 р.) робили курси підшкірних ін'єкцій лінкоміцину в ділянку перенісся та носогубного трикутника, неодноразово майже одночасно призначали курси лікування противірусними, імуностимулюючими та симптоматичними препаратами. Зважаючи на від-

сутність позитивного клінічного ефекту та збереження субфебрилітету, за ініціативою лікаря та за наполяганнями самої хворої спочатку були видалені мигдалики, потім 2 зуби, а потім проведена тотальна депульпація усіх зубів верхньої щелепи. Але дарма — температура не зникала. При бактеріологічному обстеженні у клініці із носа, глотки та слизу з носа були виділені *St. aureus* та *Klebsiella pneumoniae*, із теплої сечі — три ідентичних штами *Escherichia coli*. Клітинна ланка загального імунітету перебувала в активованому стані. Вже після першого курсу лікування моновалентною стафілококовою автовакциною відбулися помітні позитивні зміни в перебігу хронічного риносинуситу: відчутно зменшилася кількість виділень слизу з носа та майже відновилося носове дихання. Через 3 тижні був проведений упродовж 19 днів другий курс лікування двовалентною вакциною, і тільки після нього температура почала знижуватися періодично до нормальної. Вже після третього курсу імунізації полівалентною вакциною з усіх виділених автоштамів бактерій відчутно поліпшився загальний стан, стійко нормалізувалася температура, майже зникли фобії. Пацієнтка нарешті погодилася, що наробила дурниць із зайвими хірургічними втручаннями. Продовжує спостереження у клініці, із 18.10.2020 р. був проведений другий цикл лікування бактеріальними автовакцинами іншого складу. Рецидивів субфебрилітету та СХБІ більше не було.

Призначення та використання бактеріальних автовакцин майже не мали протипоказань. При встановленні супутніх до нефродисбактеріозу та СХБІ діагнозів вакцини неодноразово застосовували у пацієнтів, які перебували в періоді реабілітації після оперативного, хіміотерапевтичного та променевого лікування онкологічних захворювань, при автоімунно-системних хворобах та імунодефіцитних станах, у тому числі при ВІЛ/СНІДі. Вакцини призначали пацієнтам з обтяженим алергологічним анамнезом: при їх використанні був відсутній розвиток побічних алергічних реакцій. Більше того, введення бактеріальних вакцин зазвичай призводило до вираженого гіпоалергенного ефекту з поступовим істотним зниженням підвищених до початку лікування рівнів загального та специфічних імуноглобулінів Е (IgE). Це розглядали як додаткове підтвердження мікробноасоційованого характеру більшості випадків алергії у хворих із хронічними захворюваннями бактеріального походження.

Треба зазначити, що перші, такі довгоочікувані позитивні результати лікування деякі, мабуть, особливо вразливі пацієнти відчували вже за декілька днів після перших ін'єкцій бактеріальної вакцини. Після поліпшення стану майже обов'язково виникав полегшений рецидив, наставав своєрідний відкат трохи назад, самопочуття ставало гіршим. У цей момент найголовніше було не занепадати духом. Потім, із початком наступного курсу імунізації, стан знову поліпшувався, потім знову гіршав... Такі своєрідні гойдалки: ліпше — гірше, ліпше — гірше, ліпше, рух яких поступово сповільнювався. Зазвичай такий рух характеризує типовий перебіг як самого захворювання на СХБІ, у тому числі із порушеннями температурного режиму, так і клінічної відповіді на лікування бактеріальними вакцинами. Але з кожним наступним курсом самопочуття стає ліпшим та ліпшим, наближаючись до відмітки «100% одужання», уже майже ніколи не повертається під час погіршення на той болісний нуль, із якого лікування починалося.

Висновки

1. Походження таких патологічних станів, як затяжний субфебрилітет та фебрильна лихоманка неясного генезу, залишається в діагностичному плані одним із найбільш складних питань клінічної медицини. У всіх 3999 (100 %) пацієнтів із лихоманкою невстановленого походження, які знаходилися під наглядом, було виявлено вогнище хронічної бактеріальної інфекції в нирках. При цьому більше ніж у 2/3 випадків (у 2780/3999, або 69,5 % хворих) був установлений діагноз локального безсимптомного нефродисбактеріозу без клінічних, загальнолабораторних (майже нормальний загальний аналіз сечі) та інструментальних ознак запального процесу у нирках. Ще у 960/3999 (24,0 %) випадках було вперше встановлено латентне формування уповільненого, клінічно безсимптомного хронічного пієлонефриту. У 259/3999 (6,5 %) хворих був установлений діагноз хронічного пієлонефриту у стадії клінічного загострення.

2. Як наслідок формування вогнища хронічної бактеріальної інфекції в нирках у всіх хворих розвивався моносимптомний (тільки із підвищенням температури) або повносимптомний синдром хронічної бактеріальної інтоксикації. У 2024/2784 (72,7 %) дітей та дорослих із затяжним субфебрилітетом в різному поєднанні були типові клінічні прояви СХБІ, але у 760/2784 (27,3 %) випадках субфебрильна температура мала моносимптомний характер, без інших скарг та клінічних симптомів.

3. Таке незвичайне для існуючих на даний час загальних уявлень про генезис підвищеної температури тлумачення причин виникнення затяжного субфебрилітету, ЛНГ та ФА підтверджували бактеріологічним обстеженням сечі та токсикологічним обстеженням крові. При бактеріологічному обстеженні теплої сечі (тричі, 3 дні поспіль) 3999 хворих із порушеннями температурного режиму у всіх 3999 (100 %) випадках із сечі були виділені уринокультури різних бактерій. При цьому у 2205/3999 (55,1 %) випадках було виділено по 1 культурі бактерій, у 1608/3999 (40,2 %) — одночасно по 2 культури різних бактерій, тобто ще 3216 штамів, у 186/3999 (4,7 %) — по 3 культури (558 штамів). Таким чином, у цілому було виділено 5979 штамів різних бактерій, що розглядали як діагностичне підтвердження наявності у всіх 3999 пацієнтів із затяжним субфебрилітетом, ЛНГ або із фебрильними атаками вогнища хронічної бактеріальної інфекції в нирках.

4. Головним чинником виникнення порушень температурного режиму на тлі СХБІ виявилися *ентерококи*, рівень виділення яких із сечі порівняно з іншими бактеріями значно переважав і становив 41,3 %, або 2471 серед 5979 взагалі ізольованих штамів та 61,8 % (2471/3999) від загальної кількості хворих. Найчастіше

ізолювали *Enterococcus faecalis* — 2104/5979 штами, або 35,2 % від взагалі виділених штамів та 85,1 % серед усіх виділених ентерококів.

5. Другу за ентерококами сходинку зайняла *кишкова паличка* (*Escherichia coli*) — 25,0 %, або 1495 штамів (виділена у 37,4 % хворих). Таким чином, саме ці дві бактерії — ентерококи та кишкова паличка — були головними домінуючими етіологічними чинниками виникнення затяжного субфебрилітету, ЛНГ та ФА на тлі СХБІ, вони становили 2/3, або 66,3 %, від усіх ізольованих штамів уринокультур та були виділені у 99,2 % хворих із цими діагнозами.

6. Наступну велику групу виділених із сечі бактерій у хворих із температурними аномаліями становили *стафілококи* та *стрептококи:* сумарно 11,7 %, або 696/5979 штамів, ізольованих від 17,4 % хворих, а саме стафілококи (572/5979, або 9,6 %): *Staphylococcus aureus* — 370/5979, або 6,2 %, та *Staphylococcus haemolyticus* — 202/5979, або 3,38 % штамів; стрептококи: *Streptococcus pyogenes* — 2,1 %, або 124/5979 штамів (від 3,1 % хворих). Стафілококи та стрептококи взагалі за частотою виявлення поступилися лише ентерококам та кишковій паличці.

7. Наступну за стафілококами та стрептококами клінічно суттєву етіологічну сходинку при СХБІ із порушеннями температурного режиму займали *клебсієли* — 8,85 %, або 532/5979 штамів, виділених у 13,28 % хворих (значно частіше — *Klebsiella pneumoniae*) та *протеї* — 4,38 %, або 266/5979 штамів, виділених у 6,63 % хворих (значно частіше — *Proteus mirabilis* та *Proteus vulgaris*, лише в поодиноких випадках — *Proteus peneri*). Уже значно рідше виділяли *ентеробактери* — 3,3 %, або 199/5979 штамів від 4,97 % хворих (майже порівну *Enterobacter aerogenes* і *Enterobacter cloacae*) та *морганели* (*Morganella morganii*) — 1,76 %, або 105/5979 штамів від 2,62 % хворих. Іншу, зовсім незначну, групу ентеробактерій становили уринокультури *ацинетобактерів* (86/5979 штамів, або 1,4 %, виділених у 2,15 % хворих, частіше — *Acinetobacter lwoffii*), *цитробактерів* — 33/5979, або 0,55 %, що були виділені в 0,82 % хворих (частіше — *Citrobacter freundii*), а також 10/5979 штамів, або 0,17 %, *Alcaligenes faecalis,* виділених у 0,25 % хворих. Ще 1,3 %, або 78/5979 виділених штамів (від 1,95 % хворих), становили бактерії *синьогнійної палички* (*Pseudomonas aeruginosa*).

8. У 818 хворих на СХБІ дітей та дорослих, у тому числі переважно із порушеннями температурного режиму, при проведенні токсикологічного обстеження крові було встановлено таке. Загалом усі без винятку показники цитолітичної активності токсичних протеомів, що були перевірені, суттєво перевищували норму ($p < 0,001$). При цьому цитолітична активність деяких токсичних протеомів, а саме токсичних протеомів плазми крові, глобулін-асоційованих токсичних протеомів, альбумін-асоційованих токсичних протеомів з частинками розміром 10–200 нм та вільноциркулюючих токсичних протеомів з частинками розміром < 10 нм у дітей ($n = 96$), була статистично вірогідно вища ($p < 0,05$), ніж у дорослих ($n = 722$). Автоімунна активність деяких протеомів (глобулін-асоційовані токсичні протеоми, вільноциркулюючі токсичні протеоми, глобулін-асоційовані токсичні протеоми з частинками розміром 10–200 нм, альбумін-асоційовані токсичні протеоми з частинками розміром 10–200 нм та вільноциркулюючі токсичні протеоми з частинками розміром 10–200 нм) у дітей з СХБІ також була статистично вірогідно вища порівняно з дорослими ($p < 0,05$).

9. У переважної більшості хворих (у 664/818, або 81,17 %) була виявлена токсемія тяжкого ступеня, у 140/818 (17,11 %) — середньої тяжкості, тільки у 14 (1,71 %) — легка. При цьому статистично вірогідної різниці у ступені інтоксикації між дітьми та дорослими не встановлено. Форма інтоксикації була переважно компенсованою — у 740/818 (90,46 %) хворих, ще у 77/818 (9,41 %) — у стадії генералізації, і тільки у 1/818 (0,12 %) випадку у дорослого — декомпенсованою. У половині випадків (412/818, або 50,37 %) був встановлений міцний зв'язок протеомів із несучою фракцією, в інших випадках зв'язок був слабкий (120/818, або 14,67 %) або взагалі відсутній (286/818, або 34,96 %).

10. Фізіологічна елімінація токсичних протеомів в організмі хворих незалежно від віку здійснювалася переважно через макрофагальну систему клітин мезенхімального походження: у 614/818, або 75,06 %, випадках, значно рідше — через печінку (189/818, або 23,11 %), лише в окремих випадках (15/818, або 1,83 %) — через нирки. У переважної більшості хворих на СХБІ (738/818, або 90,22 %, у тому числі у дітей — 93/96, або 96,88 %, у дорослих — 645/722, або 89,34 %, $p > 0,05$) встановлений гіперергічний тип реактогенності системної відповіді на токсичні протеоми.

11. Усі 3999 хворих із затяжним субфебрилітетом, ЛНГ та ФА були проліковані бактеріальними автовакцинами. Загалом 276/3999, або 6,9 %, хворих (дітей — 93/1952, або 4,8 %, дорослих — 183/2047, або 8,9 %) не були зараховані при статистичній обробці отриманих результатів у зв'язку із відсутністю катамнестичного спостереження або через супутній прийом антибіотиків. Тобто такими, що пройшли лікування, наслідки якого можна було рахувати за встановлені та які не були пов'язані із супутнім прийомом антибактеріальних препаратів, вважали 3723/3999 (93,1 %) пацієнтів, у тому числі 1859/1952, або 95,2 %, дітей та 1864/2047, або 91,1 %, дорослих.

12. Загальний успіх із нормалізацією температури після завершення імунізації бактеріальними автовакцинами серед хворих на СХБІ із порушеннями температурного режиму був досягнутий у 1850/1859, або 99,5 %, дітей та у 1843/1864 (98,9 %) дорослих, загалом у 3693/3723 (99,2 %) пацієнтів. При цьому вже після перших 2–3 курсів першого циклу вакцинації температура повністю нормалізувалася більше ніж у 2/3 хворих — 2649/3723, або 71,2 %. Ще у 807/3723 (21,6 %) випадках температура перетнула межу норми після додаткового другого циклу вакцинації, а у 237/3723 (6,4 %) — після третього. Поліетіологічною структурою збудників СХБІ із порушеннями температурного режиму, скоріше за все, було обумовлено збереження, а частіше повернення температури у 30/3723 (0,8 %)

хворих із затяжним субфебрилітетом через 2–5 років після завершення лікування та клінічного одужання із повторним виділенням нових штамів уринокультур, що потребувало додаткових курсів/циклів імунізації бактеріальними автовакцинами.

Лікування затяжного субфебрилітету, фебрильних лихоманок та фебрильних атак, що виникли на тлі СХБІ, бактеріальними автовакцинами з ефективністю 71,2 % після першого циклу лікування, 92,8 % — після другого та з кінцевим рівнем ефективності 99,2 % після третього з повним відновленням втрачених під час хвороби працездатності та емоційного рівня особистого життя можна вважати вельми обнадійливим як для самих хворих, так і для їх лікарів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Марков И.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика иерсиниозов (по материалам Советской больницы г. Улан-Батора): Автореферат дис... д-ра мед. наук. Киев, 1990.

2. Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 98661. Видане Державною службою інтелектуальної власності України 15.07.2020 р.

3. Марков И.С. Клинические дневники доктора Маркова. Киев: АртЭк, 2011. 360 с.

4. Markov Igor S., Markov Artem I. Chronic bacterial intoxication syndrome under the mask of CFS/ME (Reports 1-6 «Clinical Diagnosis»): 8th International Congress on Infectious Diseases (February 15–16, 2021, 8th Infection Congress, 2021, London, UK). Journal of Infectious Diseases & Preventive Medicine. 2021. Vol. 9. Conference Proceedings: https://www.longdom.org/proceedings/chronic-bacterial-intoxication-syndrome-under-the-mask-of-cfsme-59051.html (pdf./HTML, p. 32-116).

5. Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О. Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії. Патент України на винахід № 76227 G01N 33/48, A61B10/00; 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006. С. 1-16.

6. Марков І.С., Шейман Б.С., Волошина Н.О., Марков А.І. Синдром хронічної бактеріальної інтоксикації. Повідомлення 8. Токсикологічний діагноз (Рукопис. 21 с.). https://cbis.vitacell.com.ua/.

7. Марков И.С. Клиника и лечение хронической Эпштейна — Барр вирусной инфекции. Репродуктивное здоровье женщины. 2002. № 1 (10). С. 102-111.

8. Марков И.С. Современная лабораторная диагностика TORCH-инфекций у женщин детородного возраста, беременных и детей. Сообщение 3. Лабораторная диагностика токсоплазмоза. Здоровье женщины. 2001. № 3 (7). С. 86-94.

9. Марков І.С., Марков А.І. Синдром хронічної бактеріальної інтоксикації. Повідомлення 7. Бактеріологічний діагноз (Рукопис. 14 с.). https://cbis.vitacell.com.ua/.

10. Марков И.С. Осторожно, антибиотики: оранжевый сигнал тревоги! Киев: АртЭк, 2011. 56 с.

11. Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 98662. Видане Державною службою інтелектуальної власності України 15.07.2020 р.

12. Марков І.С., Марков А.І. Інактивована стафілококова рідка вакцина, спосіб її виготовлення і спосіб лікування та профілактики нею. Патент України на винахід UA № 121358 C2; 12.05.2020 р., Бюл. № 9, 2020. С. 1-10.

Отримано/Received 15.09.2021
Рецензовано/Revised 30.09.2021
Прийнято до друку/Accepted 10.10.2021

I.S. Markov[1, 2], A.I. Markov[1–3]
[1] Vitacell Clinic, Kyiv, Ukraine
[2] Markov Clinic, Kyiv, Ukraine
[3] Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Prolonged subfebrile condition, pyretic fever and febrile attacks of unknown genesis: new approach to diagnosis and treatment

Part 2. Diagnostics and treatment

Abstract. ***Background.*** The study was aimed to establish the true etiological cause of such pathological conditions as prolonged low-grade fever, fever of unknown genesis, and cases of rapid short-term febrile increase of temperature of unknown origin. ***Materials and methods.*** The design of the study was clinical-diagnostic and included the search for ways to diagnose and treat such pathological conditions as prolonged subfebrile fever, fever of unknown genesis, and cases of rapid short-term febrile increase of temperature of unknown origin. The studies were prospective-retrospective and were longitudinal with long-term periodic follow-up of a certain part of the same patients during 1–10 years after diagnosis of CBIS (chronic bacterial intoxication syndrome) and appropriate treatment. According to the effectiveness of the obtained results, the study was direct, because it undoubtedly led to the recovery of the patient with the improvement of his/her state and life. All patients (infants and adults aged till 80 years) who went to the hospital during 2009–2020 with complaints about violation of the temperature regime (subfebrile or febrile increase). ***Results.*** During 2009–2020, 3999 patients (adults — 2047/3999, 51.2 %, children — 1952/3999, 48.8 %) with a fever of unknown origin, namely 1578/2047 (77.1 %) adults and 1206/1952 (61.8 %) children with prolonged subfebrile fever, 70/2047 (3.4 %) and 25/1952 (1.3 %), respectively — with febrile fever and 399/2047 (19.5 %) and 721/1952 (36.9 %) — with febrile attacks (FA), were observed by the authors. In all 3999 (100 %) patients, there was detected a focus of chronic bacterial infection in the kidneys. Herewith in more than 2/3 cases (2780/3999 patients, 69.5 %), there was diagnosed the locally asymptomatic nephrodysbacteriosis without clinical, general laboratory (including almost normal general analysis of urine) and instrumental signs of the inflammatory process in the kidneys. In 960/3999 (24.0 %) cases, there was first established the latent form of delayed clinically asymptomatic chronic pyelonephritis. 259/3999 (6.5 %) patients were diagnosed with chronic pyelonephritis at the stage of clinical exacerbation. As a consequence of the formation of a focus of chronic bacterial infection in the kidneys, the patients developed monosymptomatic (only with temperature increase) or full-symp-

tom CBIS, namely: 2024/2784 (72.7 %) children and adults with prolonged subfebrile fever there presented with typical clinical manifestations of CBIS in various combinations, but in 760/2784 (27.3 %) cases, the subfebrile temperature was monosymptomatic without other complaints and clinical symptoms. The diagnosis was confirmed by bacteriological examination of warm urine (three times, for three days running) and toxicological blood examination using the diagnostic system Toxicon. Urine cultures of various bacteria were isolated from urine in all 3999 (100 %) patients. Herewith in 2205/3999 (55.1 %) cases, there were isolated one culture of bacteria in each case, in 1608/3999 (40.2 %) patients — simultaneously two cultures of different bacteria, i.e. another 3216 strains, in 186/3999 (4,7 %) — three cultures (558 strains). That is, in general, there were isolated 5979 strains of different bacteria, which were considered as diagnostic confirmation of the presence of a focus of chronic bacterial infection in the kidneys in all 3999 patients with prolonged subfebrile fever, fever of unknown genesis, or febrile attacks. The main factors of the occurrence of temperature regime disorders on the background of CBIS were *Enterococci* (2471/3999 strains from 61.8 % of patients), *Escherichia coli* — 1495/3999 strains (from 37.4 % of patients) and S*taphylococci* (*Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus haemolyticus*) and *Streptococci* (*Streptococcus pyogenes*): a total of 696/3999 strains (from 17.4 % of patients). In 818 (100 %) patients who were examined using the Toxicon system, all, without exception, the indicators of cytolytic activity of toxic proteomes, which were tested, significantly exceeded the norm ($p < 0.001$). In the vast majority of patients (in 664/818 or 81.17 % of cases), there was detected severe toxemia, in 140/818 (17.11 %) — moderate and only in 14 (1.71 %) — mild. All 3999 patients with prolonged subfebrile fever, fever of unknown genesis, and FA were treated with bacterial autovaccines made from strains, isolated during the bacteriological examination. One cycle consisted of 2–3 courses of immunization with bacterial vaccines. One course included 10 or 12 subcutaneous injections in increasing dosage during 19–21 days. Between courses, there was maintained an interval of 3 to 4 weeks. The treatment cycle generally lasted from 70 to 110 days, depending on the number of courses. Intervals between treatment cycles were usually maintained for 3 months. The effectiveness of such treatment was 71.2 % after the first cycle, 92.8 % — after the second, and 99.2 % — after the third with full recovery of the ability to work, lost during the illness, and the emotional level of personal life. ***Conclusions.*** It has been established that the etiological cause of the occurrence of prolonged subfebrile fever, febrile fevers of unknown genesis, and febrile attacks is such a clinically and nosologically separate disease as chronic bacterial intoxication syndrome, which develops on the background of a chronic bacterial focus, usually locally asymptomatic infection in the kidneys, called nephrodysbacteriosis, and is usually associated with severe bacterial endotoxicosis that was confirmed by appropriate toxicological examination of the blood. The use of bacterial autovaccines was proved to be an effective method of treatment (up to 99.2 %) of patients with increased temperature of bacterial-toxic origin.

Keywords: prolonged subfebrile fever; febrile attack; fever of unknown genesis; nephrodysbacteriosis; chronic bacterial intoxication syndrome; bacterial autovaccines

Актуальна® Інфектологія

УДК 616-022.7:578.825.1]:[616.233-002.2+616.24-007.63+616.12-008.331.1+616-056.52]-039.36

DOI: https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.5-6.2021.246697

Бичкова С.А.[1], Степаненко Р.Л.[2], Бичков О.А.[2]

[1] Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

[2] Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Роль герпетичної інфекції в прогресуванні коморбідної соматичної патології

Резюме. ***Мета роботи:*** *визначити особливості клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) груп B та C, GOLD 2–3, які мають ознаки метаболічного синдрому (МС), із наявністю ознак інфікування вірусами групи Herpesviridae.* ***Матеріали та методи.*** *Були обстежені 42 хворі на ХОЗЛ груп B та C, GOLD 2–3, поєднане із МС. 18 осіб мали поєднання ХОЗЛ та МС і були інфіковані вірусами Herpesviridae. Середній вік пацієнтів становив 51,3 ± 4,2 роки. У групу порівняння ввійшли 24 пацієнти з ХОЗЛ та МС без герпесвірусної інфекції. Усім хворим було проведене визначення антигенів вірусу простого герпесу (ВПГ) I типу та цитомегаловірусу (ЦМВ) у крові та слині, титру специфічних IgG- та IgM-антитіл до ВПГ I типу та ЦМВ, комплексне імунологічне обстеження з дослідженням показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи, цитокінового статусу.* ***Результати.*** *При дослідженні активності вірусів родини герпесу в крові пацієнтів основної групи не було виявлено активної реплікації вірусів ВПГ 1-го типу та ЦМВ, а в слині в 15 хворих (83,3 %) була виявлена активна реплікація ВПГ 1-го типу, а у 12 осіб (66,7 %) — ЦМВ. У всіх пацієнтів основної групи відмічався тяжкий перебіг герпесвірусної інфекції з частотою загострень більше 6 разів на рік. В імунологічному статусі хворих основної групи спостерігалися імунодефіцит переважно Т-клітинної ланки імунної системи та NK-клітин, значне підвищення відносної кількості Т- та В-лімфоцитів із раннім та пізнім маркерами активації на тлі автоімунних проявів та запальних змін у периферичній крові.* ***Висновки.*** *Наявність хронічної персистуючої інфекції ВПГ 1-го типу та ЦМВ обумовлює тяжкий перебіг ХОЗЛ, поєднаного з МС, індукує розвиток інфекційних загострень ХОЗЛ та більш виражені прояви системного запалення при атеросклерозі як морфологічному субстраті МС.*

Ключові слова: *герпетична інфекція; вірус простого герпесу; цитомегаловірус; хронічне обструктивне захворювання легень; метаболічний синдром*

Вступ

Герпетична інфекція характеризується надзвичайно значною поширеністю в людській популяції, різноманітністю клінічних проявів хвороби, можливістю поширення збудників практично всіма відомими шляхами передачі, що надало підставу Європейському регіональному бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я віднести герпетичні вірусні інфекції до групи найпоширеніших неконтрольованих інфекцій людини у світі [2, 6]. На сьогодні відомо вісім антигенних серотипів вірусу простого герпесу: віруси простого герпесу 1-го та 2-го типу (ВПГ-1 та -2), вітряної віспи — оперізуючого герпесу, цитомегаловірус (ЦМВ), вірус Епштейна — Барр, віруси герпесу людини 6, 7 та 8-го типу (ВГЛ-6, -7, -8). Віруси герпесу значно поширені в людській популяції, вони здатні вражати практично всі органи та системи організму хазяїна, викликаючи гостру, латентну чи хронічну форми інфекції [4, 5].

Віруси герпесу вражають лейкоцити, тромбоцити, еритроцити та макрофаги, здатні тривалий час персистувати в організмі, формуючи розвиток нестерильного імунітету. При герпетичній інфекції, як і при інших хронічних захворюваннях із персистенцією вірусу, формується імунодефіцитний стан, обумовлений недо-

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologiâ»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Бичкова С.А., Українська військово-медична академія, вул. Іллєнка, 24, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: svetlana_bichkova@yahoo.com

For correspondence: S. Bychkova, MD, PhD, Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Ilyenka st., 24, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: svetlana_bichkova@yahoo.com

статністю різних ланцюгів імунної системи та її неспроможністю елімінувати вірус з організму [5, 6]. Окрім звичайних добре відомих уражень шкіри, слизових оболонок та нервової системи, в літературі з'являються дані про все нові точки ураження вірусів герпетичної групи. Вкрай важливим та небезпечним для людини є те, що віруси родини *Herpesviridae* в асоціації з іншими збудниками беруть участь у розвитку неопластичних процесів, а саме доведена етіологічна роль ВПГ-2 у формуванні дисплазії та раку шийки матки. Показана роль ВПГ 1-го типу та ЦМВ у виникненні тяжких небактеріальних пневмонітів [4]. Віруси герпесу індукують процеси атеросклерозу, при цьому ВПГ виступає в асоціації з ЦМВ. Підтвердженням даного факту є значне підвищення в сироватці крові рівня антитіл до ВПГ-1 та ЦМВ при загостреннях атеросклерозу з явищами гострого запалення та дестабілізації атеросклеротичної бляшки [2]. Атеросклероз, зі свого боку, виступає єдиним патогенетичним ланцюгом, що пов'язує між собою такі захворювання серцево-судинної системи, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, а також інші соматичні захворювання: ожиріння, дисліпідемії, неалкогольну жирову хворобу печінки.

Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, надлишкова маса тіла та ожиріння, різноманітні гіперліпідемії, цукровий діабет 2-го типу та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) набули такого значного поширення в усьому світі, що були об'єднані в так звані захворювання, асоційовані з атеросклерозом (за винятком ХОЗЛ), або «хвороби цивілізації», в які увійшли всі вищеперераховані патологічні стани. Провідними чинниками їх розвитку є малорухомий спосіб життя, вживання в їжу великої кількості жирів тваринного походження та простих вуглеводів, забруднення навколишнього середовища та паління [1, 3]. Усі захворювання, асоційовані з атеросклерозом, крім того, є компонентами метаболічного синдрому (МС). МС — це глобальна хвороба цивілізації та прогресу, що становить собою поєднання надлишкової маси тіла або ожиріння з артеріальною гіпертензією, порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну або цукровим діабетом 2-го типу. Ключовим моментом, що пов'язує ХОЗЛ та компоненти МС, є розвиток субклінічного запалення [7].

Аналіз скарг, даних анамнезу пацієнтів із поєднаною патологією показав, що в анамнезі обстежених хворих є часті герпетичні висипання на губах та шкірі обличчя, які з'являються з частотою 6–10 разів на рік, часто супроводжують інфекційні загострення ХОЗЛ. У зв'язку з цим було проведене комплексне клініко-імунологічне та вірусологічне обстеження даної категорії пацієнтів.

Мета роботи: визначити особливості клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на ХОЗЛ групи В та С, GOLD 2–3, поєднане з МС, із наявністю ознак інфікування вірусами групи *Herpesviridae*.

Матеріали та методи

Були обстежені 42 хворі на ХОЗЛ групи В та С, GOLD 2–3, поєднане з МС. Середній вік пацієнтів становив 51,3 ± 4,2 року. Основну групу становили 18 осіб із поєднанням ХОЗЛ та МС, які були інфіковані вірусами *Herpesviridae*. У групу порівняння ввійшли 24 пацієнти з ХОЗЛ та МС без герпесвірусної інфекції. Діагноз ХОЗЛ та його стадію встановлювали згідно з Наказом № 555 МОЗ України [7]. Діагноз МС встановлювався на підставі детального анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження при виявленні основних критеріїв синдрому за рекомендаціями Міжнародної діабетологічної федерації (IDF), 2005 [3]. Контрольну групу становили 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю, без ознак МС та ХОЗЛ.

Імунологічне обстеження включало визначення основних та активованих популяцій і субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної активності, фагоцитарної та метаболічної активності нейтрофілів, вмісту у сироватці крові імуноглобулінів — IgG, IgA, IgM, циркулюючих імунних комплексів різної молекулярної маси (ЦІК) та рівня про- та протизапальних цитокінів. Усім хворим було проведене вірусологічне обстеження з визначенням рівня IgG-, IgM-антитіл до ВПГ 1-го типу та ЦМВ, а також антигенів вищезазначених вірусів у крові та слині за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм Microsoft XP Excel, а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

Результати та їх обговорення

Аналіз даних анамнезу пацієнтів основної групи показав, що частота появи елементів герпетичної висипки на шкірі обличчя та слизовій оболонці губ в основній групі становить 8,6 ± 2,5 раза на рік, тобто наявний тяжкий перебіг захворювання (більше 6 рецидивів на рік, епізоди рецидивів до 2 разів на місяць), що може обумовлювати разом з основними захворюваннями значну соціальну дезадаптацію пацієнтів [4].

При дослідженні активності вірусів родини герпесу в крові пацієнтів основної групи не було виявлено активної реплікації ВПГ 1-го типу та ЦМВ. Проте в 15 хворих (83,3 %) у слині була виявлена активна реплікація ВПГ 1-го типу, а у 12 осіб (66,7 %) — ЦМВ. Згідно з даними сучасних літературних джерел [2, 4, 5], сам факт виявлення ДНК герпесвірусів у слині не є достатньою підставою для встановлення діагнозу, оскільки можлива їх безсимптомна персистенція, при якій не спостерігається клінічної симптоматики та органічних уражень. Однак у хворих основної групи при клінічному обстеженні були виявлені різні клінічні форми ураження верхніх дихальних шляхів (хронічна лімфаденопатія, хронічний фарингіт, хронічний тонзиліт). Дослідження рівня IgG-антитіл до ВПГ 1-го типу виявило, що у хворих здебільшого були наявні високі рівні антитіл IgG до ВПГ 1-го типу (рис. 1).

Одночасно також були встановлені і високі рівні специфічних IgG до ЦМВ (рис. 2). Як видно з даних, наведених на рис. 1 та 2, переважна кількість хворих мала рівні специфічних IgG-антитіл до ВПГ 1-го типу та ЦМВ у максимальних титрах 1 : 6400.

Аналіз рівня специфічних IgM-антитіл до ВПГ 1-го типу виявив їх у мінімальному титрі 1 : 100 у 5 осіб (27,78 %), а IgM-антитіл до ЦМВ також у титрі 1 : 100 — у 4 осіб (22,2 %), що обумовлено, на наш погляд, тим, що всі обстеження були проведені у фазу ремісії основного захворювання (ХОЗЛ), а прояви герпетичної інфекції в пацієнтів з'являлися безпосередньо до або під час інфекційного загострення ХОЗЛ.

Основні показники клітинної ланки імунної системи у хворих на ХОЗЛ групи В та С, GOLD 2–3, поєднане із МС, які інфіковані вірусами родини герпесу, наведені в табл. 1.

Як видно із даних, наведених у табл. 1, у хворих основної групи була виявлена вірогідно нижча відносна кількість $CD3^+$- та $CD4^+$-лімфоцитів порівняно з показниками групи порівняння відповідно на 17,06 % ($p < 0,05$) та 22,78 % ($p < 0,05$). У той же час процентна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів не мала вірогідних відмінностей між групами хворих ($p > 0,1$). У хворих із хронічною персистенцією ВПГ було виявлене явище В-лімфоцитозу, вміст $CD22^+$-клітин перевищував показник групи порівняння на 30,09 % ($p < 0,05$) на фоні значного зниження загальної кількості NK-клітин — на 29,21 % ($p < 0,05$). Суттєві

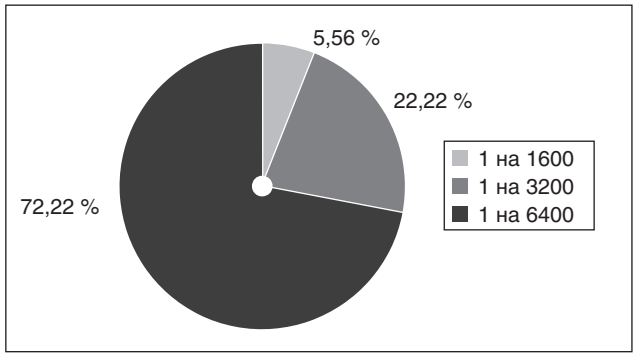


Рисунок 1. Рівень IgG-антитіл до ВПГ 1-го типу в сироватці крові хворих основної групи

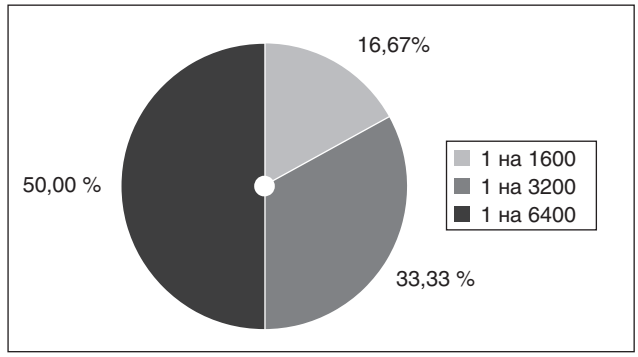


Рисунок 2. Рівень IgG-антитіл до ЦМВ у сироватці крові хворих основної групи

Таблиця 1. Рівень основних та активованих субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ, поєднане з МС, які інфіковані вірусами родини герпесу (M ± m)

Імунологічні показники	Основна група, n = 18	Група порівняння, n = 24	Контрольна група, n = 35
$CD3^+$-лімфоцити, %	41,80 ± 1,73*	50,40 ± 1,28*, x	65,85 ± 6,55
$CD4^+$-лімфоцити, %	26,10 ± 1,15*	33,80 ± 1,72x	33,23 ± 3,90
$CD8^+$-лімфоцити, %	10,80 ± 1,06*	12,60 ± 1,03*	21,50 ± 2,01
$CD4^+/CD8^+$	2,36 ± 0,12*	2,68 ± 0,15*	1,55 ± 0,29
$CD22^+$-лімфоцити, %	52,30 ± 1,84*	40,20 ± 1,65*, x	24,03 ± 1,50
$CD16^+$-лімфоцити, %	12,60 ± 1,04*	17,80 ± 1,41x	18,85 ± 2,30
$CD25^+$-лімфоцити, %	24,90 ± 1,16*	19,30 ± 1,02*, x	8,96 ± 0,39
HLA-DR^+-лімфоцити, %	28,70 ±1,05*	23,82 ± 1,21*, x	12,30 ± 1,27
$CD95^+$-лімфоцити, %	15,41 ± 0,32*	9,77 ± 0,23*	3,04 ± 0,09
$CD54^+$-лімфоцити, %	19,80 ± 0,93*	19,40 ± 1,05*	11,07 ± 1,65

Примітки: * — вірогідність різниці показника з контрольною групою (p < 0,05); x — вірогідність різниці показника між групами (p < 0,05); n — кількість хворих.

Таблиця 2. Сироватковий рівень цитокінів у хворих на ХОЗЛ, поєднане з МС, які інфіковані ВПГ 1-го типу та ЦМВ (M ± m)

Імунологічні показники	Основна група, n = 18	Група порівняння, n = 24	Контрольна група, n = 35
ФНП-α, пг/мл	175,12 ± 8,50*	142,37 ± 6,10*, x	42,3 ± 4,9
ІЛ-1β, пг/мл	162,39 ± 7,80*	126,86 ± 5,20*, x	39,42 ± 4,50
ІЛ-6, пг/мл	70,28 ± 3,70*	69,49 ± 2,40*	10,31 ± 2,30
ІЛ-4, пг/мл	13,43 ± 1,10*	12,61 ± 0,96*	25,42 ± 3,30
ІЛ-8, пг/мл	38,29 ± 1,80*	36,57 ± 1,10*	12,7 ± 1,5

Примітки: * — вірогідність різниці показника з контрольною групою (p < 0,05); x — вірогідність різниці показника між групами (p < 0,05); n — кількість хворих.

відмінності були виявлені і в кількісному складі активованих субпопуляцій лімфоцитів: відносний вміст $CD25^+$-лімфоцитів був вищим від аналогічного показника групи порівняння на 29,02 % ($p < 0,05$), а $HLA-DR^+$-клітин — відповідно на 20,49 % ($p < 0,05$), активованих лімфоцитів, які експресують FAS-рецептор та готові вступити в апоптоз, — на 57,73 % ($p < 0,05$).

Отже, наявність хронічної персистуючої інфекції ВПГ та ЦМВ проявляється такими порушеннями в клітинній ланці імунної системи: дефіцитом Т-лімфоцитів, зокрема переважно Т-хелперів, NK-клітин при підвищеному вмісті В-лімфоцитів та Т- та В-лімфоцитів із раннім та пізнім маркером активації. У той же час нами не було виявлено вірогідної різниці в кількості $CD54^+$-клітин, які експресують молекулу адгезії ICAM-1.

Як видно з даних, наведених у табл. 2, у хворих основної групи в сироватці крові були виявлені вірогідно вищі показники ІЛ-1β та ФНП-α відповідно на 28,07 % ($p < 0,05$) та 23,24 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи порівняння, що відображає ключову роль даних прозапальних цитокінів в ініціації та підтримці запального процесу вірусно-бактеріальної етіології. У той же час рівень ІЛ-6 та ІЛ-8 не залежав від наявності супутньої інфекції ВПГ, оскільки переважно їх роль полягає у формуванні імунних механізмів атеросклеротичного запалення, розвитку дисфункції ендотелію, ремоделюванні міокарда та формуванні запалення в бронхіальному дереві.

Висновки

1. У хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ, поєднаного з МС, виявлений високий ступінь інфікування вірусами родини герпесу — ВПГ 1-го типу та ЦМВ, які відіграють значущу етіологічну роль у виникненні інфекційних загострень ХОЗЛ та тяжких проявів атеросклеротичного системного запального процесу.

2. В імунній системі хворих на ХОЗЛ групи В та С, GOLD 2–3, поєднане з МС, які інфіковані вірусами родини герпесу, виявлені значні порушення з переважанням проявів імунодефіциту Т-клітинної ланки та NK-клітин, наявністю запального процесу та незначно вираженим автоімунним компонентом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск. Український медичний часопис. 2009. № 2(70). С. 12-18.

2. Богадельников И.В. Герпесвирусы в организме человека: наказание или благо? Новости медицины и фармации. 2007. № 1. С. 12-15.

3. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, прediабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації. 2009. 40 с.

4. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Сарсания Ж.Ш. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых. Лечащий врач. 2006. № 9. С. 8-13.

5. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. СПб.; М., 2004. 168 с.

6. Латышева Т.В., Хутиева Л.М. Герпесвирусная инфекция в конце XX века. ГНЦ РФ «Институт иммунологии МЗ РФ». Москва, 2006. 72 с.

7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легені» (Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.). К., 2013. 146 с.

Отримано/Received 01.10.2021
Рецензовано/Revised 11.10.2021
Прийнято до друку/Accepted 25.10.2021

S.A. Bychkova[1], R.L. Stepanenko[2], O.A. Bychkov[2]
[1] Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine
[2] Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The role of Herpesviridae infection in the progression of comorbid somatic pathology

Abstract. ***Background.*** The objective was to study the peculiarities of cellular and humoral immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) group B and C, GOLD 2–3, who have signs of metabolic syndrome (MS) and Herpesviridae infection. ***Materials and methods.*** Forty-two patients with B and C groups of COPD, GOLD 2–3, associated with MS were examined. Eighteen individuals had COPD combined with MS, and Herpesviridae infection. The average age of patients was 51.3 ± 4.2 years. The comparison group included 24 people with COPD and MS without signs of Herpesviridae infection. All patients underwent determination of herpes simplex virus (HSV) type 1 and cytomegalovirus (CMV) antigens in the blood and saliva, titer of specific immunoglobulin (Ig) G and IgM antibodies to HSV type 1 and CMV, a comprehensive immunological examination with a study of cellular and humoral immunity indexes, cytokine status. ***Results.*** The study of the activity of herpes viruses in the blood of patients of the main group did not reveal active replication of HSV type 1 and CMV; in the saliva of 15 individuals (83.3 %), an active replication of HSV type 1 was detected, and in 12 people (66.7%) — of CMV. All patients in the main group had a severe course of Herpesviridae infection with an exacerbation rate of more than 6 times a year. The immunological status of patients of the main group showed immunodeficiency mainly of T-cell immune system and NK-cells, a significant increase in the relative number of T- and B-lymphocytes with early and late markers of activation on the background of autoimmune manifestations and inflammatory changes in peripheral blood. ***Conclusions.*** The presence of chronic persistent infection of HSV type 1 and CMV causes a severe course of COPD associated with MS, induces the development of infectious exacerbations of COPD and more significant manifestations of systemic inflammation in atherosclerosis as a morphological substrate of MS.

Keywords: Herpesviridae infection; Herpes simplex virus; cytomegalovirus; chronic obstructive pulmonary disease; metabolic syndrome

Актуальна® Інфектологія

УДК 616.988-022.6:616-071:615.33:616.155.391:355.11 *DOI: https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.5-6.2021.246698*

Трихліб В.І., Лисенко Т.І., Єрошенко А.О., Мартинчик О.С.

Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Динаміка лабораторних показників на фоні застосування схем антибактеріальної терапії, до складу яких входили фторхінолони, при лікуванні тяжкохворих на COVID-19 залежно від їх віку і доз гормональних препаратів

Резюме. *У статті поданий огляд літератури щодо динаміки показників крові у хворих на нову коронавірусну інфекцію COVID-19 і наведені дані власних досліджень. Встановлено, що у хворих всіх вікових груп на фоні лікування фторхінолонами, дексаметазоном відбувається зростання показників лейкоцитів, у осіб старше 60 років — до найвищих. У осіб молодше 60 років порівняно з пацієнтами старше 60 років, які отримували тільки антибіотики із включенням фторхінолонів, без застосування дексаметазону, на початку госпіталізації рівень лімфоцитів був дещо нижчим ($p > 0,05$), але вже з 4-ї доби спостерігалось його зростання, водночас у осіб старше 60 років показники, навпаки, знизились. У хворих молодше 60 років, які отримували антибіотики із включенням фторхінолонів із застосуванням 16 мг дексаметазону, протягом лікування спостерігалось їх поступове збільшення з нормалізацією, на фоні 8 мг цього не відбувалось. У хворих старше 60 років, які отримували антибіотики із включенням фторхінолонів з застосуванням 8 та 16 мг дексаметазону й одужали, спостерігалось коливання на знижених цифрах із незначною тенденцією до нормалізації, так само, як і у хворих молодшого віку. У хворих старше 60 років, які отримували антибіотики без застосування дексаметазону та померли, спостерігалось зниження рівня лімфоцитів протягом лікування. У осіб старше 60 років, які одужали, на фоні прийому 8 мг дексаметазону спостерігались більші коливання рівня лімфоцитів з тенденцією до нормалізації показників, водночас на фоні 16 мг дексаметазону у них відзначалось зниження рівня лімфоцитів з тенденцією до їх збільшення. Водночас у тих, хто помер, навпаки, спостерігалось більш значне їх зниження без тенденції до нормалізації. Серед осіб, які одужали, у хворих молодше 60 років спостерігалось швидше зниження рівня гранулоцитів з тенденцією до нормалізації. У осіб молодше 60 років при призначенні 16 мг дексаметазону спостерігалось дещо швидше зниження рівня гранулоцитів. Також тенденція до швидшого зниження рівня гранулоцитів спостерігалась у хворих старше 60 років на фоні застосування 16 мг дексаметазону. У віковій групі старше 60 років на фоні застосування 16 мг дексаметазону в тих, хто одужав, спостерігалось зниження рівня гранулоцитів, а у тих, хто помер, — навпаки, його збільшення. У осіб старше 60 років, які одужали, при застосуванні 8 мг дексаметазону та антибіотиків із включенням у схеми фторхінолонів рівень паличкоядерних нейтрофілів був дещо вищим, ніж у осіб молодше 60 років, і був більш тривалий термін їх нормалізації. На фоні 16 мг дексаметазону в осіб старше 60 років, які одужали, в перші три дні були нижчі показники паличкоядерних нейтрофілів порівняно з хворими, молодшими за 60 років, і був більш тривалий термін їх нормалізації. У хворих старше 60 років, які померли, порівняно з тими, хто одужав, вже спочатку після госпіталізації були вищі показники паличкоядерних нейтрофілів і поступове їх збільшення, тоді як у тих, хто одужав, навпаки, спостерігалось їх зниження. У хворих молодше 60 років, які, окрім антибіотиків, отримували 8 мг дексаметазону, в перші три дні після госпіталізації був менший рівень С-реактивного білка (СРБ), ніж у хворих старше 60 років, які одужали. В обох групах хворих спостерігалась тенденція до зниження рівня СРБ. У хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони та 16 мг дексаметазону й одужали, в перші три дні відзначались вищі показники СРБ, ніж у хворих молодшого віку, та практично такі ж показники, як і в тих, хто помер, віком*

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologiâ»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Трихліб Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, Українська військово-медична академія, вул. Іллєнка, 24, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: v.tryhleb@gmail.com

For correspondence: Volodymyr Trykhlib, MD, PhD, Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Ilyenka st., 24, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: v.tryhleb@gmail.com

старше 60 років. У хворих старше 60 років, які одужали, на фоні застосування 16 мг дексаметазону спостерігалось швидше зниження рівня СРБ, тоді як у тих, хто помер, спостерігалось більш повільне його зниження. Також була встановлена динаміка аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, сечовини, креатиніну, глюкози, креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази залежно від доз гормонів, віку та наслідків перебігу хвороби.

Ключові слова: *COVID-19; лабораторні показники; фторхінолони; дексаметазон; огляд*

Сьогодні триває епідемія нової коронавірусної інфекції COVID-19, накопичується досвід з її діагностики, лікування та розробляються рекомендації. Водночас продовжується широке застосування практичними лікарями як на догоспітальному, так і на госпітальному етапах антибактеріальних препаратів. Це пов'язане з недостатньою лабораторною діагностикою, різноманітними клінічними проявами, можливим розвитком різних ускладнень. Недостатньо розроблені рекомендації щодо контролю (ведення) хворих, відправні точки початку різних методів лікування.

Тому нами, з огляду на те, що серед інших відправних точок є лабораторні показники, був проведений аналіз літературних даних щодо лабораторних показників на фоні коронавірусної інфекції.

За даними дослідження Fei Zhou et al. (2020), антибіотики отримували 98 % хворих, які померли, кортикостероїди — 48 % та 93 і 23 % хворих, які одужали, відповідно [1].

Антибактеріальні препарати призначались 95 % хворих, які одужали, та 94 % осіб, які померли. Глюкокортикоїди призначались 70 % хворих, які одужали, і 50 % хворих, які померли [2].

За даними дослідження Jiqian Xu et al. (2020), антибактеріальні препарати призначались 98 % хворих, які в подальшому померли, та 92,4 % тих, хто одужав. Метилпреднізолон призначався 80,30 % хворих, які померли, і 77,2 % тих, хто одужав [3].

Під час надходження в реанімацію 219 (91,6 %) пацієнтів мали рівень лімфоцитів менше 1,1 × 10^9/л, 103 особи (43,1 %) — менше 0,55 × 10^9/л. Загалом у 59 (24,7 %) пацієнтів кількість тромбоцитів була меншою за 125 × 10^9/л. У тих, хто в подальшому помер, під час госпіталізації кількість лейкоцитів становила 8,2 [5,1–11,0] × 10^9/л, а у тих, хто одужав, — 7,2 [5,2–10,4] × 10^9/л; кількість нейтрофілів — 7,2 [4,0–9,7] × 10^9/л, у тих, хто одужав, — 6,5 [4,0–9,3] × 10^9/л; кількість лімфоцитів — 0,6 [0,4–0,8] × 10^9/л та 0,7 [0,50–0,9] × 10^9/л відповідно; кількість лімфоцитів < 1,1 × 10^9/л відзначалась у 139 (94,6 %) та 80 (87,0 %) хворих відповідно; кількість лімфоцитів < 0,55 × 10^9/л — у 73 (50,0 %) та 30 (32,6 %) хворих відповідно; кількість тромбоцитів — 160 [110–206] × 10^9/л та 186 [148–232] × 10^9/л; кількість тромбоцитів < 125 × 10^9/л — у 48 (32,7 %) та у 11 (12,0 %) хворих; аланінамінотрансферази (АлАТ) — 35 [21–54] та 39 [26–59] Од/л; аспартатамінотрансферази (АсАТ) — 45 [35–64] та 38 [31–61] Од/л [3].

Dawei Wang et al. у 2020 році були проведені дослідження лабораторних показників у хворих при надходженні до лікарні та отримані такі дані: лімфопенія (0,8 × 10^9/л [0,5–1,1]) та тривалий протромбіновий час (12,6 [11,9–13,5]) під час прийому були значущими особливостями в тих, хто не вижив. Порівняно з тими, хто вижив, у хворих, які не вижили, була більш висока кількість нейтрофілів (5,4 × 10^9/л [3,2–8,5] проти 2,8 × 10^9/л [2–3,9], P < 0,001), нижча кількість тромбоцитів (122 × 10^9/л [83–178] проти 178 × 10^9/л [139–207], P = 0,006), вищий рівень D-димеру (439 [202–1991] проти 191 [108–327] мг/л, P = 0,003), вищі рівні креатинфосфокінази (КФК) (142 [87–325] проти 86 [53–121] Од/л), КФК-МВ (18 [13–44) проти 13 [9–16] Од/л), вищий рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) (456 [254–588) проти 227 [171–329] Од/л), вищий рівень АлАТ (47 [22–66] проти 22 [15–34] Од/л), вищий рівень АсАТ (67 [38–90] проти 29 [23–41] Од/л), вищий рівень азоту сечовини крові (6,1 [4,9–10,5] проти 3,9 [3,0–4,7] ммоль/л), вищий рівень креатиніну (87 [71–130] проти 68 [58–83] мкмоль/л). Значення високочутливого тропоніну I також були значно вищими в тих, хто не вижив. Водночас рівень лейкоцитів був у межах норми в тих, хто одужав, і тих, хто помер.

Загалом, кількість лейкоцитів і нейтрофілів була в межах норми протягом 1-го тижня, а лейкоцитоз і нейтрофілія розвивались пізніше. Лімфопенія була поширеною протягом усього перебігу хвороби, і кількість лімфоцитів зменшувалась у тих, хто помер. Кількість тромбоцитів трохи зменшувалась протягом першого тижня, потім швидко зростала до норми в тих, хто вижив, але залишалась низькою в тих, хто помер. Під час перебігу хвороби спостерігалось легке подовження протромбінового часу, без різниці між тими, хто вижив, та тими, хто помер. Рівень D-димеру був підвищений на пізній стадії захворювання в тих, хто помер. На ранній стадії захворювання підвищені рівні КФК, КФК-МВ, ЛДГ, АлАТ та АсАТ реєструвались частіше в тих, хто помер, ніж у тих, хто одужав. У тих, хто помер, рівень сечовини та креатиніну у крові поступово зростав аж до смерті.

В осіб, які в подальшому померли, про виникнення системного запалення свідчили більш висока температура, частота дихання, кількість лейкоцитів і нейтрофілів. Згодом у хворих розвивався синдром поліорганної дисфункції з тромбоцитопенією, нирковою недостатністю, гострим пошкодженням міокарда та гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС). Примітно, що спостерігалось очевидне зниження температури тіла близько 7-го дня хвороби, ймовірно, обумовлене активним використанням метилпреднізолону.

Протягом 2 тижнів хвороби одночасно зникають лихоманка, кашель та системні симптоми. Однак кількість лімфоцитів все ще залишалась низькою. У тих, хто помер, в даний термін спостерігається погіршення клінічних проявів і поліорганної дисфункції.

На 3-му тижні хвороби функції органів покращуються в тих, хто одужує, та погіршуються в тих, хто не вижив. Кількість лімфоцитів ще більше знижується, стають очевидними прояви імунної дисфункції в тих, хто помре. У цих хворих розвиваються ГРДС, септичний шок, ниркова недостатність, тромбоцитопенія, розлади коагуляції та інші ускладнення. Смерть розвивається внаслідок поліорганної недостатності [4].

Мета: встановити динаміку лабораторних показників на фоні застосування антибактеріальної терапії, до складу якої входили фторхінолони (як у складі схеми, так і у вигляді монотерапії, з урахуванням того, що ці препарати показали дещо меншу кількість померлих порівняно з іншими схемами), дексаметазон 8 або 16 мг, у тяжкохворих різних вікових груп, які лікувались з приводу нової коронавірусної інфекції COVID-19 у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ).

Матеріали та методи

Оброблені дані 112 медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів з тяжким перебігом нової коронавірусної хвороби COVID-19, які лікувались у ВРІТ Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» в період з січня по квітень 2021 р. Хворі були поділені на групи: молодше 60 років та старше 60 років.

У всіх пацієнтів за допомогою рентгенографії органів грудної клітки або комп'ютерної томографії була виявлена пневмонія.

У всіх хворих діагноз був підтверджений за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі на РНК SARS-CoV-2.

Статистичне оброблення матеріалів дослідження проводилось за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми Statistica. Була розроблена анкета для введення даних в програму Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що серед хворих, які отримували фторхінолони та одужали, в перші три дні після госпіталізації середні рівні лейкоцитів у осіб старше 60 років були нижчі, ніж у хворих молодшого віку. В обох групах спостерігається зростання з часом рівня лейкоцитів, але в осіб молодше 60 років частіше реєструвались більш високі показники лейкоцитів. У хворих молодшого віку дози дексаметазону 8 та 16 мг суттєво не вплинули на різницю в їх динаміці, тобто спостерігалась однакова динаміка. У хворих старше 60 років також спостерігалась однакова динаміка рівня лейкоцитів, але при 8 мг дексаметазону їх рівень після 7-ї доби лікування був більш високим, ніж при 16 мг, та відзначались коливання до більших показників (рис. 1–6).

Хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони та померли, не було. У хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, але не отримували дексаметазон, також спостерігалось збільшення показників рівня лейкоцитів з 4-ї доби (рис. 7).

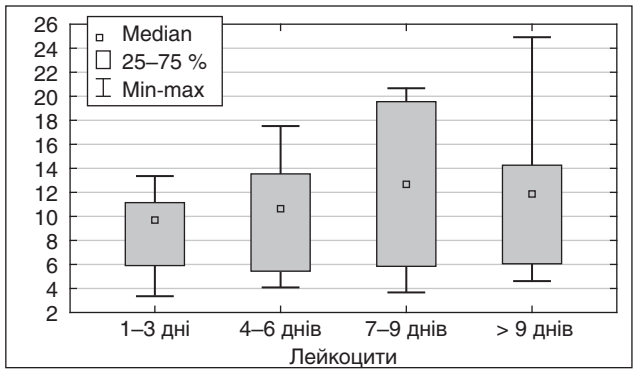


Рисунок 1. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони та одужали

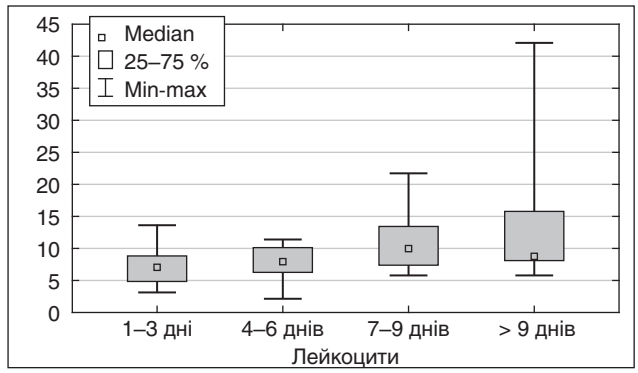


Рисунок 2. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони та одужали

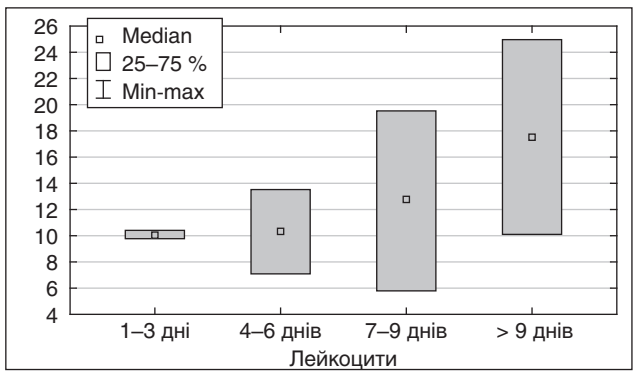


Рисунок 3. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали

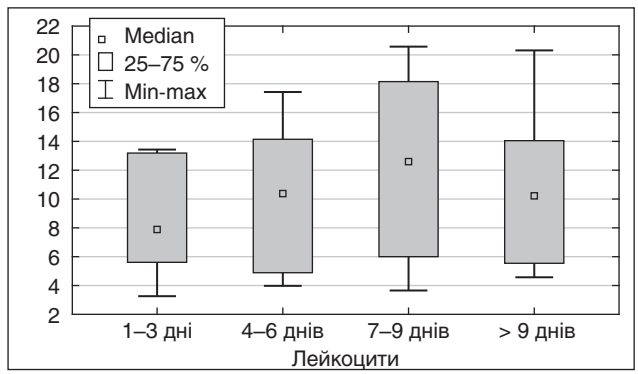


Рисунок 4. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та одужали

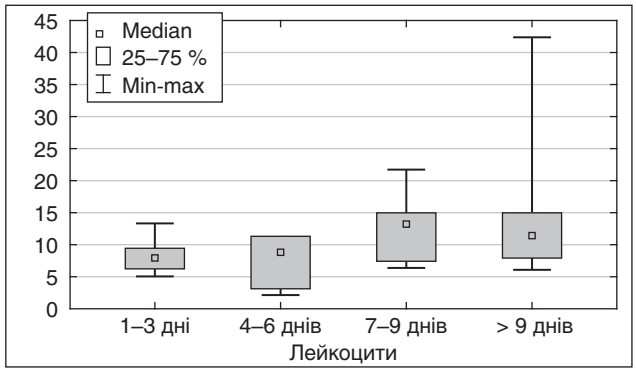


Рисунок 5. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали

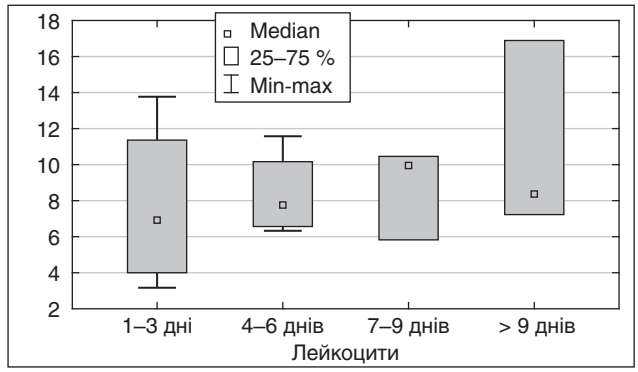


Рисунок 6. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та одужали

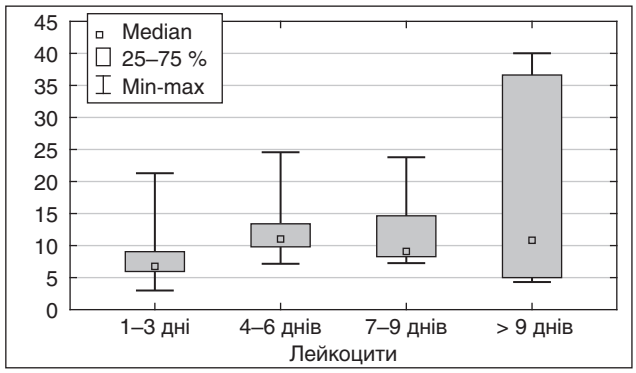


Рисунок 7. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони та померли

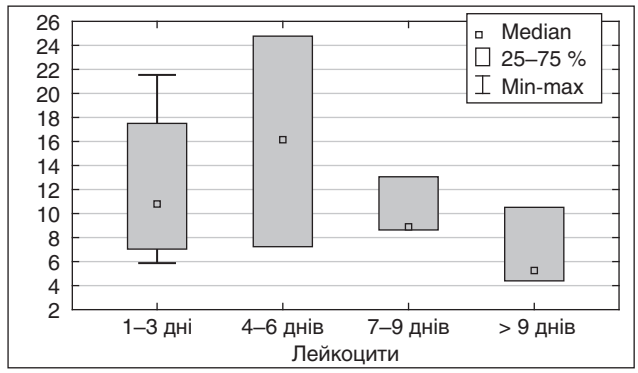


Рисунок 8. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли

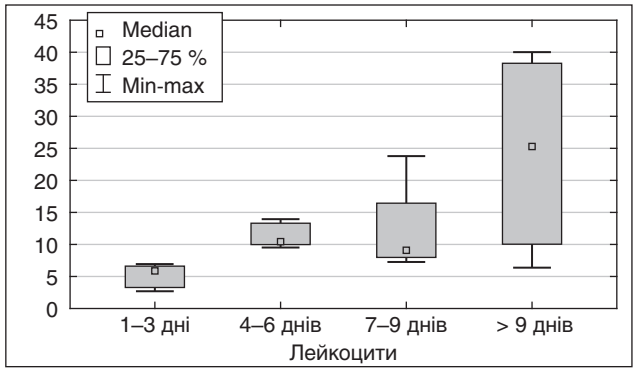


Рисунок 9. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли

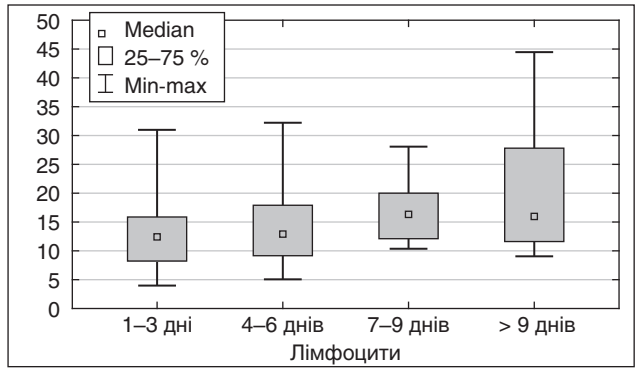


Рисунок 10. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони та одужали

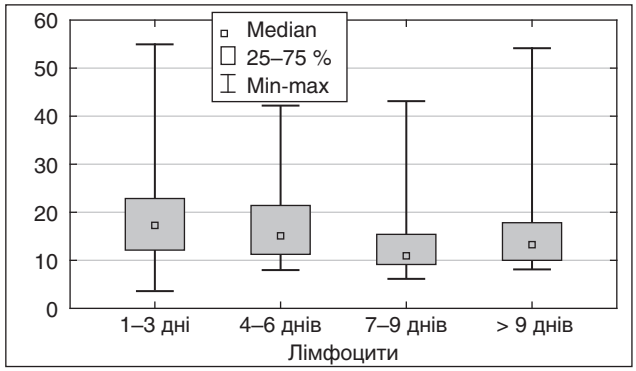


Рисунок 11. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони та одужали

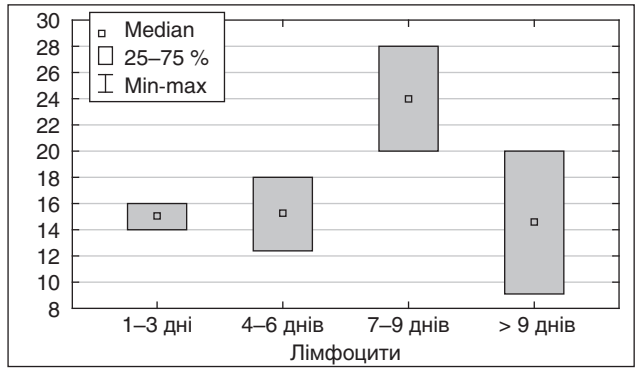


Рисунок 12. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали

У хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли, порівняно з тими, хто одужав, в перші 3 дні перебування у стаціонарі показники лейкоцитів були вищими і в подальшому спостерігалось їх зниження, водночас у інших, навпаки, спостерігалось їх зростання (рис. 8). У хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли, порівняно з тими, хто одужав, на початку рівень лейкоцитів був нижчим, і вже після 4-ї доби він стає вищим, особливо суттєво — після 9-ї доби, порівняно з тими, хто одужав (рис. 9).

У осіб молодше 60 років порівняно з пацієнтами старше 60 років, які отримували тільки антибіотики з включенням фторхінолонів, без застосування дексаметазону, на початку госпіталізації рівень лімфоцитів був дещо нижчим ($p > 0,05$), але вже з 4-ї доби спостерігалось його зростання (рис. 10). Водночас у осіб старше 60 років показники рівня лімфоцитів, навпаки, знизились (рис. 11).

У хворих молодше 60 р., які отримували антибіотики із включенням фторхінолонів з застосуванням 8 мг дексаметазону, протягом лікування спостерігалось спочатку їх збільшення, а потім, після 9-ї доби, — знову зниження (рис. 12). Водночас на фоні застосування 16 мг дексаметазону спостерігалось їх поступове збільшення з нормалізацією кількості (рис. 13).

У хворих старше 60 років, які отримували антибіотики з включенням фторхінолонів із застосуванням 8 та 16 мг дексаметазону та одужали, відзначалось коливання на знижених цифрах із незначною тенденцією до нормалізації, яка спостерігалась у хворих молодшого віку (рис. 14, 15).

У хворих старше 60 років, які отримували антибіотики із включенням фторхінолонів, але без застосування дексаметазону, та померли, спостерігалось зниження рівня лімфоцитів протягом лікування. При порівнянні застосування 8 та 16 мг дексаметазону при першому дозуванні спочатку спостерігалось зниження лімфоцитів і в подальшому — тенденція до їх нормалізації, водночас на фоні застосування 16 мг спостерігалось їх зниження без динаміки до збільшення їх рівня (рис. 16–18).

При порівнянні динаміки лімфоцитів у хворих старше 60 років, які одужали та померли, у перших на фоні 8 мг дексаметазону спостерігались більші коливання з тенденцією до нормалізації показників; водночас на фоні 16 мг дексаметазону в перших відзначалось зниження рівня лімфоцитів із тенденцією до його збільшення, а в тих, хто помер, навпаки, спостерігалось більш значне його зниження без тенденції до нормалізації (рис. 14, 15, 17, 18).

При порівнянні динаміки рівня гранулоцитів у хворих молодше 60 та старше 60 років, які не отримували дексаметазон та одужали, у перших спостерігається більш швидке його зниження з тенденцією до нормалізації (рис. 19, 20).

При порівнянні динаміки рівня гранулоцитів залежно від доз дексаметазону в осіб молодше 60 років при призначенні 16 мг дексаметазону спостерігалось дещо більш швидке його зниження (рис. 21, 22).

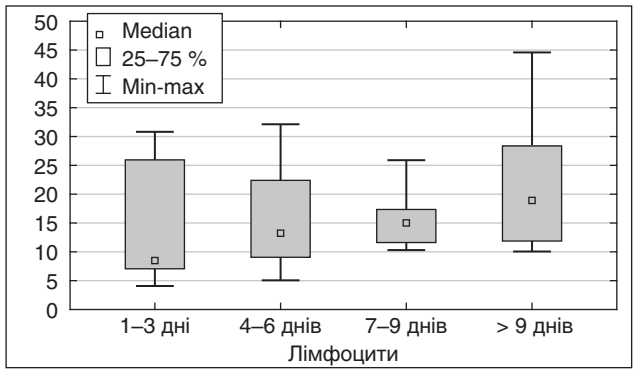


Рисунок 13. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та одужали

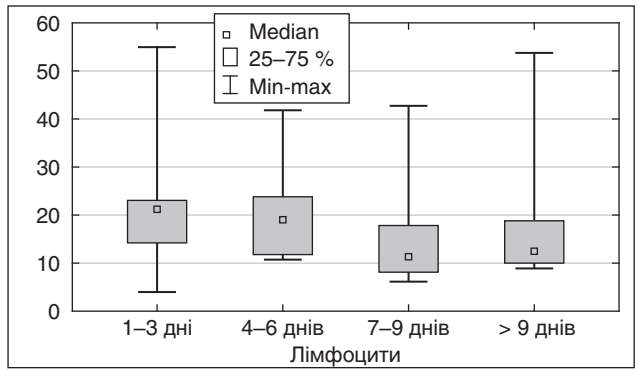


Рисунок 14. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали

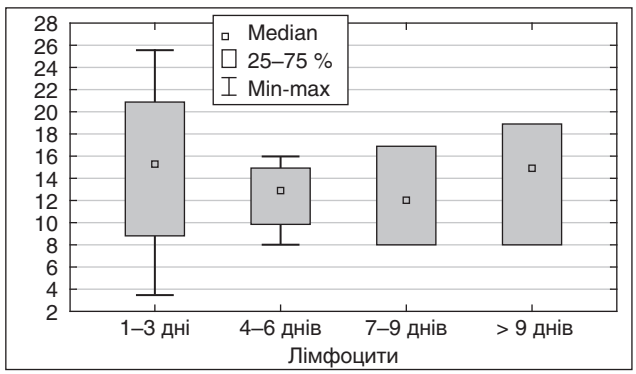


Рисунок 15. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та одужали

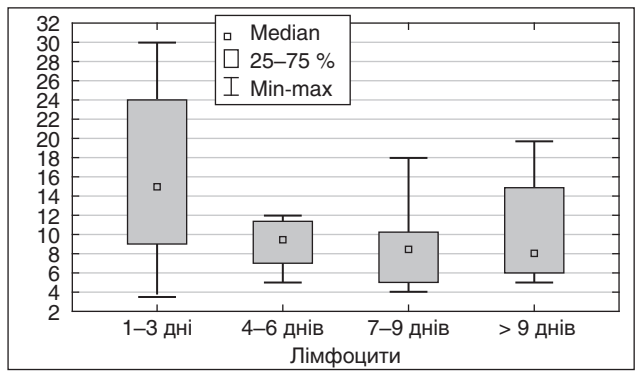


Рисунок 16. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони та померли

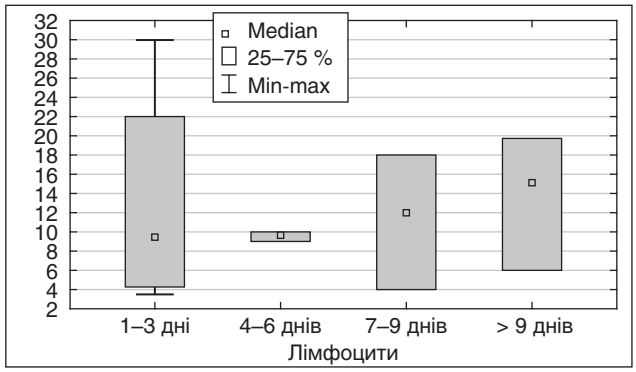


Рисунок 17. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли

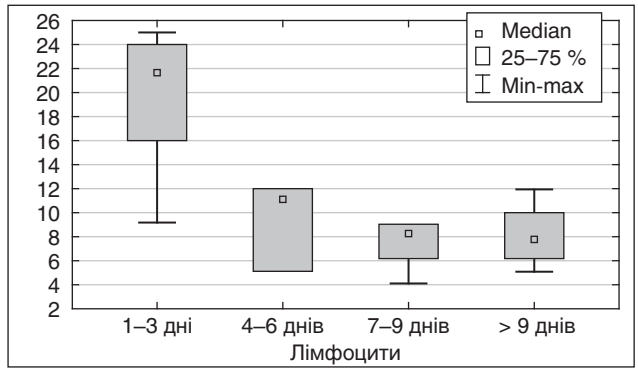


Рисунок 18. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли

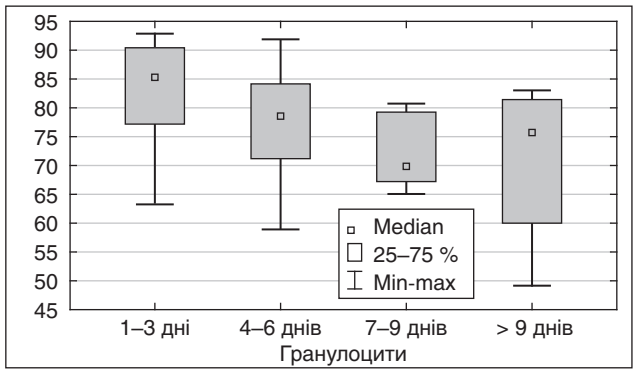


Рисунок 19. Динаміка рівня гранулоцитів у осіб молодше 60 років, які отримували фторхінолони та одужали

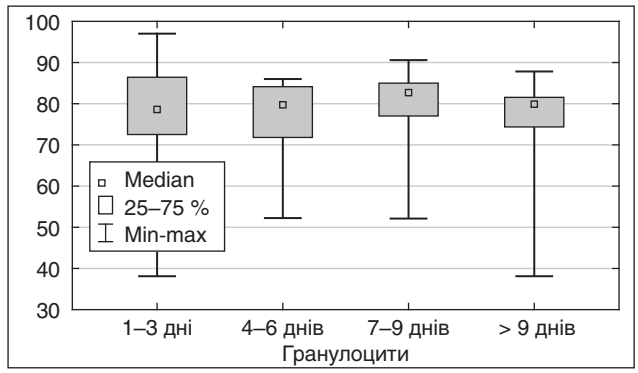


Рисунок 20. Динаміка рівня гранулоцитів у осіб старше 60 років, які отримували фторхінолони та одужали

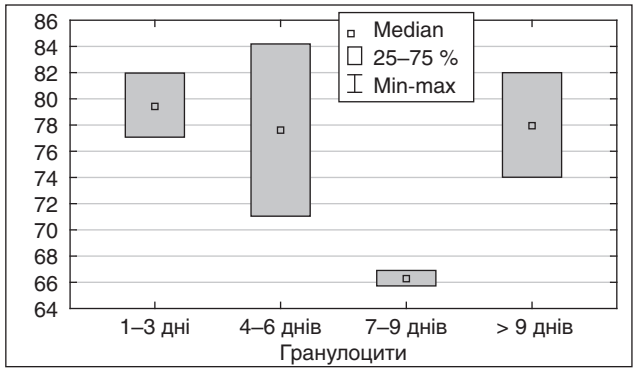


Рисунок 21. Динаміка рівня гранулоцитів у осіб молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали

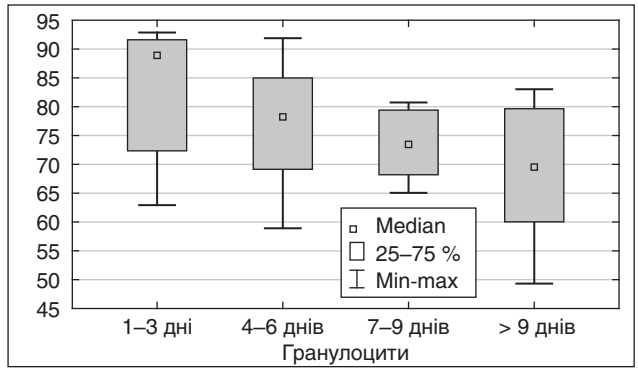


Рисунок 22. Динаміка рівня гранулоцитів у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та одужали

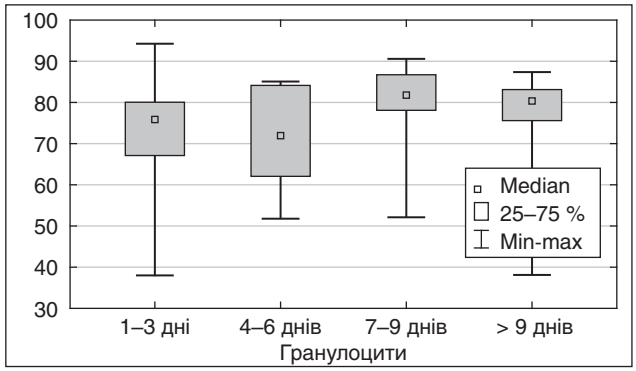


Рисунок 23. Динаміка рівня гранулоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали

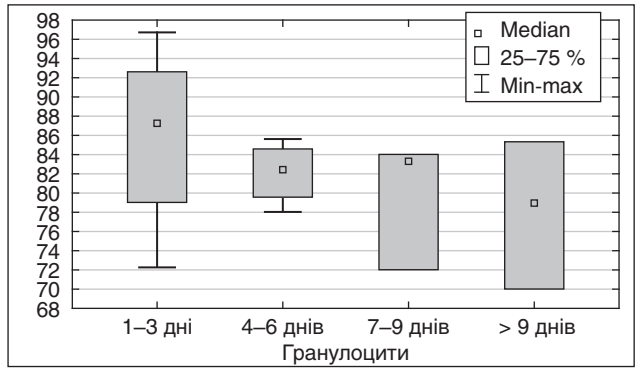


Рисунок 24. Динаміка рівня гранулоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та одужали

Також тенденція до більш швидкого зниження рівня гранулоцитів спостерігалась і у хворих старше 60 років на фоні застосування 16 мг дексаметазону (рис. 23, 24).

У хворих старше 60 років, які отримували схеми антибіотиків із включенням фторхінолонів, але без дексаметазону та померли, не спостерігалась тенденція до зниження рівня гранулоцитів. При порівнянні випадків із застосуванням 8 та 16 мг дексаметазону у хворих даної вікової групи, які померли, при більш низькій дозі дексаметазону спостерігалась тенденція до зниження рівня гранулоцитів, водночас при більшій дозі, навпаки, — тенденція до його збільшення. При порівнянні динаміки у тих, хто одужав, і тих, хто помер, у віковій групі старше 60 років на фоні 8 мг у тих, хто одужав, суттєвої тенденції до зниження не було, а у тих, хто помер, спостерігалось його зниження. На фоні застосування 16 мг дексаметазону у тих, хто одужав, спостерігалось зниження рівня гранулоцитів, а у тих, хто помер, навпаки, — його збільшення (рис. 25–27).

Встановлено, що у хворих молодше 60 років в перші три дні після госпіталізації спостерігались вищі показники паличкоядерних нейтрофілів порівняно з хворими старше 60 років, які одужали. У хворих молодшого віку відбувалось більш швидке зниження їх рівня (рис. 28, 29).

На фоні застосування 16 мг дексаметазону та антибіотиків із включенням у схеми фторхінолонів у осіб

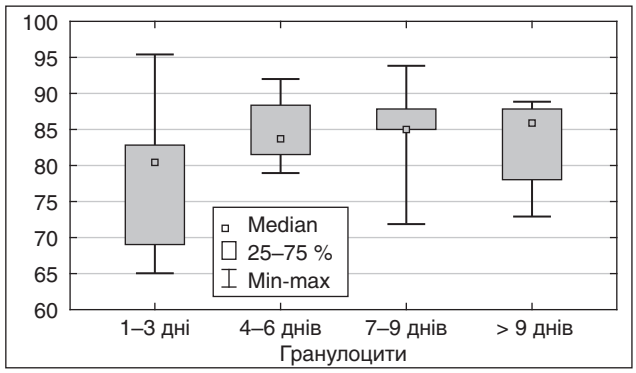


Рисунок 25. Динаміка рівня гранулоцитів у осіб старше 60 років, які отримували фторхінолони та померли

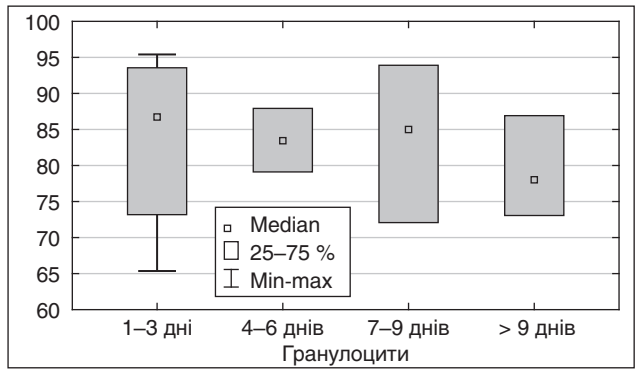


Рисунок 26. Динаміка рівня гранулоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли

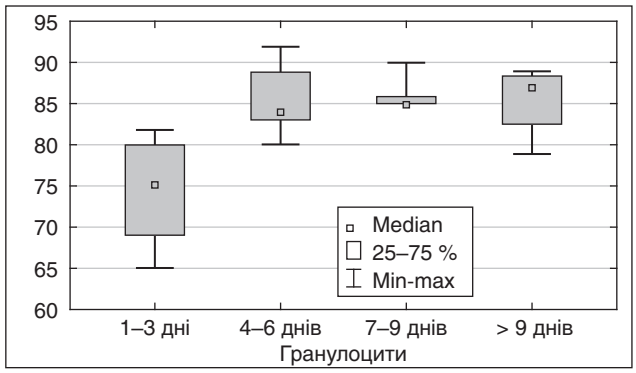


Рисунок 27. Динаміка рівня гранулоцитів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли

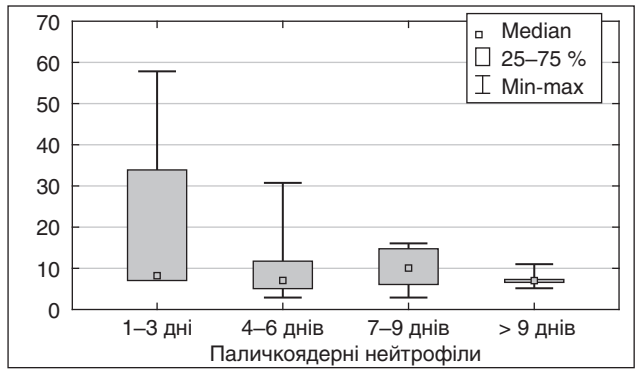


Рисунок 28. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у осіб молодше 60 років, які отримували фторхінолони та одужали

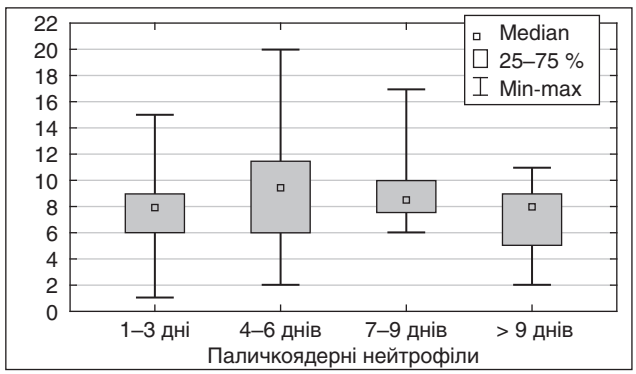


Рисунок 29. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у осіб старше 60 років, які отримували фторхінолони та одужали

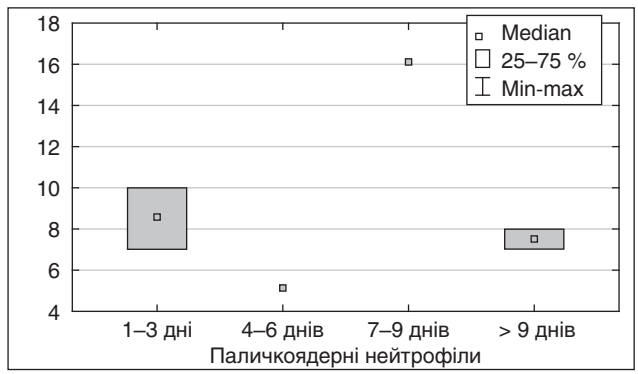


Рисунок 30. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у осіб молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали

молодше 60 років спостерігалось динамічне зниження рівня паличкоядерних нейтрофілів (рис. 30, 31).

У осіб старше 60 років, які одужали, при застосуванні 8 мг дексаметазону й антибіотиків із включенням у схеми фторхінолонів рівень паличкоядерних нейтрофілів був дещо вищим, ніж у осіб молодше 60 років, і відзначався більш тривалий термін його нормалізації (рис. 32). Також на фоні застосування 16 мг дексаметазону у осіб старше 60 років, які одужали, в перші три дні відзначались більш низькі показники паличкоядерних нейтрофілів порівняно з особами молодше 60 років і більш тривалий термін їх нормалізації (рис. 33).

У хворих старше 60 років, які померли, порівняно з тими, які одужали, вже спочатку після госпіталізації відзначались більш високі показники паличкоядерних нейтрофілів і поступове їх збільшення, тоді як у тих, хто одужав, навпаки, спостерігалось їх зниження (рис. 34). На фоні застосування як 8, так і на 16 мг дексаметазону та антибактеріальної терапії із включенням фторхінолонів спостерігалось збільшення показників паличкоядерних нейтрофілів, але на фоні прийому 8 мг дексаметазону відзначались більш високі показники на 9-ту добу лікування та пізніше, ніж на фоні 16 мг (рис. 35, 36).

В осіб молодше 60 років, які одужали, спостерігалось поступове збільшення рівня АлАТ після 7-ї доби лікування до вищих показників на фоні застосування 16 мг дексаметазону (рис. 37, 38).

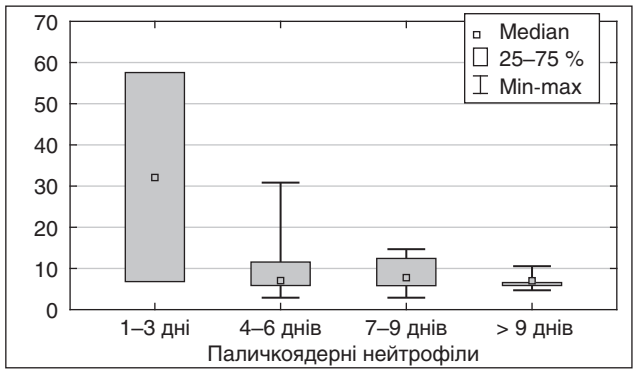


Рисунок 31. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у осіб молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та одужали

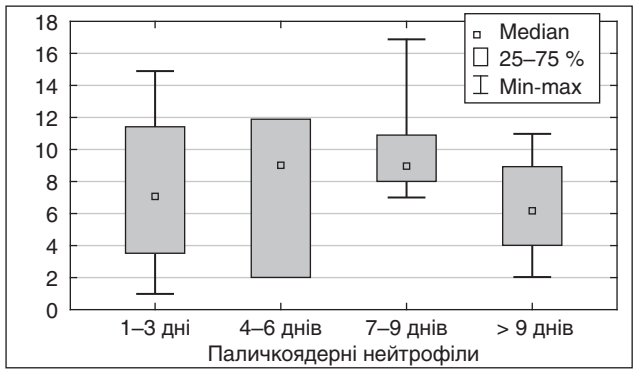


Рисунок 32. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у осіб старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали

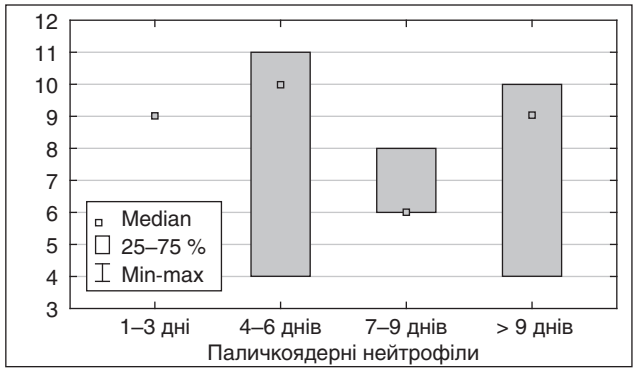


Рисунок 33. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у осіб старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та одужали

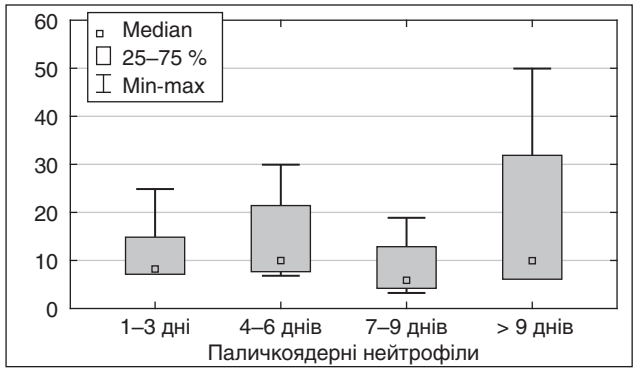


Рисунок 34. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони та померли

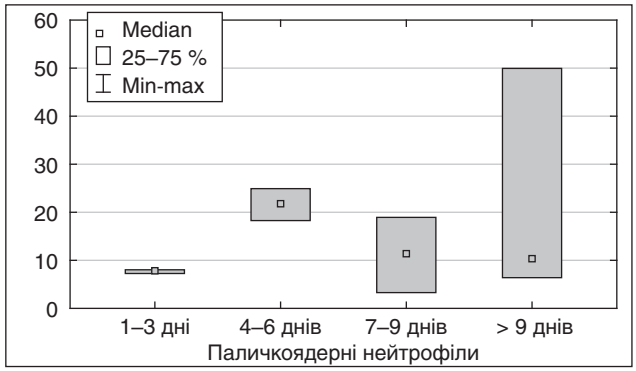


Рисунок 35. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли

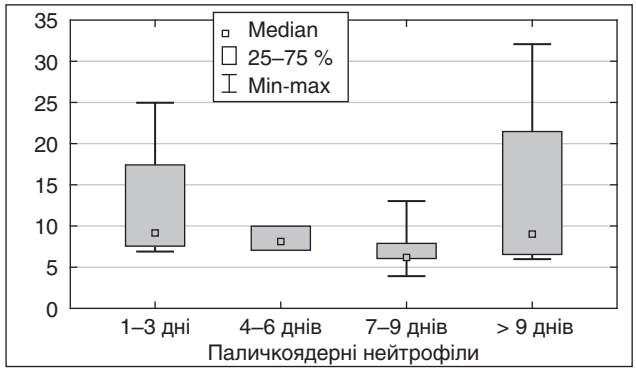


Рисунок 36. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли

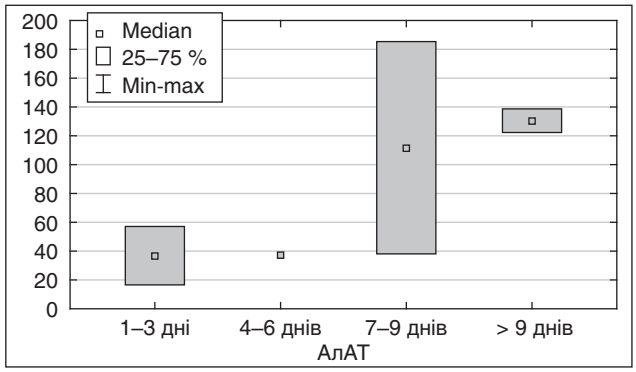


Рисунок 37. Динаміка рівня АлАТ у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали

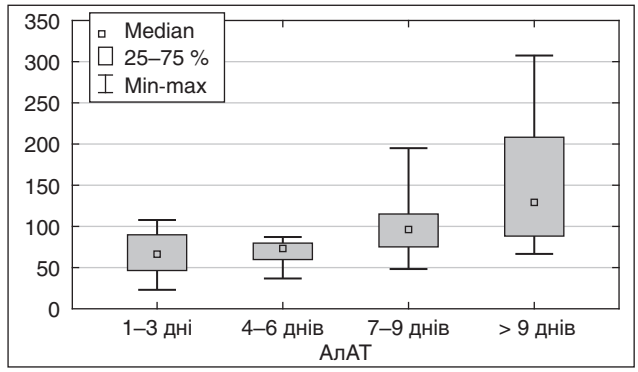


Рисунок 38. Динаміка рівня АлАТ у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та одужали

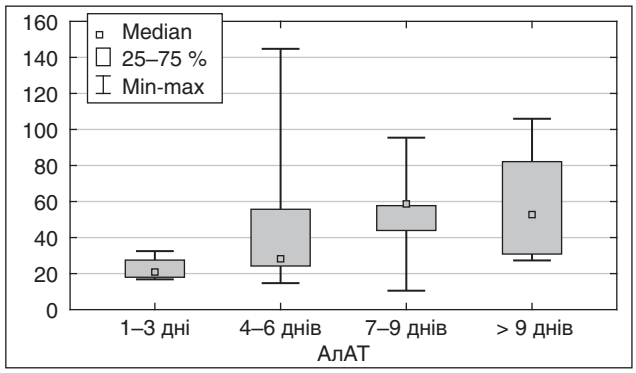


Рисунок 39. Динаміка рівня АлАТ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали

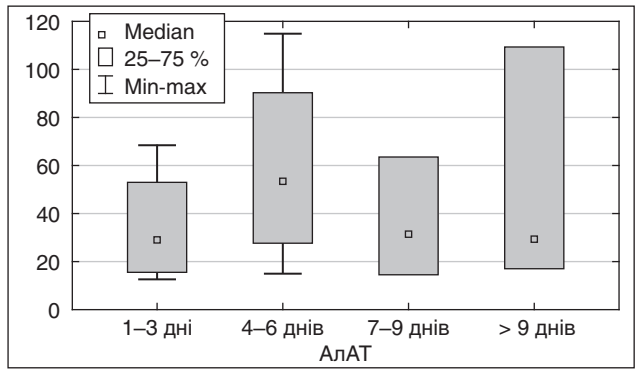


Рисунок 40. Динаміка рівня АлАТ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та одужали

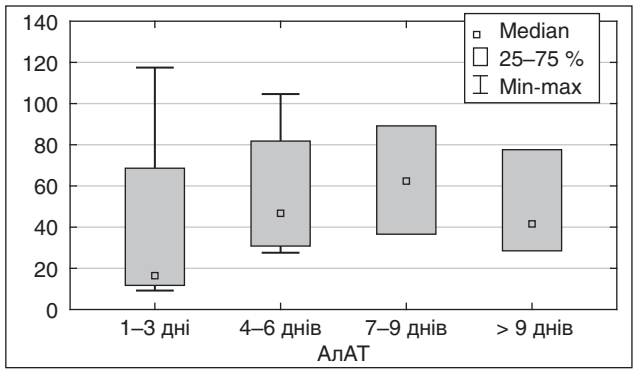


Рисунок 41. Динаміка рівня АлАТ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли

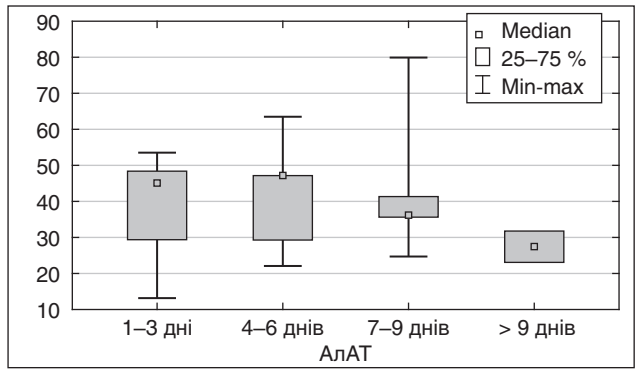


Рисунок 42. Динаміка рівня АлАТ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли

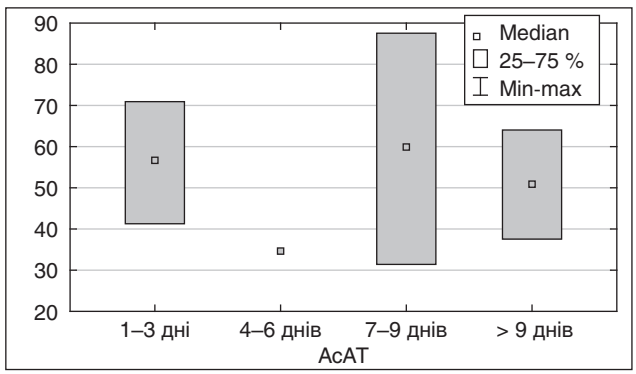


Рисунок 43. Динаміка рівня АсАТ у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали

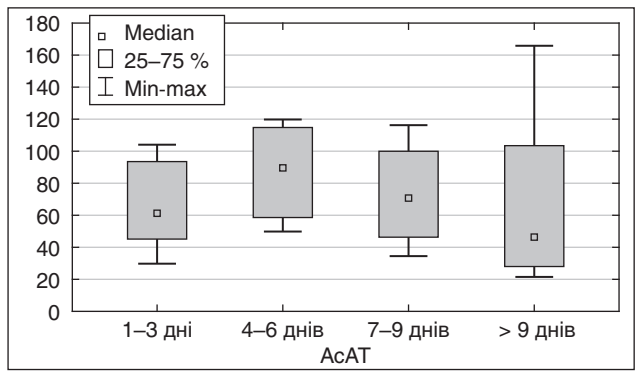


Рисунок 44. Динаміка рівня АсАТ у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та одужали

Також в осіб старше 60 років, які одужали, спостерігалось поступове збільшення рівня АлАТ на фоні застосування 8 та 16 мг дексаметазону без суттєвої різниці в показниках (рис. 39, 40). В осіб старше 60 років, які померли, спостерігалось поступове збільшення рівня АлАТ з подальшим його зниженням на фоні застосування 8 та 16 мг дексаметазону без суттєвої різниці в показниках. У тих, хто помер, показники були дещо нижчими, ніж у тих, хто одужав ($p > 0,05$) (рис. 41, 42).

У хворих молодше 60 років, які отримували 8 мг дексаметазону, показники АсАТ були нижчими, ніж у осіб, які отримували 16 мг дексаметазону спочатку і протягом стаціонарного лікування, з незначною позитивною динамікою (рис. 43, 44).

У осіб старше 60 років, які отримували 8 мг дексаметазону й одужали, порівняно з хворими молодшого віку були приблизно однакові показники протягом лікування з незначним збільшенням на 7-му — 9-ту добу і подальшим зниженням (рис. 45). У тих, хто отримував 16 мг дексаметазону, показники були дещо нижчими і швидше відбувалось їх зниження після 7-ї доби стаціонарного лікування (рис. 46).

У хворих старше 60 років, які отримували 16 мг дексаметазону та померли, спостерігалось значне збільшення рівня АсАТ після 9-ї доби госпіталізації, тоді як у тих, хто отримував 8 мг дексаметазону, навпаки, спостерігалось його зменшення (рис. 47, 48).

У хворих молодше 60 років, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали, відзначались менші показники сечовини порівняно з тими, хто отримував 16 мг дексаметазону на фоні антибактеріальної терапії із включенням фторхінолонів. На фоні 16 мг дексаметазону відзначалась тенденція до зростання показників сечовини до 7–9-ї доби з подальшим їх зниженням. На фоні застосування 8 мг дексаметазону відзначалось зростання показників сечовини на 4–6-ту добу з подальшим зниженням (рис. 49, 50).

У осіб старше 60 років, які отримували 8 та 16 мг дексаметазону й одужали, показники сечовини були вищими, ніж у хворих молодшого віку, з тенденцією до їх зростання. На фоні застосування 16 мг дексаметазону після 4–6-ї доби показники сечовини були вищими, ніж на фоні прийому 8 мг (рис. 51, 52).

У хворих старше 60 років, які в подальшому померли, на фоні застосування 8 та 16 мг дексаметазону спостерігалась тенденція до збільшення показників сечовини і більшою мірою — на фоні застосування 16 мг дексаметазону. Після 7-ї доби стаціонарного лікування більш високі показники сечовини відзначались в осіб, які отримували 16 мг дексаметазону й померли (рис. 53, 54).

У хворих молодше 60 років, які одужали, на фоні застосування 8 та 16 мг дексаметазону спостерігалась однакова динаміка показників креатиніну з тенденцією до їх зменшення (рис. 55, 56). У осіб старше 60 років також відзначалась позитивна динаміка, але меншою мірою, ніж у хворих молодшого віку (рис. 57, 58).

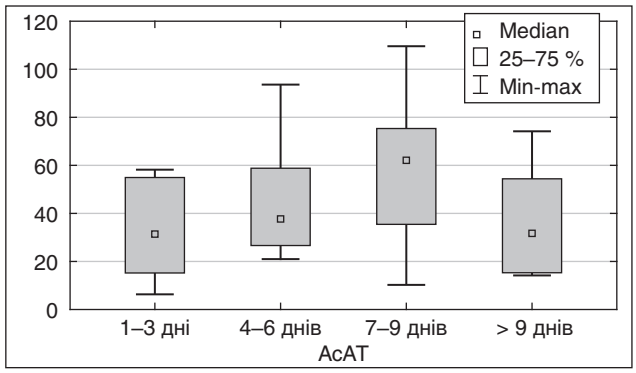


Рисунок 45. Динаміка рівня АсАТ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону й одужали

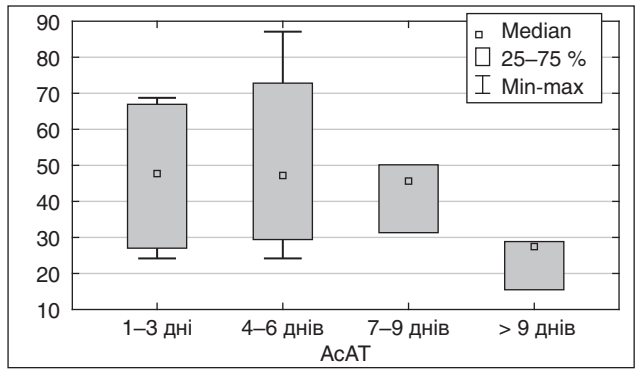


Рисунок 46. Динаміка рівня АсАТ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

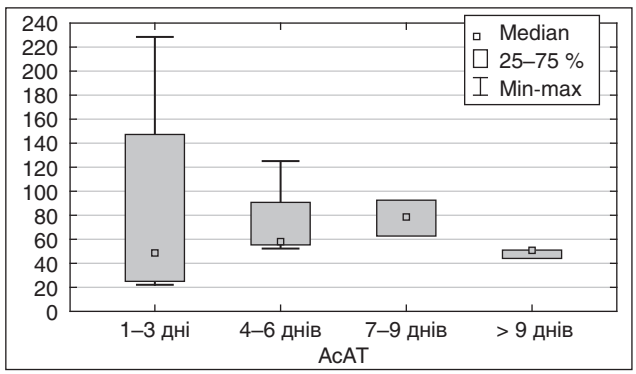


Рисунок 47. Динаміка рівня АсАТ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли

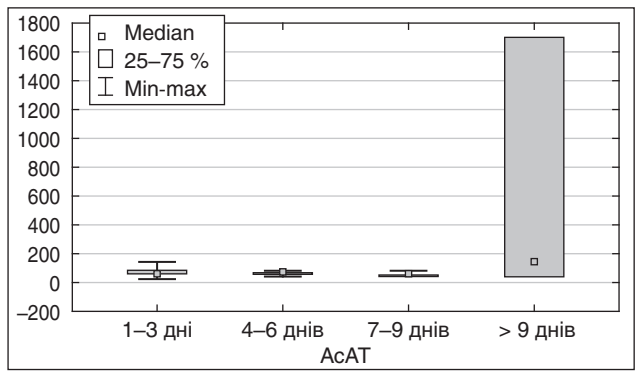


Рисунок 48. Динаміка рівня АсАТ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли

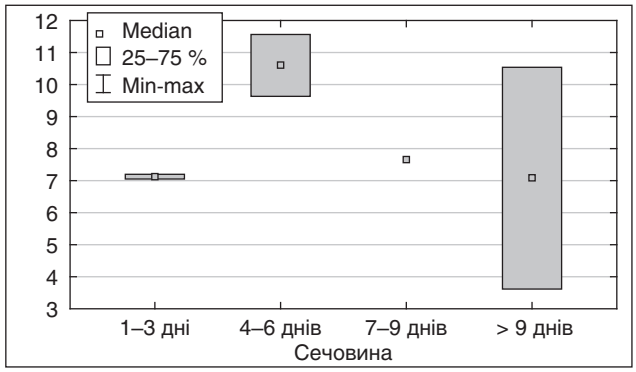


Рисунок 49. Динаміка рівня сечовини у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону й одужали

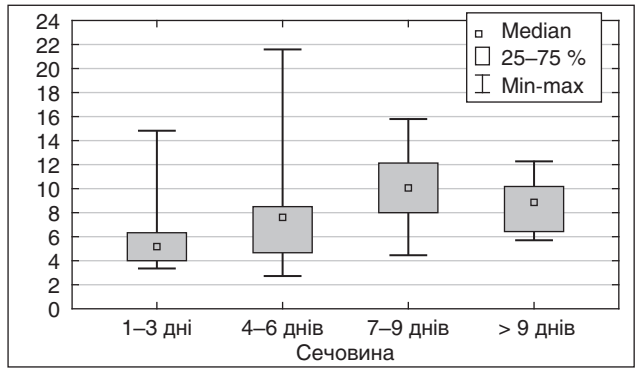


Рисунок 50. Динаміка рівня сечовини у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

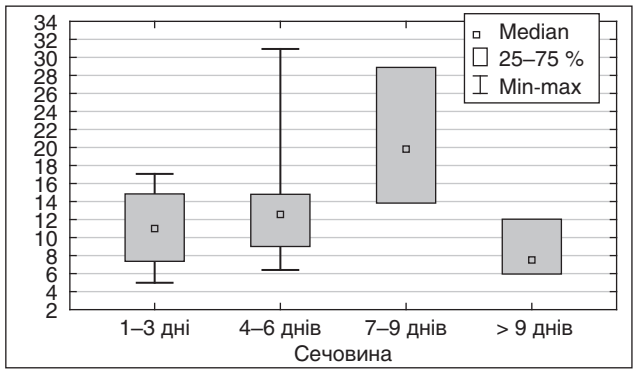


Рисунок 51. Динаміка рівня сечовини у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону й одужали

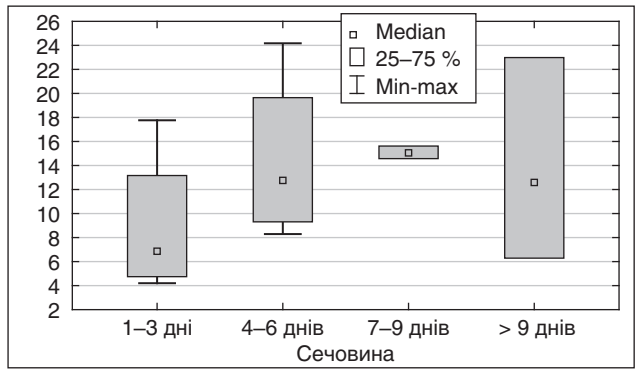


Рисунок 52. Динаміка рівня сечовини у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

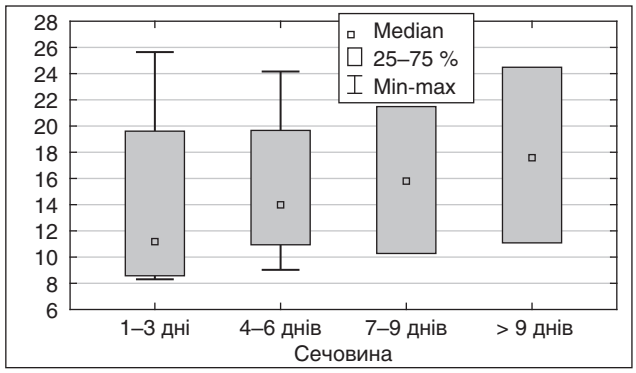


Рисунок 53. Динаміка рівня сечовини у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли

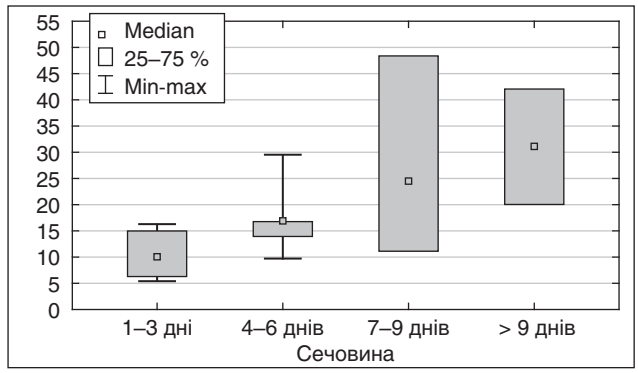


Рисунок 54. Динаміка рівня сечовини у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли

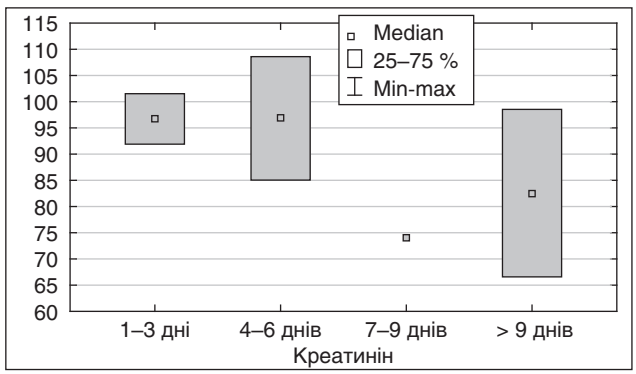


Рисунок 55. Динаміка рівня креатиніну у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону й одужали

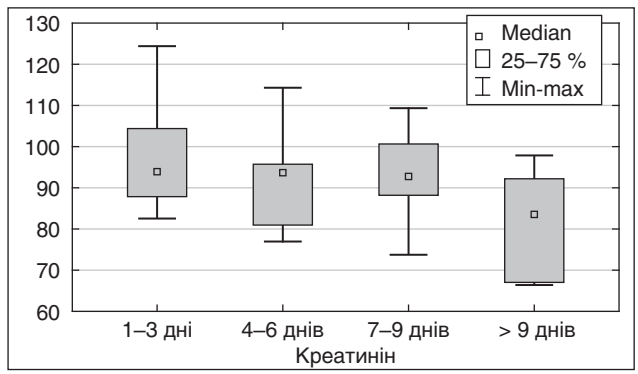


Рисунок 56. Динаміка рівня креатиніну у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

У хворих старше 60 років, які в подальшому померли, показники креатиніну вже спочатку були вищими, ніж у тих, хто одужав, і мали тенденцію до зростання, більшою мірою — на фоні застосування 16 мг дексаметазону (особливо після 9-ї доби) (рис. 59, 60).

У осіб молодше 60 років, які отримували фторхінолони та дексаметазон, вже в перші 3 дні після госпіталізації був підвищений рівень глюкози з тенденцією до зниження протягом лікування. Водночас на фоні прийому 16 мг дексаметазону в період із 4-ї по 9-ту добу спостерігались більш значні коливання рівня глюкози. На фоні прийому як 8, так і 16 мг дексаметазону відзначалась тенденція до зниження рівня глюкози (рис. 61, 62).

Серед хворих старше 60 років, які отримували антибіотики із включенням фторхінолонів або окремо фторхінолони та 16 мг дексаметазону, у тих, хто одужав, в перші три дні рівень глюкози був вищим, ніж у тих, хто помер, та у хворих молодшого віку. У тих, хто одужав, спостерігалась тенденція до зниження рівня глюкози, а в тих, хто помер, навпаки, — тенденція до його збільшення (рис. 63, 64).

Водночас у хворих старше 60 років, які отримували антибіотики із включенням фторхінолонів або окремо фторхінолони, 8 мг дексаметазону й одужали, спостерігалась незначна тенденція до збільшення рівня глюкози, а у тих, хто помер, — навпаки, до його зниження (рис. 65, 66).

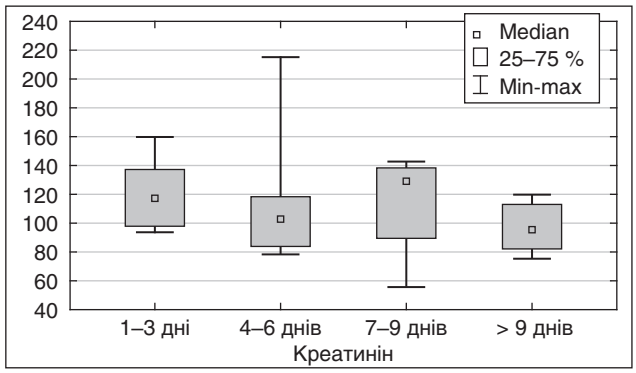


Рисунок 57. Динаміка рівня креатиніну у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону й одужали

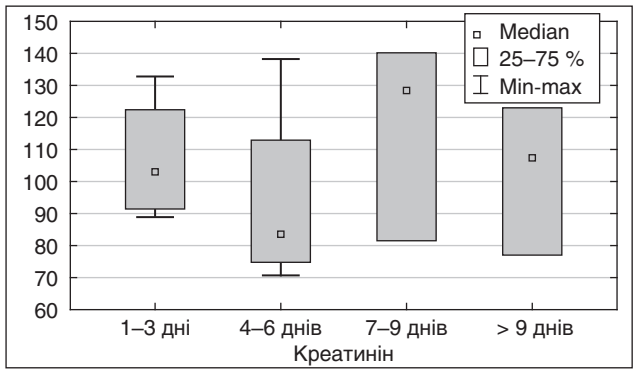


Рисунок 58. Динаміка рівня креатиніну у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

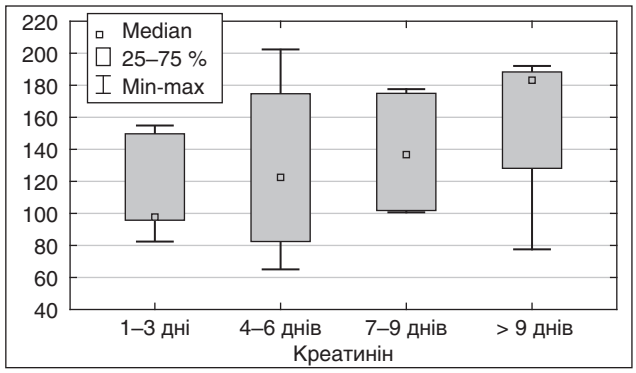


Рисунок 59. Динаміка рівня креатиніну у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли

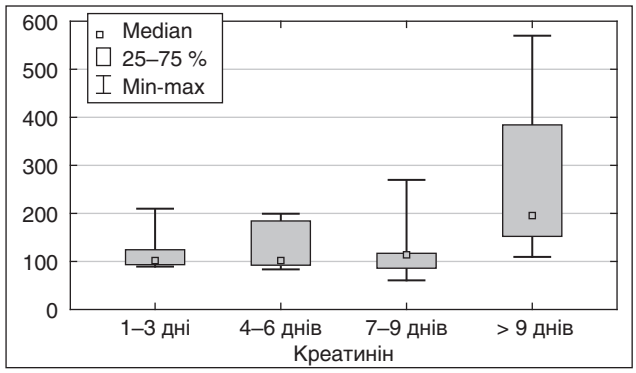


Рисунок 60. Динаміка рівня креатиніну у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли

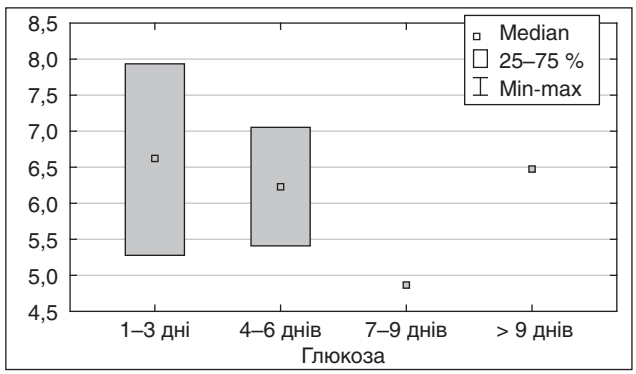


Рисунок 61. Динаміка рівня глюкози у хворих молодше 60 років, які отримували 8 мг дексаметазону, фторхінолони й одужали

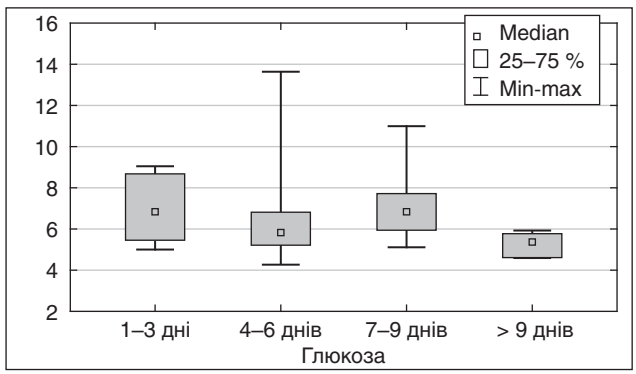


Рисунок 62. Динаміка рівня глюкози у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

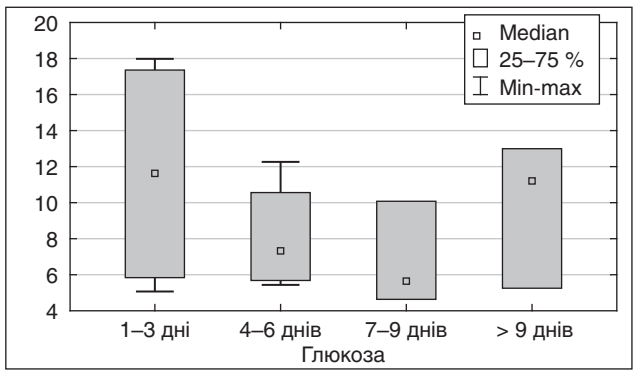


Рисунок 63. Динаміка рівня глюкози у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

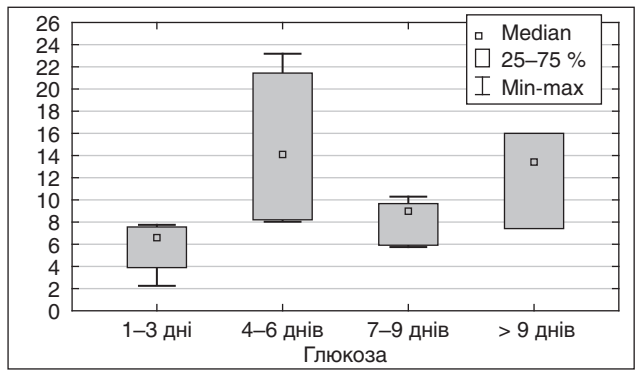


Рисунок 64. Динаміка рівня глюкози у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли

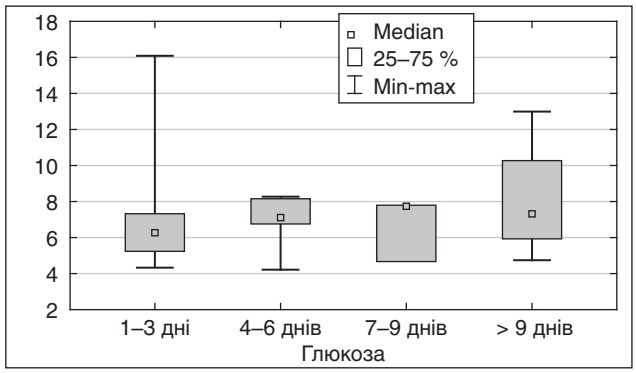


Рисунок 65. Динаміка рівня глюкози у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону й одужали

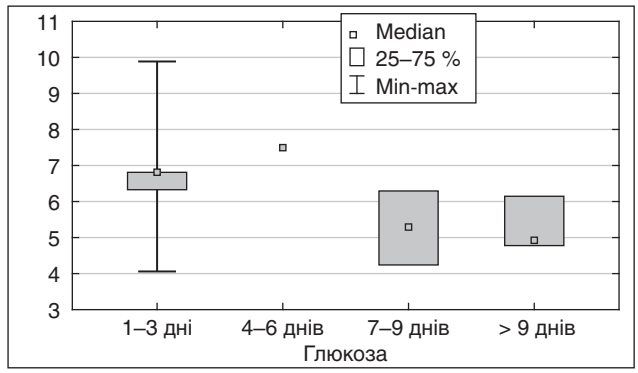


Рисунок 66. Динаміка рівня глюкози у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли

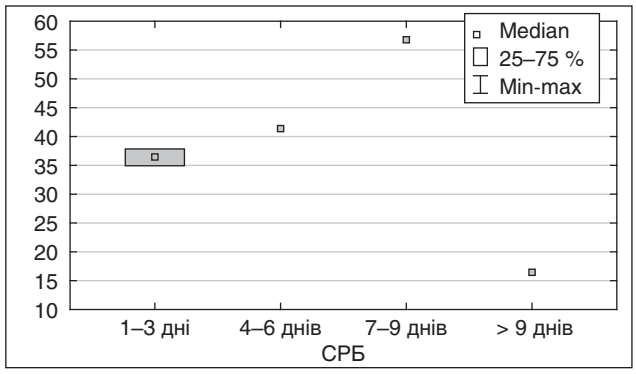


Рисунок 67. Динаміка рівня СРБ у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону й одужали

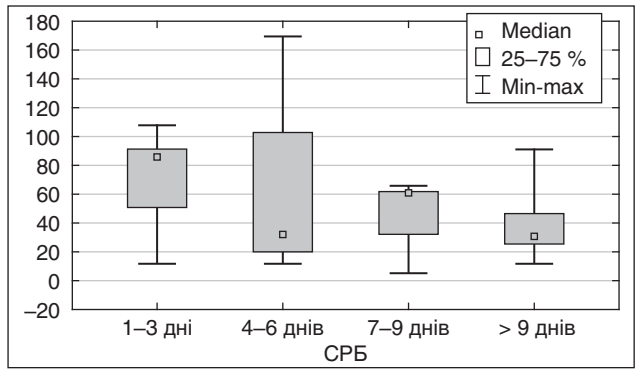


Рисунок 68. Динаміка рівня СРБ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону й одужали

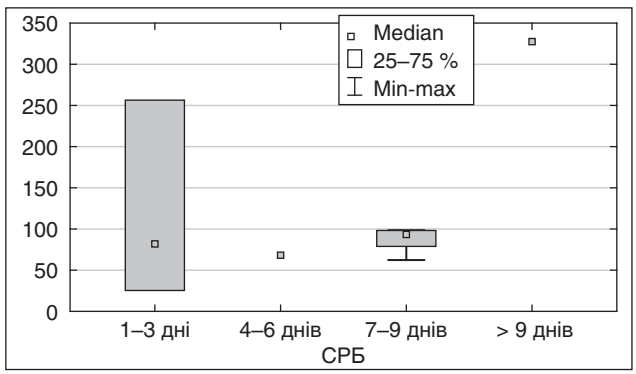


Рисунок 69. Динаміка рівня СРБ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли

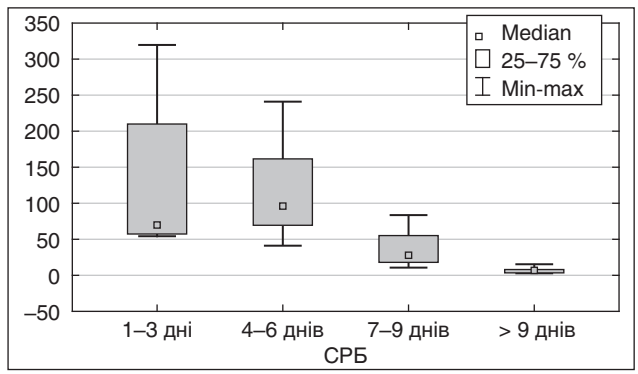


Рисунок 70. Динаміка рівня СРБ у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

У хворих молодше 60 років, які, окрім антибіотиків, отримували 8 мг дексаметазону, в перші три дні після госпіталізації був нижчий рівень СРБ, ніж у хворих старше 60 років, які одужали. В обох групах хворих спостерігалась тенденція до зниження рівня СРБ (рис. 67, 68).

Хворі старше 60 років, які отримували 8 мг дексаметазону та померли, вже в перші три дні після госпіталізації мали вищі показники СРБ, ніж у хворих молодшого віку та тих, які одужали. На фоні лікування 8 мг дексаметазону в осіб старше 60 років, які померли, з 4-ї доби спостерігалось зниження рівня СРБ, але з 9-ї доби відзначалось значне його підвищення. Водночас на фоні прийому 16 мг дексаметазону в осіб молодше 60 років та тих, які одужали, навпаки, спостерігалось його більш швидке зниження до нормальних цифр (рис. 69, 70).

Хворі старше 60 років, які отримували фторхінолони та 16 мг дексаметазону й одужали, також в перші три дні мали вищі показники СРБ, ніж хворі молодшого віку, та практично такі ж показники, як і в тих, хто помер, віком старше 60 років. У хворих старше 60 років та тих, які одужали на фоні застосування 16 мг дексаметазону, спостерігалось більш швидке зниження рівня СРБ, водночас у тих, хто помер, відзначалось більш повільне його зниження (рис. 71, 72).

Хворі старше 60 років, які отримували дексаметазон, фторхінолони та одужали, мали нижчі або такі ж показники КФК, як і особи, які померли. На фоні прийому 8 мг дексаметазону в тих, хто одужав, відзначалась незначна позитивна динаміка показників КФК, а в тих, хто отримував 16 мг дексаметазону, навпаки, — збільшення показників, але менш значне порівняно з особами, які померли (рис. 73, 74).

У хворих старше 60 років, які отримували 16 мг дексаметазону та померли, в перші три дні спостерігався вищий рівень КФК і в подальшому — його швидке зниження. У хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та померли, на 4–9-ту добу, навпаки, спостерігалось збільшення показників і вже після 9-ї доби — їх зниження (рис. 75, 76).

У осіб молодше 60 років, які отримували антибіотики та 8 мг дексаметазону й одужали, були нижчі показники КФК, ніж у хворих молодше 60 років, які отримували 16 мг дексаметазону й одужали, як і в осіб старше 60 років, які отримували 8 мг дексаметазону та померли, але в них було більш швидке зниження показників. Хворі молодше 60 років, які отримували 16 мг дексаметазону й одужали, спочатку мали значно збільшені показники КФК і більш повільне зниження показників порівняно з тими, хто отримував 8 мг дексаметазону й одужав (рис. 77, 78).

Хворі молодше 60 років, які отримували антибіотики, 8 мг дексаметазону й одужали, мали в перші три дні дещо менші коливання рівня ЛДГ, ніж ті, хто отримував 16 мг дексаметазону, та швидше зниження його рівня, ніж ті, хто отримував 16 мг дексаметазону (рис. 79, 80).

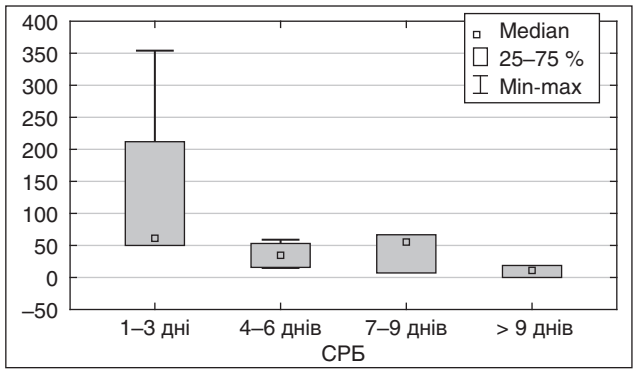


Рисунок 71. Динаміка рівня СРБ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

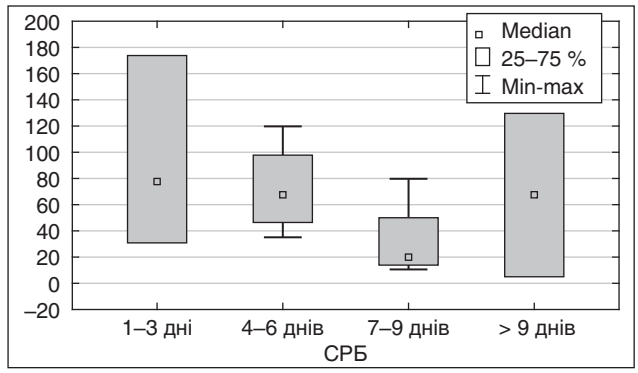


Рисунок 72. Динаміка рівня СРБ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли

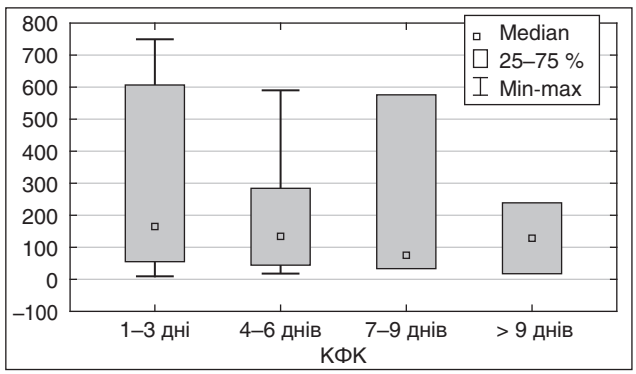


Рисунок 73. Динаміка рівня КФК у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону й одужали

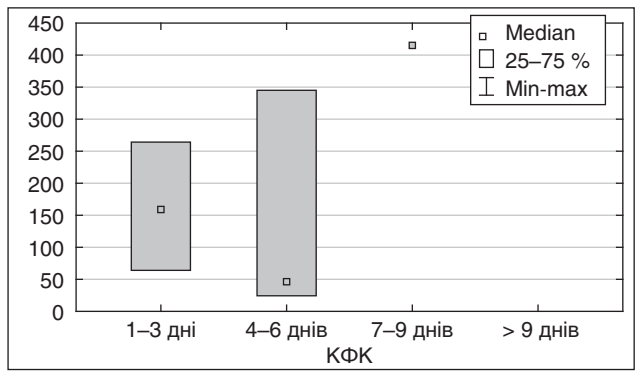


Рисунок 74. Динаміка рівня КФК у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

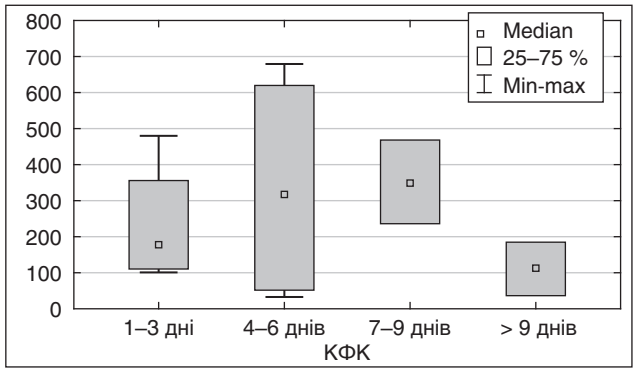


Рисунок 75. Динаміка рівня КФК у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли

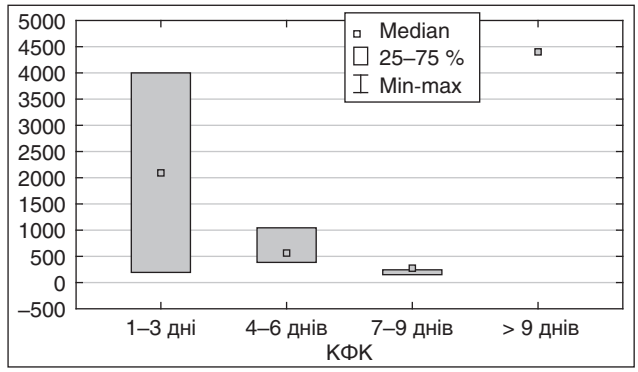


Рисунок 76. Динаміка рівня КФК у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли

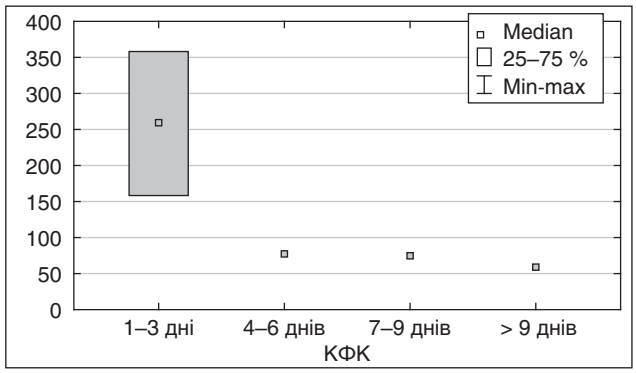


Рисунок 77. Динаміка рівня КФК у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали

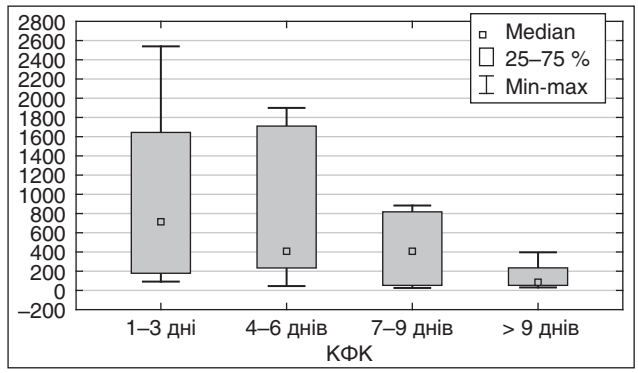


Рисунок 78. Динаміка рівня КФК у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

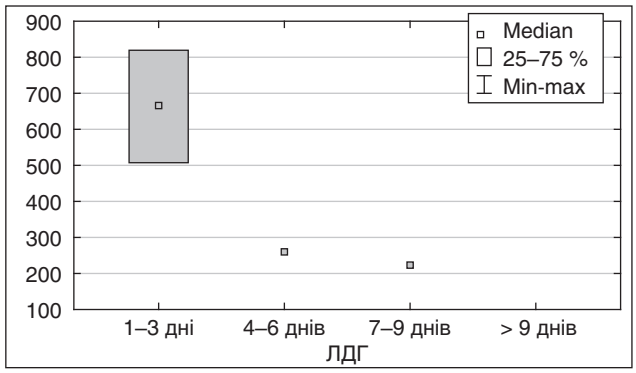


Рисунок 79. Динаміка рівня ЛДГ у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону й одужали

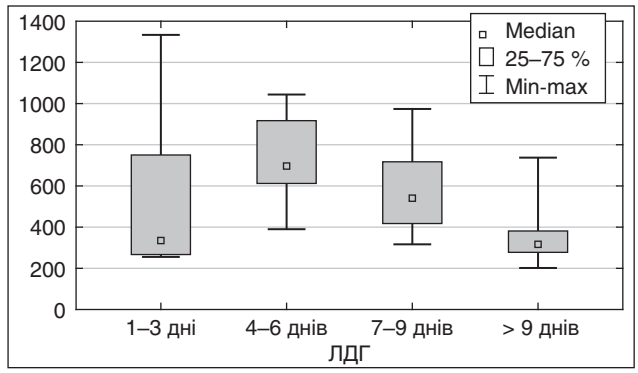


Рисунок 80. Динаміка рівня ЛДГ у хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

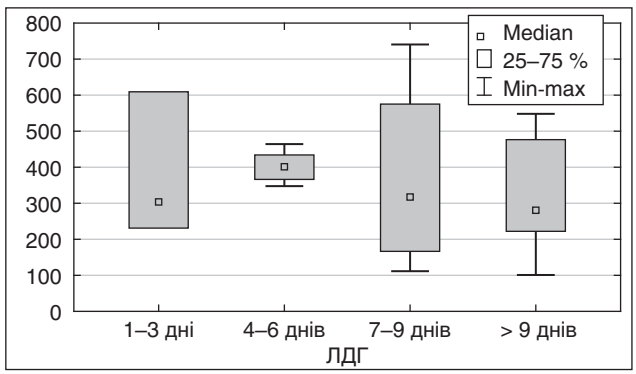


Рисунок 81. Динаміка рівня ЛДГ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону й одужали

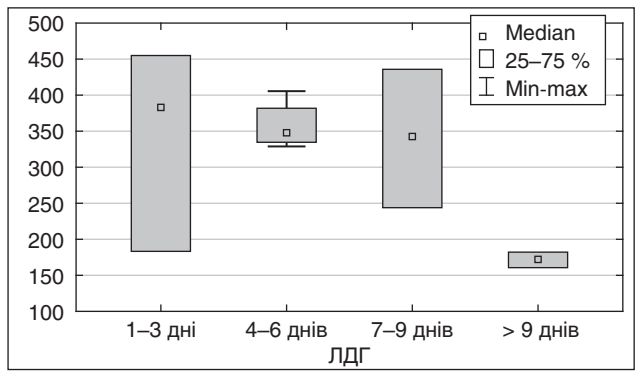


Рисунок 82. Динаміка рівня ЛДГ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону й одужали

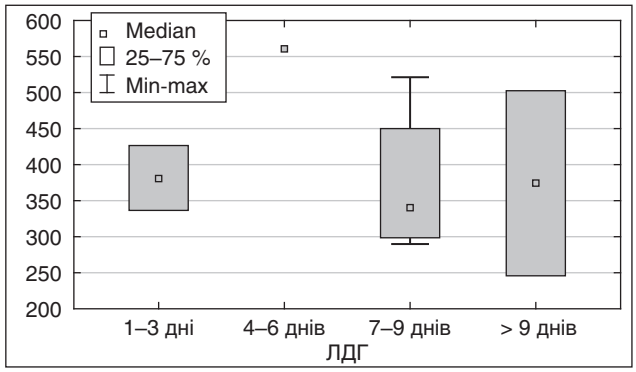


Рисунок 83. Динаміка рівня ЛДГ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли

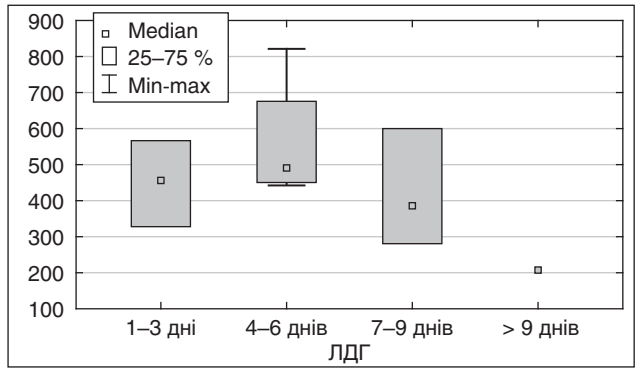


Рисунок 84. Динаміка рівня ЛДГ у хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли

Хворі старше 60 років, які одужали, в перші три дні мали менший рівень ЛДГ, ніж хворі молодшого віку, та повільне зниження показників. На фоні прийому 16 мг їх зниження було дещо швидшим (рис. 81, 82).

У хворих старше 60 років, які отримували антибіотики й 8 мг дексаметазону та померли, не спостерігалась тенденція до зниження показників ЛДГ, водночас у тих, хто отримував 16 мг і помер, відзначалась тенденція до зниження цих показників (рис. 83, 84).

Висновки

З огляду на отримані лабораторні показники, їх динаміку у хворих як молодше, так і старше 60 років більш ефективним було застосування 16 мг дексаметазону на фоні антибактеріальної терапії із додаванням до схеми фторхінолонів. У осіб молодше 60 років спостерігалась тенденція до більш швидкої нормалізації лабораторних показників.

З урахуванням імовірної побічної дії гормональної терапії до лікування тяжкохворих слід додавати гепатопротектори; вже на початку терапії треба проводити контроль рівня глюкози і його корекцію, контроль функції нирок і їх корекцію. Це стосується насамперед осіб старше 60 років.

Необхідно провести дослідження патогенезу уражень критичних органів (легень, нирок, серця, підшлункової залози) та їх корекцію.

З метою надання допомоги лікарям наведена значна кількість рисунків для порівняння даних хворих під час лікування, прогнозування перебігу хвороби та своєчасної корекції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. March28 — April 3 2020. 395(10229). 1054-1062. [электронний ресурс]. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/

2. Xiaobo Yang, Yuan Yu, Jiqian Xu et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir. Med. 2020 May. 8(5). 475-481. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102538/

3. Jiqian Xu, Xiaobo Yang, Luyu Yang et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. Crit. Care. 2020. 24. 394. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7336107/

4. Dawei Wang, Yimei Yin, Chang Hu et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. Crit. Care. 2020. 24. 188. [електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192564/

Отримано/Received 09.11.2021
Рецензовано/Revised 19.11.2021
Прийнято до друку/Accepted 23.11.2021

V.I. Trykhlib, T.I. Lysenko, E.O. Yeroshenko, A.S. Martynchik
Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Dynamics of laboratory indicators against the background of antibacterial therapy regimens that included fluoroquinolones in the treatment of critically ill COVID-19 patients depending on their age and doses of hormonal drugs

Abstract. The article provides a review of the literature on the dynamics of blood counts in patients with the new coronavirus disease 19 and provides data from our own researches. It was found that patients of all age groups on the background of fluoroquinolone and dexamethasone treatment demonstrated an increase in leukocyte count, and in people over 60 years of age, its increase to the highest levels was observed. Individuals under 60 compared to patients over 60 years who received only antibiotics with the inclusion of fluoroquinolones, without the use of dexamethasone, had a slightly lower level of lymphocytes ($p > 0.05$) at the beginning of

hospitalization, but already from day 4 their growth was observed. At the same time, in people over 60 years old, on the contrary, indicators decreased. In patients under 60 years of age who received antibiotics with the inclusion of fluoroquinolones and 16 mg of dexamethasone during treatment, their gradual increase with normalization was observed; this did not happen when 8 mg were used. In patients over 60 years of age who received antibiotics with the inclusion of fluoroquinolones, 8 and 16 mg dexamethasone and who recovered, fluctuations were observed at reduced numbers with a slight tendency towards normalization, as it was observed in younger people. In patients over 60 who received antibiotics without the use of dexamethasone and died, there was a decrease in lymphocyte level during treatment. In people over 60 who recovered, greater fluctuations in the level of lymphocytes to normal values were observed when using 8 mg of dexamethasone, while against the background of 16 mg of dexamethasone, the former showed a decrease in their level with a tendency to increase. At the same time, those who died, on the contrary, had a more significant decrease without a tendency towards normalization. Among patients under 60 and over 60 who have recovered, the former have a more rapid decrease in the level of granulocytes with a tendency to normalize. In people under 60 years of age, when 16 mg of dexamethasone were prescribed, a slightly faster decrease in granulocyte level was observed. Also, a tendency to a more rapid decrease in the level of granulocytes was observed in patients older than 60 years against the background of the use of 16 mg of dexamethasone. In the age group over 60 years old against the background of 16 mg of dexamethasone, those who recovered demonstrated a decrease in granulocytes, and those who died, on the contrary, their increase. In people older than 60 years who recovered, when using 8 mg of dexamethasone and antibiotics with the inclusion of fluoroquinolones in the treatment regimen, the level of band neutrophils was slightly higher than in people younger than 60 years, and a period of its normalization was longer. Against the background of 16 mg of dexamethasone, people over 60 years of age who recovered, had lower indicators of band neutrophils in the first three days and a longer period of their normalization compared to those under 60 years of age. Patients over 60 years old who died, in comparison with those who recovered, already from the beginning of hospitalization demonstrated higher levels of band neutrophils and their gradual increase, while those who recovered, on the contrary, had a decrease. In patients under 60 years of age who, in addition to antibiotics, received 8 mg of dexamethasone, in the first three days after hospitalization the level of C-reactive protein (CRP) was lower than in people over 60 years of age who recovered. In both groups of patients, a tendency towards a decrease in the level of CRP was observed. Recovered patients over 60 years of age who received fluoroquinolones and 16 mg of dexamethasone had higher CRP content in the first three days than younger patients, and almost the same rates as those who died at the age of 60 years and older. Patients over 60 years old and those who recovered against the background of the use of 16 mg dexamethasone, had a more rapid decrease in the level of CRP; at the same time, in those who died, its slower decrease was observed. Also, the dynamics of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, urea, creatinine, glucose, creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase was established depending on the doses of hormones, age and the consequences of the disease course.

Keywords: COVID-19; laboratory parameters; fluoroquinolones; dexamethasone; review

Актуальна® Інфектологія

УДК 616.98

DOI: https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.5-6.2021.246699

Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики»

25–26 листопада 2021 року

Андрущак М.О.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Особливості ВІЛ-інфекції за наявності генотипу CCR5-Δ32

Актуальність. На сьогодні генотип CCR5-Δ32 є єдиним, що забезпечує високий рівень захисту від ВІЛ-інфекції, незалежно від шляху передачі. В осіб європеоїдної раси ця алель зустрічається з частотою 2–25 % у гетерозиготному стані і приблизно 0,2–2 % — у гомозиготному. В той же час ця делеція практично не відмічається в осіб інших рас. У Європі спостерігається градієнт частоти зустрічальності цієї алелі: найбільша — на півночі, у народів фіно-угорської групи, найменша — у народів, що мешкають на узбережжі Середземного моря.

Мета: проаналізувати особливості генотипу CCR5-Δ32/CCR5-Δ32 у ВІЛ-інфікованих.

Матеріали та методи: ретроспективний та проспективний огляд літератури відносно поліморфізму генів у ВІЛ-інфікованих.

Результати та обговорення. Установлено, що частина синтезованих дефектних рецепторів CCR5 не фосфорилюється, внаслідок чого затримується в ендоплазматичному ретикулумі та не досягає клітинної мембрани. Очевидно, це і є причиною впливу гетерозиготного генотипу на перебіг інфекційного процесу *in vivo*, що збільшує середню тривалість безсимптомного періоду захворювання на декілька років. Припускають, що стійкість до зараження ВІЛ пов'язана лише з відсутністю білка CCR5 на поверхні клітин-мішеней, у той же час тривалість безсимптомного періоду при ВІЛ-інфекції залежить як від концентрації цього рецептора на клітинній поверхні, так і від первинної структури цього білка. Очевидно також, що концентрацію CCR5 на клітинній поверхні можуть визначати заміни в інших генах клітини людини, прямо або опосередковано асоційованих із регуляцією експресії гена CCR5 і/або транспортом його продукту. Ще як мінімум дві мутації пов'язують зі швидкістю розвитку симптомів СНІДу. Вони локалізовані в генах, що кодують ліганди хемокінових рецепторів — SDF1-3'A і RANTES-28G. Швидкість розвитку клінічних ознак у ВІЛ-інфікованих може бути пов'язана також із поліморфізмом інших генів людини, насамперед генів білків основного комплексу гістосумісності. У багатьох роботах показано, що швидкість розвитку клінічних проявів ВІЛ-інфекції пов'язана з деякими гаплотипами або окремими алелями основного комплексу гістосумісності I–III класів. Причому ця кореляція характерна як для дорослих, так і для дітей і виявляється серед представників різних рас й етнічних груп. Цікаво, що особливо сприятливий прогноз відмічається при комбінації алелі CCR5-Δ32 з певними гаплотипами генів основного комплексу гістосумісності класів I і II. Швидкість розвитку симптомів СНІДу підвищується в осіб-носіїв певних замін у промоторних ділянках генів інтерлейкіну-10 (IL-10) і маннанзв'язуючого лектину (MBL). Показано, що у носіїв алелі IL10-5'A підвищується вірогідність інфікування. Існують дані, що швидкість розвитку СНІДу асоційована з певними замінами в промоторній ділянці гена, що кодує фактор некрозу пухлин α (TNF-α).

Висновки. Слід зазначити, що стійкість до зараження ВІЛ пов'язана з відсутністю на поверхні клітин рецепторів CCR5, проте не можна виключати й існування інших, досі не описаних змін, що впливають на резистентність людини до вірусу. На швидкість розвитку клінічних ознак, очевидно, можуть впливати різні мутації в різних генах людини, як уже відомі, так і не ідентифіковані, а також різноманітні комбінації таких мутацій у різних генах людини як у межах однієї хромосоми, так і в геномі загалом.

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologiâ»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Баланюк І.В., Москалюк В.Д.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

COVID-19: в умовах сьогодення

Актуальність. В умовах сьогодення увага медичних працівників кожної країни прикута до спалаху гострого захворювання респіраторного тракту, що отримало назву «коронавірусна хвороба 2019 року — COVID-19». На сьогодні спостерігається зростання захворюваності на цю недугу як в Україні, так і за її межами, хвороба має тяжчий перебіг, зросла смертність і збільшився відсоток захворювань серед дітей. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, коронавірусна інфекція в структурі гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) становить від 4 до 12 %. Деякі дослідники вважають, що коронавірус має здатність викликати епідемічні спалахи різної інтенсивності, пік розвитку яких припадає на період максимальної циркуляції збудника: грудень — січень, березень — квітень, жовтень — листопад. Кількість сприйнятливих осіб у період спалаху може бути доволі значною, що свідчить про високу контагіозність даного збудника.

Мета роботи: проаналізувати клініко-епідеміологічні особливості перебігу COVID-19 на Буковині.

Матеріали та методи. Проведений ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня». Усі дані статистично опрацьовані і наведені в абсолютних та інтенсивних показниках. Діагноз підтверджували дослідженням мазків із носоглотки, які забирали дакроновими швабами з подальшим розміщенням у транспортне середовище для респіраторних мазків. Біологічний матеріал відбирали в перші 24 год із моменту госпіталізації хворих з ознаками ГРВІ та підозрою на COVID-19 і досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції. У всіх хворих отриманий позитивний результат.

Результати. Вік пацієнтів становив від 22 до 79 років; середній вік — 53,6 року. Чоловіків було 35, жінок — 30 (відповідно 53,8 та 46,2 %). При дослідженні соціального статусу хворих встановлено, що серед них 21 (32,3 %) працюючий, 44 (67,7 %) безробітні, 29 осіб пенсійного віку та 3 студенти. Середня тривалість перебування хворого в стаціонарі становила 15 ліжко-днів. 54 (83,0 %) особи звернулися за медичною допомогою на 6–7-й день хвороби. Після 7-го дня захворювання звернулися 11 (17,0 %) хворих. У більшості пацієнтів перебіг хвороби був середнього ступеня тяжкості, і лише в 6 % хворих спостерігався тяжкий перебіг захворювання. У кожного госпіталізованого в стаціонар пацієнта відмічалося ураження бронхів та легень, які були підтверджені рентгенологічно та методом комп'ютерної томографії. У структурі діагностованих пневмоній переважав двобічний процес ураження легень (98,3 %). У 11 пацієнтів (16,9 %) відмічалися симптоми ураження шлунково-кишкового тракту у вигляді помірного здуття живота, болю в навколопупковій ділянці та послаблення випорожнень 2–3 рази на добу. У більшості госпіталізованих хворих відмічалась наявність супутньої хронічної патології, що значно ускладнювало перебіг основного захворювання. Установлено, що, незважаючи на стаціонарне лікування, у більшості хворих на 5-ту — 7-му добу захворювання відмічається зниження рівня SpO_2. Цей період є найбільш небезпечним для пацієнтів із COVID-19, адже більшість ускладнень, зокрема гостра дихальна недостатність, розвивається саме тоді ж.

Висновки. Згідно з даними нашого спостереження, можна зробити висновок, що сприйнятливість до нової коронавірусної інфекції загальна. Проте в осіб похилого віку, а також у пацієнтів із супутніми патологіями частіше розвиваються тяжкі симптоми хвороби та спостерігається вища смертність. Пацієнти групи ризику з тяжким перебігом (6 %) вимагали особливої уваги. На ранніх стадіях захворювання виправдане застосування мінімальної респіраторної підтримки шляхом проведення оксигенотерапії.

Кривецька С.С., Баланюк І.В.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Токсоплазмоз під час вагітності (огляд літератури)

Проблема токсоплазмозу вагітних є досить актуальною на сьогодні, адже становить велику загрозу як для матері — акушерська патологія, так і для дитини — антенатальне і перинатальне інфікування та загибель плода. Це залежить безпосередньо від фази — активна чи латентна, діагностики та адекватності медикаментозного лікування. Лише при свіжому зараженні матері токсоплазмою під час вагітності існує ймовірність інфікування плода. Раніше вважали, що жінка може народити дитину з вродженим токсоплазмозом лише один раз у житті через наявність антитіл до 8–12-го тижня вагітності та тривалий перебіг хронічного токсоплазмозу. Також вчені вказують на те, що багаторазові викидні не можуть бути спричинені токсоплазмозом, а загострення патологічного процесу при хронічному токсоплазмозі не супроводжується проникненням токсоплазм через плаценту. Проте в джерелах описані випадки конгенітального токсоплазмозу від імунокомпетентної матері з хронічною інфекцією.

Матеріали. Був проведений аналіз джерел літератури та фахових видань, а також досліджень науковців стосовно стану імунітету в жінок, які втратили дітей через вроджений токсоплазмоз.

Результати. При обстеженні жінок із TORCH-інфекцією (у тому числі з токсоплазмозом) на підставі серологічного обстеження (реакція зв'язування комплементу, імуноферментний аналіз із визначенням IgM, IgG), серопозитивними щодо токсоплазмозу виявились 63,3 % хворих, що більше від даних, наведених у статистиці. Із них у 100 % визначались IgG і лише в 11 % —

IgM, що свідчило про свіже інфікування. Характерних клінічних проявів не спостерігалось у жодної вагітної, проте вважають, що вони були замасковані під ГРВІ, загострення хронічної патології, або ж була виявлена патологія при УЗД із боку плаценти, навколоплідних вод, плоду тощо. Лікарі відібрали 100 жінок, з яких перша вагітність із народженням дитини з токсоплазмозом спостерігалась у 60 %, друга вагітність — у 31 %, третя і більше — у 9 %. У половині випадків пологи були передчасними, в 30 % — терміновими. Одна третина дітей народжені живими, але померли в перший тиждень або перший місяць життя. У цих дітей гістологічно підтверджена наявність псевдоцист або токсоплазм у внутрішніх органах. У матерів цих дітей (60 %) через 2–3 місяці при обстеженні були виявлені IgG до *Toxoplasma gondii*. Майже 40 % жінок залишились серонегативними, незважаючи на народження дітей із токсоплазмозом. Серед них у 4 жінок двічі народжувались діти, заражені токсоплазмою. Науковці припускають, що внаслідок свіжого інфікування матері при вагітності токсоплазми через плаценту проникли до плода та зумовили розвиток токсоплазмозу, а імунна система матері на збудника не відреагувала та імунної пам'яті не залишилось. З урахуванням «нестерильності» імунітету при токсоплазмозі (серонегативність матері) існує реальна загроза свіжого зараження матері при наступній вагітності і народження дитини з вродженим токсоплазмозом. Тому профілактика і проведення специфічної терапії є показанням для жінок, а саме скринінг TORCH-інфекцій, зокрема токсоплазмозу в жінок, який мають обтяжений акушерський анамнез. Наступну вагітність рекомендують планувати лише після специфічного лікування і досягнення стійкої ремісії. Якщо IgG виявлені в II чи III триместрі, необхідно зібрати анамнез щодо контакту з кішками або вживання сирого м'яса та можливого інфікування під час вагітності. За наявності такого інциденту повторно обстежують на виявлення авідності IgG (ознака нещодавнього інфікування). Серонегативні вагітні повинні імунологічно обстежуватись 1 раз у триместр.

Висновки. Отже, з урахуванням огляду джерел можна дійти таких висновків: майже 40 % жінок, в яких народилась дитина з вродженим токсоплазмозом, залишаються серонегативними. Певна частина родин має повторні випадки конгенітального токсоплазмозу. Обстеження на токсоплазмоз необхідно проводити ще в момент планування вагітності, у гіршому разі — у I триместрі. За наявності свіжого токсоплазмозу або реактивації процесу показане медикаментозне лікування.

Соколенко М.О., Андрущак М.О.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Прояв саркоми Капоші в пацієнта з імунодефіцитом

Актуальність. Саркома Капоші (СК) — пухлина, що найбільш часто зустрічається і найбільш добре вивчена у хворих на СНІД. У Північній Америці і Європі її виявляють більше ніж у 30 % хворих на СНІД. СК не є новим захворюванням. Описана вперше в 1872 р., вона являє собою судинну пухлину, найімовірніше, лімфатико-ендотеліального походження.

Мета дослідження: проаналізувати прояви саркоми Капоші у хворого на ВІЛ-інфекцію.

Матеріали та методи. Клінічний випадок даного захворювання у хворого з імунодефіцитом. СК поділяється на клінічні підтипи. Вузлова СК виявляється синюшно-бурими або коричнево-бурими вузликами або бляшками на шкірі (звичайно, спочатку вони з'являються на кінцівках), хоча ці ураження можуть бути численними і великими. Червоний та інфільтративний підтипи СК характеризуються місцевими деструктивними змінами, причому перший звичайно обумовлює грибоподібні ураження шкіри, а другий — глибокі порушення в тканинах і кістах, що виникають у результаті прямого поширення зі шкіри. Для дисемінованої форми або лімфатичного її варіанта типове віддалене метастазування у внутрішні органи або лімфатичні вузли. Гістологічні форми, що спостерігаються у хворих на СНІД, не відрізняються від спорадичної (класичної) форми, ідентифікованої раніше. Ураження мозку, що пов'язані із системною дисемінованою формою, спостерігаються надзвичайно рідко.

Результати та обговорення. Наводимо клінічний випадок перебігу ВІЛ-інфекції у хворого, який вперше звернувся за медичною допомогою. Хворий С., 36 р., звернувся в обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом зі скаргами на виражену загальну слабкість, біль у нижніх кінцівках, неможливість самостійно стояти та ходити, грубі кірки на підошвах, наявність на долонях висипних згрупованих жовтуватих елементів, а на нижніх кінцівках — червоних висипань. Також турбував свербіж шкіри та незначний сухий кашель. Лікарем Чернівецького обласного центру СНІДу 03.10.20 р. хворий був направлений в інфекційне відділення з діагнозом: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія. Синдром виснаження. Стрептодермія нижніх кінцівок. Лівобічна бронхопневмонія. Причину захворювання ні з чим не пов'язує. Згодом на шкірі підошв з'явився висип, який через деякий час перетворився на кірки і почав грубшати, що змусило хворого звернутись до хірурга в поліклініку за місцем проживання, де був установлений діагноз: стрептодермія нижніх кінцівок, після чого був направлений на консультацію до дерматолога. Після огляду дерматолога госпіталізований на лікування в шкірно-венерологічний диспансер, де зроблений аналіз крові на наявність антитіл до ВІЛ-інфекції. Отриманий позитивний результат. При огляді в інфекційному стаціонарі стан хворого середньої тяжкості, температура тіла — 38,3 °С, прояви кахексії (зріст — 163 см, вага — 46 кг). Шкірні покриви бліді, виражена сухість шкіри. Язик сухуватий, дещо обкладений білим нашаруванням. Незначна гіперемія слизової зіву. Поліаденопатія. Лімфатичні вузли збільшені до 1 см, дещо чутливі. Дихання через ніс не утруднене. Над легенями дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, ослаблені. Пульс — 88 уд/хв, артеріальний тиск — 120/70 мм рт.ст. Живіт м'який, неболючий, печінка виступає

з-під краю реберної дуги на 1 см, неболюча. Селезінка не збільшена. Випорожнення оформлені, без патологічних домішок, сечовипускання не порушене. Хворий консультований дерматологом, який відмітив, що обидві стопи гіперкератозні. Діагноз: оніхомікозні ураження обох кінцівок та верхніх нігтьових пластинок. Поширений псоріаз. Додатково був оглянутий хірургом. Висновок: оніхомікоз із генералізацією процесу на шкірі. Посттравматичний дизартроз обох колінних суглобів. Виражена розгинально-згинальна контрактура. Зібраний матеріал для лабораторного дослідження з підошви. Виділені *St. aureus* та гриби *Candida albicans*. Хворому призначене таке лікування: дезінтоксикаційна терапія (реосорбілакт, розчин Рінгера), етіотропна терапія згідно з антибіотикограмою (ципрофлоксацин 750 мг 2 рази на добу), флюконазол 400 мг 1 раз на добу, бетасалік (мазь). Через 5 діб стан хворого трохи покращився, почав підніматися з ліжка та робити декілька кроків, зменшився свербіж шкіри, частково відпала кірка з підошви. Хворий виписаний зі стаціонару 18.10.20 р. Направлений до Центру СНІДу для узяття на диспансерний облік. Узятий на облік, отримував антиретровірусну терапію першої лінії.

Висновки. На маніфестацію СК у хворих на ВІЛ-інфекцію впливають зниження абсолютної кількості CD^{4+}-Т-лімфоцитів менше 200 клітин/мкл і високий рівень концентрації РНК ВІЛ у плазмі крові (більше 100 тис. копій/мл).

Трихліб В.І.[1], Багінська О.В.[2], Мороз А.В.[2], Клименко Л.І.[2], Лисенко Т.І.[1], Мартинчик О.С.[1], Єрошенко А.О.[1]

[1] Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

[2] Центральна поліклініка Міністерства внутрішніх справ, м. Київ, Україна

Спостереження за хворими на COVID-19 на догоспітальному етапі

Актуальність. На сьогодні багато різноманітних досліджень проводиться стосовно вивчення особливостей перебігу нової коронавірусної інфекції (COVID-19). Але переважна більшість досліджень проводиться серед госпіталізованих хворих. У той же час важливими завданнями для лікарів первинної ланки є своєчасне виявлення хворих, ускладнень, призначення відповідної терапії, щоб запобігти прогресуванню хвороби, і, за потреби, направлення на стаціонарне обстеження та лікування. Тому первинна ланка є дуже важливим етапом у наданні медичної допомоги хворим на нову коронавірусну інфекцію.

Мета: встановити особливості клінічних проявів та лікування хворих із COVID-19 на догоспітальному етапі перед їх госпіталізацією.

Матеріали та методи. Оброблені дані амбулаторних карт та виписних епікризів 99 хворих із COVID-19, які були госпіталізовані до госпіталю у 2020 р.

Результати та обговорення. Серед хворих, які потрапили в нашу вибірку, були 54 (54,5 %) чоловіки та 45 (45,5 %) жінок. Середній вік хворих становив 56 років (Q_{25} = 46, Q_{75} = 64), min = 26 років, max = 78 років. Середній термін звернення до лікаря — 4 дні (Q_{25} = 2, Q_{75} = 7), min = 1 день, max = 27 днів. У першу добу хвороби звернулись 17 (17,2 %) хворих, у перші 3 дні — 42 (42,4 %), у перші 6 діб — 72 (72,7 %), у перші 9 діб — 87 (87,9 %), у перші 12 діб — 95 (95,96 %), до 27-ї доби від початку захворювання звернулись всі 100 % хворих. Тобто найбільша кількість хворих звернулась за медичною допомогою в перші 5 діб із початку захворювання — 65 (65,7 %) осіб, після 12-ї доби — 4 (4,04 %) хворі. При первинному лікарському огляді хворі скаржились: на загальну слабкість — 46 (46,5 %) хворих, біль у горлі — 10 (10,1 %), дискомфорт у горлі — 1 (1,01 %), першіння в горлі — 11 (11,1 %), захриплість голосу — 1 (1,01 %), малопродуктивний кашель — 22 (22,2 %), сухий кашель — 19 (19,2 %), періодичний сухий кашель — 4 (4,04 %), кашель із мокротинням — 12 (12,12 %), підвищення температури до субфебрильних цифр — 45 (45,5 %), підвищення температури до 39 °С — 22 (22,2 %), головний біль — 27 (27,3 %), ломоту в тілі — 21 (21,2 %), закладеність носа — 8 (8,1 %), нежить — 8 (8,1 %), втрату, відсутність смаку, нюху — 10 (10,1 %), печію в носі та роті — 1 (1,01 %), сухість у носі та роті — 4 (4,04 %), дискомфорт у вухах — 1 (1,01 %), озноб — 5 (5,05 %), біль в очах — 1 (1,01 %), підвищену втомлюваність — 1 (1,01 %), підвищену пітливість — 4 (4,04 %), м'язовий біль — 5 (5,05 %), задишку при ходьбі — 1 (1,01 %), задишку — 5 (5,05 %), відчуття нестачі повітря — 1 (1,01 %), тяжкість дихання — 2 (2,02 %), біль у грудній клітці — 5 (5,05 %), дискомфорт у грудній клітці — 1 (1,01 %), біль за грудниною — 1 (1,01 %), ломоту в суглобах — 2 (2,02 %), біль у спині — 3 (3,03 %), нудоту — 4 (4,04 %), блювання — 2 (2,02 %), біль у верхній частині живота — 1 (1,01 %), дискомфорт у животі — 2 (2,02 %), відсутність апетиту — 3 (3,03 %), рідкі випорожнення — 2 (2,02 %), переривчасте дихання — 1 (1,01 %), зниження артеріального тиску — 2 (2,02 %), запаморочення — 1 (1,01 %), втрату свідомості — 1 (1,01 %) хворий. При першому зверненні в 58 хворих був встановлений основний діагноз «гостра інфекція верхніх дихальних шляхів», у 2 — «гострий бронхіт». Серед ускладнень у 2 хворих запідозрений синусит, у 29 — негоспітальна пневмонія, у 5 — гострий бронхіт. У 9 хворих був встановлений контакт із хворим на COVID-19, у 20 — COVID-19 (?), у 18 хворих установлений COVID-19, що був підтверджений за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. При первинному огляді, за даними документації, рівень сатурації встановлений у 47 хворих. Рівень сатурації при першому огляді у хворих був таким: 95 % і більше — у 40 (85,1 %) хворих, 94 % — у 1 (2,13 %), 90–93 % — у 5 (10,6 %), 84 % — у 1 (2,13 %) хворого. Хворі з рівнем сатурації 95 % і більше звертались у середньому на 5-ту добу (Q_{25} = 3, Q_{75} = 7), min = 1-ша доба, max = 27-ма доба; із 90–93 % — у середньому на 8-му добу (Q_{25} = 2, Q_{75} =10), min = 2-га доба, max = 10-та доба; із сатурацією менше 90 % — на 7-му добу. Середній вік хворих, у яких при первинному медичному

огляді сатурація була 95 % і більше, становив 57 років (Q_{25} = 45, Q_{75} =65), min = 35 років, max = 78 років; на рівні 90–93 % — 64 роки (Q_{25} = 61, Q_{75} = 70), min = 54 роки, max = 70 років; у хворого, у якого сатурація була менше 90 %, вік становив 68 років. Частота пульсу при першому зверненні до лікаря була в середньому 84 уд/хв (Q_{25} = 78, Q_{75} = 95), min = 61 уд/хв, max = 120 уд/хв. Частота пульсу у хворих із сатурацією 95 % і більше була в середньому 90 уд/хв (Q_{25} = 76, Q_{75} = 98), min = 61 уд/хв, max = 116 уд/хв; із 90–93 % — 92 уд/хв (Q_{25} = 83, Q_{75} = 110), min = 82 уд/хв, max = 120 уд/хв; із сатурацією менше 90 % — 82 уд/хв. Середня температура під час першого звернення була 37,2 °С (Q_{25} = 36,8, Q_{75} = 37,7), min = 35,8 °С, max = 38,2 °С. Середня температура у хворих із сатурацією 95 % і більше становила 37,3 °С (Q_{25} = 36,8, Q_{75} = 37,7), min = 35,8 °С, max = 38,2 °С; із 90–93 % — 36,8 °С (Q_{25} = 36,7, Q_{75} = 38), min = 36,1 °С, max = 38,1 °С; із сатурацією менше 90 % — 38,2 °С. Більшість хворих після першої консультації отримували симптоматичне лікування, тільки 16 (16,2 %) хворих — антибактеріальні препарати, із них 6 (6,06 %) — азитроміцин або сумамед, 1 (1,01 %) — тайгерон, 1 (1,01 %) — амоксицилін/клавуланат, 4 (4,04 %) — левофлоксацин, моксифлоксацин, 1 (1,01 %) — цефтріаксон, 3 (3,03 %) хворі — аугментин. Середній термін госпіталізації хворих, які отримували антибактеріальні препарати, становив 10 діб (Q_{25} = 8, Q_{75} = 14), min = 2 доби, max = 39 діб; які не отримували антибактеріальні препарати — 10 діб (Q_{25} = 7, Q_{75} = 12), min = 1 доба, max = 27 діб. Також 4 (4,04 %) хворі отримували кардіомагніл, 1 (1,01 %) — клопідогрель, 2 (2,02 %) — ксарелту, 2 (2,02 %) — аспірин кардіо. Середній термін госпіталізації хворих, які отримували антикоагулянти, антитромботичні препарати, становив 8 діб (Q_{25} = 5, Q_{75} = 11), min = 2 доби, max = 39 діб; які їх не отримували — 10 діб (Q_{25} = 7, Q_{75} = 12), min = 1 доба, max = 27 діб. Середній термін госпіталізації хворих, які отримували антибактеріальні препарати, антикоагулянти, антитромботичні препарати, становив 8 діб (Q_{25} = 5, Q_{75} = 8), min = 2 доби, max = 39 діб; які їх не отримували — 10 діб (Q_{25} = 7, Q_{75} = 12), min = 1 доба, max = 27 діб. Хворі не отримували глюкокортикостероїди після першого лікарського огляду. Термін другого лікарського огляду — у середньому 10 діб (Q_{25} = 7, Q_{75} = 12), min = 1 доба, max = 27 діб. Середній рівень сатурації при другому лікарському огляді становив 97 % (Q_{25} = 96 %, Q_{75} = 98 %), min = 91 %, max = 99 %. Середня частота пульсу була 86 уд/хв (Q_{25} = 74, Q_{75} = 97), min = 68 уд/хв, max = 111 уд/хв. Середня температура — 37,0 °С (Q_{25} = 36,75, Q_{75} = 37,5), min = 35,8 °С, max = 39,3 °С. Після огляду 23 (23,2 %) хворі отримували антибактеріальні препарати, із них 12 (12,1 %) — азитроміцин, сумамед, 8 (8,08 %) — левофлоксацин, моксифлоксацин, 1 (1,01 %) — аугментин, 1 (1,01 %) — авелокс, 1 (1,01 %) — цефодокс. Також 8 (8,08 %) хворих отримували антикоагулянти, антитромботичні препарати: кардіомагніл — 2 (2,02 %) особи, ксарелто — 1 (1,01 %), аспірин кардіо — 5 (5,05 %). Глюкокортикостероїди хворим не призначались. Хворі були госпіталізовані у зв'язку з погіршенням стану — зростання інтоксикаційного синдрому, зниження сатурації, поява задишки, збільшення частоти дихання. У перші три дні від початку захворювання були госпіталізовані 9 (9,09 %) хворих, на 4–6-ту добу — 10 (10,1 %) хворих, 7-му — 9-ту — 29 (29,3 %), 10–12-ту — 27 (27,3 %), 13–15-ту — 8 (8,08 %), 16–18-ту — 5 (5,05 %), 19-ту — 21-шу — 2 (2,02 %) хворі, після 21-ї доби — 8 (8,08 %) хворих. У 96 (96,97 %) госпіталізованих хворих була встановлена середньотяжка форма, у 2 (2,02 %) — тяжка форма. При обстеженні була виявлена негоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія в 93 (93,9 %) хворих, у 3 (3,03 %) — правобічна полісегментарна пневмонія. У 68 (68,7 %) хворих встановлена дихальна недостатність I ст., у 1 (1,01 %) — дихальна недостатність II ст., у 2 (2,02 %) — дихальна недостатність III ст. Хворі із середньотяжкою формою були госпіталізовані в середньому на 10-ту добу (Q_{25} = 7, Q_{75} = 12), min = 1-ша доба, max = 39-та доба. Хворі з дихальною недостатністю I ст. були госпіталізовані в середньому на 10-ту добу (Q_{25} = 7, Q_{75} = 12), min = 1-ша доба, max = 39-та доба; хворий із дихальною недостатністю II ст. — на 25-ту добу; із дихальною недостатністю III ст. — на 10-ту добу (Q_{25} = 8, Q_{75} = 12), min = 8-ма доба, max = 12-та доба.

Висновки. Уже при першому лікарському огляді у 12,73 % хворих реєструється знижена сатурація. У середньому ці хворі звертались на 7–8-му добу з часу захворювання. При первинному лікарському огляді сатурація більш зниженою була в старших за віком хворих. Малому відсотку хворих при першому лікарському огляді перед госпіталізацією призначались антибактеріальні препарати, антикоагулянти та антитромботичні препарати, ці хворі були госпіталізовані дещо раніше порівняно з тими, хто їх не отримував.

Трихліб В.І.[1], Золіна С.В.[2]

[1] Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

[2] Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

Випадок успішного застосування пульс-терапії в тяжкохворого із COVID-19 (стендова доповідь)

Актуальність. Сьогодні вважається, що пошкодження легенів пов'язане не тільки з прямим пошкодженням, спричиненим вірусом, але й з імунними реакціями, викликаними COVID-19, які призводять до активації імунних клітин для вивільнення великої кількості про- та протизапальних цитокінів, відбувається розвиток цитокінового шторму одночасно з високим ризиком тромбозів і тромбоемболій. Гістологічне дослідження показало дифузне пошкодження альвеол та муцинозний ексудат, що схоже на гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Посилення симптомів завжди виникає протягом 5–7 днів від початку в пацієнтів із пневмонією COVID-19. У тяжких випадках швидко розвивається гостра дихальна недостатність.

Тому на цьому етапі важливо посилити лікування для пригнічення прозапальної реакції та контролю цитокінової бурі. Висока смертність від гострого респіраторного дистрес-синдрому, пов'язаного з COVID-19, вимагає швидкої та агресивної стратегії лікування, що включає кортикостероїди. Низькодозова терапія кортикостероїдами або пульсова кортикостероїдна терапія відіграють корисну роль у веденні тяжкохворих на COVID-19. Пульс-терапія може бути ефективним лікуванням для підвищення рівня виживання COVID-19 у пацієнтів із ризиком розвитку гіперзапальної відповіді COVID-19. Як діагностичні критерії для визначення пацієнтів із ризиком розвитку гіперзапальної відповіді на COVID-19 деякі автори пропонували такі параметри: IL-6 > 40 пг/мл та/або два з наступних: С-реактивний білок (СРБ) > 100 мг/л, D-димер > 1000 нг/мл, феритин > 500 нг/мл, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) > 300 ОД/л.

Мета: довести інформацію до лікарів стосовно випадку успішного застосування пульс-терапії у хворого із COVID-19 тяжкої форми.

Матеріали та методи: медична карта стаціонарного хворого з тяжкою формою COVID-19.

Опис випадку. Хворий, 72 р., надійшов на лікування 30.03.21 р. Станом на 30.03 стан тяжкий, шкіра блідо-рожевого кольору, акроціаноз. Продуктивний вербальний контакт недоступний, збуджений, агресивний, галюцинації. У хворого діагностовані коронавірусна інфекція (COVID-19), двобічна полісегментарна пневмонія, дихальна недостатність II ст., цукровий діабет II типу, гіпертонічна хвороба II ст. дуже високого ризику, енцефалопатія. Серед інших показників привертав увагу високий рівень глюкози — 22–24 ммоль/л, температура в межах норми. З урахуванням низької сатурації (76–80 %) киснева підтримка хворому розпочата за допомогою апарата Uvent в режимі Niv/CPAP. Установчі параметри: FiO_2 — 75, PEEP — 9 см, Ps — 100/хв, SpO_2 — 93–95 %. Частота дихання (ЧД) — 25–28/хв. В/в — 230 мл, *per os* — 1500 мл. Діурез на рівні 1600 мл. Хворому призначений гепарин по 5 тис. 4 р/добу, амоксил К — 1,2 г × 3 р/добу, левофлоксацин — 0,2 × 2 р/добу, дексаметазон — 8 мг × 2 р/добу, сибазон, інсулін, інфузійна терапія. Із 01.04.21 р. відмічається покращення психічного стану, зберігаються блідість шкіри, акроціаноз, температура в нормі, неінвазивна вентиляція. В/в введено 330 мл, *per os* — 3450 мл. Діурез на рівні 3700 мл. Діагностований цистит. Із 03.04.21 р. хворий у свідомості, контактний, температура в нормі, неінвазивна вентиляція за допомогою апарата Uvent в режимі Niv/CPAP. Установчі параметри: FiO_2 — 45, PEEP — 10 см, Ps — 100/хв, SpO_2 — 99 %. ЧД — 22–23/хв. В/в — 300 мл, *per os* — 4050 мл, діурез — 3100 мл, випорожнення — 300 мл. Лейк. — 12,6 × 10^9/л, гранул. — 87 %, ЛДГ — 357, СРБ — 34,75, сечовина — 11,98. Спостерігався епізод гіпоглікемії. Хворий самостійно їсть. Киснева підтримка здійснюється через маску зволоженим киснем із резервуаром 9 л/хв. SpO_2 — 96 %, ЧД — 23–26/хв. Отримує 42 Од інсуліну. Стан хворого 06.04 залишався тяжким, температура тіла в нормі, прон-позиція, гіперемія обличчя, шкіра на кінцівках, тулубі звичайного кольору. Киснева підтримка через маску зволоженим киснем із резервуаром 7 л/хв. SpO_2 — 98–99 %, ЧД — 20–21/хв. Лейк. — 17,6 × 10^9/л, мієл. — 1 %, п. — 5 %, с. — 83 %, прокальцитонін — 0,26 нг/мл, ЛДГ — 390,4 Од/л, СРБ — 54,37 мг/л, глюкоза — 17–21–10,4–3,5 ммоль/л. Отримує 64 Од інсуліну. Збільшена доза гепарину: по 8 тис. 6 р/добу. 09.04 стан хворого тяжкий, температура тіла в нормі, прон-позиція, температура тіла в нормі. Киснева підтримка через маску зволоженим киснем із резервуаром 9 л/хв. SpO_2 — 96–98 %, ЧД — 22–24/хв. В/в — 560 мл, *per os* — 3500 мл, діурез — 2900 мл, випорожнення — 900 мл, лейк. — 13,7 × 10^9/л, п. — 9 %, с. — 69 %, ЛДГ — 219 Од/л, СРБ — 41,5 мг/л, протромбіновий індекс (ПТІ) — 83 %, міжнародне нормалізоване відношення (МНО) — 1,3 Од. Глікемія — 9,2–22,4–28,2–95 ммоль/л. Із сечі, мокротиння — *S. aureus*. Почав отримувати фленокс по 0,8 мл 2 р/добу, зменшена доза дексаметазону до 4 мг/добу. 12.04 стан хворого залишався тяжким, стабільним. Киснева підтримка через маску зволоженим киснем із резервуаром 8–9 л/хв. SpO_2 — 97 %, ЧД — 22–24/хв. В/в — 440 мл, *per os* — 3500 мл, діурез — 3100 мл. Лейк. — 10,3 × 10^9/л, п. — 9 %, с. — 73 %, ЛДГ — 170 Од/л, СРБ — 27 мг/л, D-димер — 1,34 нг/мл, білок — 54 г/л, ПТІ — 82 %, МНО — 1,3 Од, фібриноген — 6,5, глюкоза — 5,4–19,6–16,4–16,7 ммоль/л, інсулін — 86 ОД. Із мокротиння — *S. saprophyticus*. Із 16.04 стан хворого розцінюється як середньої тяжкості. Температура тіла в нормі. Киснева підтримка через маску без резервуару 5 л/хв. SpO_2 — 97 %, ЧД — 18/хв. Сечовина — 4,61 ммоль/л, креатинін — 66 ммоль/л, глюкоза — 10,5 ммоль/л, білок — 55 г/л, АСТ — 48,3 Од/л, АЛТ — 48,3 Од/л, СРБ — 24 мг/л. 23.04: стан середньої тяжкості, загальна слабкість, задишка, кашель зі слизовим мокротинням. Температура тіла в нормі, ЧД — 25/хв, SpO_2 — 97 %. Киснева підтримка через маску без резервуара 10 л/хв. Прокальцитонін — 0,17 нг/мл, СРБ — 93 мг/л, глюкоза — 11,47 ммоль/л. Показники загального аналізу крові в нормі. За даними комп'ютерної томографії: полісегментарна пневмонія з деструкцією в 6-му сегменті праворуч. Відсоток ураження легень праворуч 90–100 %, зліва — 80–85 %. Двобічний плеврит. Отримує гепацеф комбі — 1 г × 2 р., амікацин — 1 г. 28.04: стан хворого середньої тяжкості, загальна слабкість, задишка, сухий кашель, температура в нормі. Киснева підтримка через маску зволоженим киснем із резервуаром 10 л/хв. SpO_2 — 98 %, ЧД — 24/хв. Сечовина — 7,53 ммоль/л, креатинін — 63,6 ммоль/л, глюкоза — 14,14 ммоль/л, АСТ — 12 Од/л, АЛТ — 22,7 Од/л, СРБ — 40,83 мг/л. Хворий отримує медрол по 24 мг/добу. 30.04: турбують задишка, сухий кашель, загальна слабкість. Температура тіла в нормі. Прослуховується жорстке дихання, вологі хрипи. Киснева підтримка через маску зволоженим киснем із резервуаром 10 л/хв. SpO_2 — 97% (без підтримки — 72 %), ЧД — 24/хв. УЗД органів черевної порожнини — плеврит праворуч. Отримує інсулін тривалої дії — 46 Од вранці, 30 Од ввечері, метформін — 2500 мг/добу. З урахуванням високих рівнів прозапальних біомаркерів (СРБ, ІЛ-6), дихальної недостатності, значного ураження легень призначається пульс-терапія солумедролом 250 мг 1 р. на добу протягом трьох діб із подальшим призначенням у дозу-

ванні 32 мг на добу, есбрієт — 267 мг по 2 табл. 3 р. на добу. 5.05: стан середньої тяжкості, знизилась потреба в респіраторній підтримці, зберігається сухий кашель. Температура — 36,7 °С. Дихання жорстке. SpO_2 — 98 %, ЧД — 18/хв на фоні кисневої підтримки через маску зі зволоженим киснем 4 л/хв. Без кисневої підтримки сатурація на рівні 87–89 %. Лейк. — 22,9 × 10^9/л, тромб. — 141 × 10^9/л, мієл. — 3 %, ю. — 2 %, п/я — 19 %, с/я — 60 %, креатинін — 71 ммоль/л, АСТ — 9,1 Од/л, АЛТ — 14,5 Од/л, СРБ — 17,19 мг/л, ЛДГ — 180,3 Од/л, креатинфосфокіназа (КФК) — 180 Од/л, ПТІ — 74 %, МНО — 1,44 Од. 11.05: турбують задишка, нечастий сухий кашель. Температура тіла в нормі. Дихання жорстке. SpO_2 — 100 %, ЧД — 20/хв. Лейк. — 10,9 × 10^9/л, тромб. — 141 × 10^9/л, мієл. — 3 %, п/я — 15 %, с/я — 60 %, АСТ — 11,7 Од/л, АЛТ — 17,6 Од/л, СРБ — 2,83 мг/л, ЛДГ — 200 Од/л. Проводиться корекція рівня глюкози за допомогою інсуліну. Із 18.05 стан розцінюється як задовільний, SpO_2 — 98 %, ЧД — 18/хв при розмові сидячи, без кисневої підтримки. Хворий виписаний у задовільному стані. При контрольному КТ-обстеженні органів грудної клітки через місяць відмічаються незначні залишкові зміни.

Висновки. При лікуванні тяжких форм COVID-19 при деяких випадках високу ефективність може дати застосування пульс-терапії. Необхідне відпрацювання показань для її застосування, серед яких необхідно враховувати і швидке прогресування хвороби зі значним ураженням легень, а також необхідність тривалої кисневої підтримки.

Трихліб В.І.[1], Золіна С.В.[2], Рихальська К.С.[2], Багінська О.В.[3], Мороз А.В.[3], Клименко Л.І.[3]

[1] Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

[2] Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

[3] Центральна поліклініка МВС України, м. Київ, Україна

Проривні інфекції COVID-19 після щеплення (стендова доповідь)

Актуальність. Нова коронавірусна інфекція залишається актуальною вже третій рік у країнах світу, що обумовлено рівнем захворюваності, розвитком різноманітних тяжких ускладнень. Проводяться різні профілактичні заходи, серед яких щепленню приділяється дуже важлива роль. Але, незважаючи на проведення щеплень, все одно реєструються випадки захворювань на коронавірусну інфекцію. Тому введено поняття «проривні інфекції», що передбачає інфекції, які виникають через ≥ 14 днів після завершення первинної серії вакцинації, згідно зі стандартним визначенням. Випробування AstraZeneca, Moderna, Pfizer продемонстрували значну ефективність вакцин після першої дози, незважаючи на низькі рівні антитіл нейтралізації, при цьому багато суб'єктів були з рівнями за нижньою межею (Kristen A. et al., 2021). Дослідження показали кращу реакцію серед молодого населення (середній вік — 27,6 року) на різні вакцини — від 95 до 100 % порівняно з 60–70 % серед літніх осіб (Subhadeep Ghosh et al., 2021). Дослідження показало значну асоціацію між повноцінною вакцинацією та зниженням смертності серед госпіталізованих пацієнтів. Covishield® зменшує кількість інфекцій на 80–94 %. У цьому дослідженні зазначено, що повністю вакциновані особи мали на 70 % менші шанси смертності, ніж невакциновані особи серед госпіталізованих тяжких хворих. Пацієнти, які вижили, були значно молодшими та мали менше супутніх захворювань, та їх схема вакцинації була виконана повністю. Попередні дослідження показали, що у вакцинованих рідше спостерігається безсимптомна або симптоматична хвороба, менше госпіталізацій через тяжке захворювання (Muthukrishnan J. et al., 2021).

Мета: встановити особливості коронавірусної інфекції в щеплених.

Матеріали та методи. Було використано дані 22 амбулаторних карт хворих, які лікувались амбулаторно, та 38 медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів, які лікувались у клініці інфекційних хвороб Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» («ГВКГ») у вересні 2021 р.

Результати та обговорення. Серед хворих, які проходили обстеження та лікування в центральній поліклініці МВС, 21 (95,5 %) хворий перед захворюванням був щеплений вакциною CoronaVac, 1 (4,5 %) — Comirnaty Pfizer. Середній вік хворих, які були вакциновані, становив 45 років (Q_{25} = 42, Q_{75} = 50), min = 22 роки, max = 74 роки. Із них: у віці 20–30 років — 2 хворі, 31–40 років — 3, 41–50 років — 12, 51–60 років — 2, старше 60 років — 3 хворі. Чоловіків було 12 (54,5 %), жінок — 10 (45,5 %). Середній вік у чоловіків становив 47,5 року (Q_{25} = 43,5, Q_{75} = 60,5), min = 30 років, max = 74 роки, а у жінок — 43,5 року (Q_{25} = 35, Q_{75} = 49), min = 22 роки, max = 49 років. 11 (50 %) осіб були вакциновані в березні — травні, 9 (40,9 %) осіб — у червні — серпні, 2 (9,1 %) — у вересні 2021 року. Усі хворі перед щепленням не хворіли. У 10 (45,5 %) хворих був середньотяжкий перебіг, у 12 (54,5 %) — легкий перебіг. Із досліджуваної групи 7 (31,8 %) осіб були вакциновані одноразово. Середній термін захворювання після вакцинації в пацієнтів, які були вакциновані одноразово, становив 4 міс. (Q_{25} = 0,5, Q_{75} = 5), min = 0,5 міс., max = 6 міс.; які були вакциновані двічі — 4 міс. (Q_{25} = 3,5, Q_{75} = 5,5), min = 0,5 міс., max = 6 міс. Захворіли після щеплення в середньому через 4 міс. (Q_{25} = 3, Q_{75} = 5), min = 0,5 міс., max = 6 міс. Середній термін захворювання після щеплення в осіб віком 20–30 років становив 1,75 міс. (Q_{25} = 0,5, Q_{75} = 3), min = 0,5 міс., max = 3 міс.; 31–40 років — 4 міс. (Q_{25} = 4, Q_{75} = 6), min = 4 міс., max = 6 міс.; 41–50 років — 5 міс. (Q_{25} = 2,5, Q_{75} = 5,25), min = 0,5 міс., max = 6 міс.; 51–60 років — 3,75 міс. (Q_{25} = 3,5, Q_{75} = 4), min = 3,5 міс., max = 4 міс.; старше 60 років — 4 міс. (Q_{25} = 0,5, Q_{75} = 6), min = 0,5 міс., max = 6 міс. Середній термін

захворювання в чоловіків становив 4 міс. (Q_{25} = 2,25, Q_{75} = 5), min = 0,5 міс., max = 6 міс.; у жінок — 4,5 міс. (Q_{25} = 3, Q_{75} = 5,5), min = 0,5 міс., max = 6 міс. Хворі при зверненні до лікаря скаржились: на незначну або помірну загальну слабкість — 10 (45,5 %), виражену загальну слабкість — 3 (13,6 %), нежить — 11 (50 %), закладеність носа — 3 (18,2 %), відсутність нюху, смаку — 5 (22,7 %), підвищення температури до субфебрильних цифр — 7 (31,8 %), підвищення температури до фебрильних цифр — 1 (4,5 %), озноб — 6 (27,3 %), біль та першіння в горлі — 5 (22,7 %), підвищену втомлюваність — 4 (18,2 %), підвищену пітливість — 4 (18,2 %), гарячку — 4 (18,2 %), порушення сну — 3 (13,6 %), біль у великих суглобах — 3 (13,6 %), ломоту в тілі — 3 (13,6 %), серцебиття — 3 (13,6 %), захриплість голосу — 3 (13,6 %), покашлювання — 6 (27,3 %), кашель із мокротинням — 3 (13,6 %), біль у грудній клітці — 2 (9,1 %), головний біль — 2 (9,1 %), ускладнене дихання — 1 (4,5 %), чхання — 2 (9,1 %), похитування — 2 (9,1 %), печіння в грудях — 1 (4,5 %), запаморочення — 1 (4,5 %), захриплість голосу — 1 (4,5 %), сухість у роті — 1 (4,5 %), зниження апетиту — 2 (9,1 %). Під час огляду сатурація реєструвалась на рівні 97–99 %. При обстеженні 6 хворих за допомогою загального аналізу крові в перші три дні після захворювання патології не виявлено. Хворим були призначені амоксиклав та зиннат (по 1 хворому), кардіомагніл 0,75 мг (4 хворі), ксарелто по 10 мг (5 хворих), аспірин кардіо по 100 мг (2 хворі). За даними рентгенографії, КТ органів грудної клітки, у 2 пацієнтів виявлена полісегментарна пневмонія з відсотком ураження до 5 %. Усі хворі проходили амбулаторне лікування, виписані з одужанням. Серед хворих, які проходили обстеження та лікування в клініці інфекційних хвороб Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» у вересні та були вакциновані проти коронавірусної інфекції в серпні, було госпіталізовано 38 хворих. Середній вік хворих — 20 років (Q_{25} = 20, Q_{75} = 21), min = 19 років, max = 28 років. Усі хворі були чоловічої статі. У переважної більшості був легкій перебіг — у 92,1 %, середньотяжкий — у 7,9 %. Хворі надходили на лікування в середньому на 2-гу добу після захворювання (Q_{25} = 1, Q_{75} = 3), min = 1-ша доба, max = 4-та доба. Більшість хворих при надходженні скаржились на загальну слабкість (71,1 %), ломоту в тілі (15,8 %), сухий кашель або покашлювання (73,7 %), нежить (73,7 %), підвищення температури до субфебрильних цифр (55,3 %), фебрильних (10,5 %), а також були скарги на озноб (31,6 %), втрату нюху (у 47,4 % — на 3-тю — 4-ту добу після госпіталізації), біль у горлі (39,5 %), головний біль (28,9 %), дискомфорт за грудиною (5,3 %). Середній рівень лейкоцитів при обстеженні в перші 3 дні після госпіталізації становив 5,5 × 10^9/л (Q_{25} = 4,8, Q_{75} = 6,2), min = 3,1 × 10^9/л, max = 8,6 × 10^9/л; лімфоцитів — 33,25 % (Q_{25} = 26, Q_{75} = 41,4), min = 9 %, max = 51 %; тромбоцитів — 196,5 × 10^9/л (Q_{25} = 171, Q_{75} = 234), min = 149 × 10^9/л, max = 281 × 10^9/л; гранулоцитів — 57,7 % (Q_{25} = 52,5, Q_{75} = 64,7), min = 45,5 %, max = 76,2 %; паличкоядерних нейтрофілів — 57,7 % (Q_{25} = 52,5, Q_{75} = 64,7), min = 45,5 %, max = 76,2 %; паличкоядерних нейтрофілів — 6 % (Q_{25} = 3, Q_{75} = 9), min = 2 %, max = 20 %. Середній рівень сечовини становив 3,83 (Q_{25} = 3,53, Q_{75} = 4,14), min = 0, max = 7,06; креатиніну — 84,8 (Q_{25} = 74,5, Q_{75} = 90), min = 67,2, max = 144,2; глюкози — 4,765 (Q_{25} = 4,47, Q_{75} = 5,58), min = 4,32, max = 6,2; ЛДГ — 165,7 (Q_{25} = 146, Q_{75} = 197,2), min = 117,1, max = 244; АлАТ — 15,65 (Q_{25} = 14,4, Q_{75} = 19,2), min = 9,8, max = 40,3; АсАТ — 20,75 (Q_{25} = 16,8, Q_{75} = 24), min = 11,9, max = 41,9; КФК — 111,35 (Q_{25} = 85, Q_{75} = 162), min = 45,1, max = 120,6; КФК-МВ — 20,15 (Q_{25} = 13,4, Q_{75} = 28,7), min = 9,7, max = 34,2; ПТІ — 82,5 % (Q_{25} = 77,5, Q_{75} = 84), min = 70 %, max = 101 %; МНО — 1,3 (Q_{25} = 1,3, Q_{75} = 1,3), min = 0,99, max = 1,6. За допомогою рентгенографії додаткових пазух носа у 21,1 % виявлений синусит, у 2 (5,3 %) — посилення легеневого малюнка або наявність інфільтрації.

Висновки. У більшості вакцинованих спостерігався легкий перебіг проривних інфекцій. У той же час у старших за віком осіб частіше спостерігалися середньотяжкий перебіг, розвиток пневмонічної інфільтрації. При госпіталізації в більшості хворих не відмічалися відхилення у загальному аналізі крові, біохімічних аналізах, відсутність аускультативних змін у легенях. Незважаючи на проведення щеплень, слід дотримуватись та проводити весь комплекс профілактичних заходів із метою запобігання особистому захворюванню та поширенню інфекції у зв'язку з незначними клінічними проявами хвороби в щеплених.

Трихліб В.І.[1], Щур А.Б.[2], Марінюк Т.М.[2], Сивак В.Г.[2], Корсун А.В.[2], Лисенко Т.І.[1], Мартинчик О.С.[1], Єрошенко А.О.[1]

[1] Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

[2] Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця, Україна

Випадок тяжкого перебігу COVID-19, ускладненого пневмонією, плевритом, ТЕЛА дрібних гілок та міокардитом

Актуальність. Фактори ризику тяжкого перебігу поки що майже не з'ясовані. За даними Nanshan Chen et al. (2020), хворіє частіше більша кількість чоловіків старшого віку, ніж жінок. Літні пацієнти та пацієнти з хронічними захворюваннями піддаються більшому ризику тяжкого перебігу (приблизно в 50 % були хронічні захворювання — переважно серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання та діабет). Супутні захворювання і літній вік підвищують ризик тяжкого перебігу хвороби з несприятливим результатом. Без супутніх захворювань загальна летальність становить 0,9 %, в осіб із супутніми захворюваннями: серцево-судинними захворюваннями — 10,5 %; цукровим діабетом — 7 %; хронічними захворюваннями легень, гіпертонічною хворобою, раком — 6 %. За літературними даними, у нетяжких випадках спостерігались звичайні симптоми гострого респіраторного захво-

рювання та ускладнення практично не розвивались. При середньотяжкій та тяжкій формах COVID-19 зареєстровані такі ускладнення: пневмонія, ГРДС, отит, синусит, бронхіт, сепсис, септичний шок, ураження серця (міокардит та ін.), аритмія, дисфункція печінки, гостре ураження нирок із розвитком гострої ниркової недостатності, поліорганна недостатність, периферійна полінейропатія, вторинна інфекція, бактеріємія, грибкова суперінфекція.

Мета: довести до лікарів інформацію стосовно успішного лікування випадку з тяжким перебігом коронавірусної інфекції (COVID-19), ускладненої різними захворюваннями.

Матеріали та методи: медична карта стаціонарного хворого з тяжкою формою COVID-19.

Опис випадку. Хворий Ю.О.М., 1965 р.н., захворів 28.02–01.03.2021 р., коли підвищилась температура тіла до 37,5–39 °С, з'явились слабкість, кашель. 04.03.2021 р. зробив СКТ органів грудної клітки у зв'язку з появою задишки. Госпіталізований у Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону (м. Вінниця) 09.03.2021 р. у зв'язку з тривалою лихоманкою, зі скаргами на сухий, «гавкаючий» кашель, задишку, загальну слабкість, пітливість, ломоту в тілі. Під час госпіталізації стан розцінений як середньої тяжкості, свідомість ясна, аускультативно жорстке ослаблене дихання, температура — 37,5 °С, артеріальний тиск (АТ) — 120/80 мм рт.ст., Ps — 76/хв, SpO_2 — 88 (без кисню), SpO_2 — 98 (із киснем), ЧД — 20/хв. Діагноз: гостра респіраторна вірусна інфекція. Підозра на COVID-19. Двобічна полісегментарна пневмонія. Дихальна недостатність I ст. Гіпертонічна хвороба I ст. Ішемічна хвороба серця. Дифузний кардіосклероз. Серцева недостатність 0 ст. 10.03: стан хворого оцінюється як тяжкий. Скарги на виражену загальну слабкість, задишку при незначних фізичних навантаженнях та спокої, біль у грудях при кашлі. При огляді шкіра сірого кольору, акроціаноз. Периферичних набряків немає. У легенях жорстке дихання. Над нижніми долями малозвучні, крепітувальні хрипи, справа по середньоаксилярній лінії — ділянка ослабленого дихання. ЧД — 25/хв, АТ — 130/80, Ps — 80/хв, SpO_2 — 80 %, зі зволоженим киснем через лицьову маску з резервуаром 15 л/хв — 90 %. Із боку серця, органів черевної порожнини, печінки, селезінки відхилень від норми не виявлено. Доза дексаметазону — по 8 мг 1 р/д. D-димер — 215 нг/мл, призначений фленокс по 0,4 мл × 2 р/д, моксифлоксацин — 400 мг в/в крап. Хворий перебуває в прон-позиції. ІЛ-6 — 311,6 пг/мл, СРБ — 361 мг/л. До лікування додана актемра (тоцилізумаб) — по 400 мг 2 р/д. Оглянутий офтальмологом: крайовий блефарит обох очей. Вікові катаракти обох очей. Ангеосклероз сітківок обох очей. Хворий переводиться на неінвазивну вентиляцію легень апаратом Uvent через CPAP-маску в режимі CPAP/PS. Установчі параметри: FiO_2 — 85 %, PS — 5 см H_2O, позитивний тиск у кінці видиху (ПТКВ) — 5 см H_2O. ЧД — 33/хв, SpO_2 — 94–95 %. Гемодинаміка стабільна. АТ — 130/85 мм рт.ст., Ps — 72/хв. 11.03: температура — 36,4 °С. Стан тяжкий, скарги попередні, ЧД — 18/хв, продовжується неінвазивна вентиляція легень апаратом Uvent через CPAP-маску в режимі CPAP/PS із подачею кисню 10 л/хв. АТ — 130/90 мм рт.ст., Ps — 74/хв, SpO_2 — 92–93 %. УЗД від 11.03.21: ознаки виражених інфільтративних змін з обох сторін. Приблизний обсяг ураження — близько 60–70 %. 12.03: температура — 36,9 °С. Стан тяжкий, стабільний, загальна слабкість, головний біль, задишка при незначному фізичному навантаженні, кашель. ЧД — 25–27/хв. Продовжується неінвазивна вентиляція легень апаратом Uvent через CPAP-маску в режимі CPAP/PS із подачею кисню 12–14 л/хв. АТ — 130/80, Ps — 70/хв, SpO_2 — 94–95 %. Дексаметазон — по 6 мг 2 р. на добу. 13.03: температура —36,9 °С. Стан тяжкий, скарги попередні, ЧД — 18/хв, продовжується неінвазивна вентиляція легень апаратом Uvent через CPAP-маску в режимі CPAP/PS із подачею кисню 12–15 л/хв. АТ — 130/80, Ps — 76/хв, SpO_2 — 90–94 %. 14.03: температура — 36,8 °С. Стан тяжкий, стабільний, відмічаються покращення, загальна слабкість, зниження задишки при незначному фізичному навантаженні, кашель, ЧД — 25–27/хв. Продовжується неінвазивна вентиляція легень апаратом Uvent через CPAP-маску в режимі CPAP/PS із подачею кисню 12–14 л/хв. АТ — 160/80 мм рт.ст., Ps — 57/хв, SpO_2 — 94–98 %. По 18.03 стан стабільно тяжкий, скарги без змін, дихання спонтанне, постійна інгаляція зволоженого кисню через лицьову маску з резервуаром в об'ємі 10–14 л/хв. ЧД — 22–24/хв, SpO_2 — 94–96 %. 20.03: температура — 36,6 °С. Стан стабільний, тяжкий, АТ — 100/60 мм рт.ст., постійна інгаляція зволоженого кисню через лицьову маску з резервуаром в об'ємі 10–11 л/хв. ЧД — 20–21/хв, SpO_2 — 92–94 %. Гемодинаміка стабільна. 22.03: негативна динаміка — зниження SpO_2 до 82–84 % на фоні потоку кисню 15 л/хв через лицьову маску з резервуаром, тахікардія, ЧД — 26/хв. Хворий переводиться на неінвазивну вентиляцію легень апаратом Uvent через CPAP-шолом у режимі CPAP/PS із подачею кисню з такими параметрами: FiO_2 — 88 %, PS — 6 см H_2O, ПТКВ — 5 см H_2O. ЧД — 26–27/хв, SpO_2 — 95–96 %. У хворого погіршення стану пов'язали з можливим розвитком тромботичних ускладнень (тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) мілких гілок). ГРДС. D-димер — 15 тис. нг FEU/мл (N до 500), фленокс — по 0,8 мл 2 р/добу, дексаметазон — 6 мг/добу, мілдронат. 24.03: стан тяжкий, стабільний, скарги на виражену загальну слабкість, задишку при мінімальних фізичних навантаженнях, швидке виснаження. Дихання самостійне, інгаляція зволоженого кисню через лицьову маску з резервуаром. ЧД — 24–25/хв, SpO_2 — 96–97 %. 26–28.03: температура — 36,7 °С. Стан стабільний. Дихання самостійне, інгаляція зволоженого кисню через лицьову маску з резервуаром. ЧД — 21–24/хв, SpO_2 — 96–99 %, зберігається висока залежність від кисню. Фленокс — по 0,8 мг 2 р/добу, дексаметазон — 2 мг. 30.03: стан хворого тяжкий, стабільний, у зв'язку з тахікардією, серцебиттям, зростанням задишки (із 29.03), що посилюється при мінімальному фізичному навантаженні, запідозрена можливість розвитку міокардиту. У легенях дифузно ослаблене дихання, крепітувальні хрипи в нижніх відділах обох легень. ЧД — 21–

24/хв, SpO_2 — 93 % на фоні потоку кисню 10 л/хв. Електрокардіограма від 30.03: Р-пульмонале, ознаки перевантаження правих відділів серця, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. Призначили метипред — 32 мг/д, ксарелто — 15 мг 2 р/д протягом 3 тижнів, потім 20 мг/д, 3 міс., метопролол — по 6,25 мг 4 р/д, корвітин — 0,5 г 2 р/д. 31.03: стан стабільний. 02.04: негативна динаміка — наростання тахікардії. Зберігається виражена загальна слабкість, задишка, швидке виснаження. Дихання самостійне, інгаляція зволоженого кисню через лицьову маску з резервуаром 15 л/хв. ЧД — 24–25/хв, SpO_2 — 92–95 %. У легенях — хрипи в нижніх відділах обох легень. Частота серцевих скорочень (ЧСС) — 120–125/хв, продовжується титрування бета-адреноблокаторів, доданий івабрадин 5 мг 3 р/д. Із 06.04 зростають тахікардія, тахіпное. Температура — 36,7 °С. Дихання самостійне, інгаляція зволоженого кисню через лицьову маску з резервуаром 14 л/хв. ЧД — 23–26/хв, SpO_2 — 94 %. АТ — 140/90 мм рт.ст., ЧСС — 112/хв. 07.04: дихання самостійне за допомогою маски Вентурі (HAFOE — високопоточне збагачення киснем) із такими показниками: PEEP — 5 см H_2O, Flow — 54 л/хв, FiO_2 — 64 %. ЧД — 22–25/хв, SpO_2 — 95–97 %. З урахуванням наростання лейкоцитозу, температури — 38,5 °С застосовували глюкокортикостероїди, імуносупресивні препарати, неінвазивні штучні вентиляції легень; гіподинамії — виключали розвиток нозокоміальної пневмонії. Прокальцитонін — по 0,454 нг/мл. Рентгенологічно: двобічна полісегментарна вірусна пневмонія. Призначали лінезолід — 300 мг, мепенем — 1 г 2 р/д. 09.04: стан тяжкий, стабільний. Відмічаються слабкість, задишка при фізнавантаженні, напади паніки та страху. Температура — 36,8 °С. Дихання самостійне, інгаляція зволоженого кисню через лицьову маску з резервуаром 15 л/хв. ЧД — 22–23/хв, SpO_2 — 96–98 %, зберігається висока залежність від кисню. Скорегована АТ-терапія, призначалися: метипред — 32 мг/д із поступовим зниженням до 6 міс., ксарелто — 15 мг 2 р/д, 11 діб, із наступним переходом до 20 мг/д, 3 міс.; метопролол — 25 мг 4 р/д із титруванням дози до максимально переносимої; кораксан — 5 мг 3 р/д, еплеренон — 25 мг 1 р/д; неотон — 1 г/д, депресан — 10 мг 1 р/д, 2–3 міс., гідазепам — 2 р/д та ін. У зв'язку з погіршенням стану переводиться до відділення реанімації та інтенсивної терапії. 11.04: позитивна динаміка, стан середньої тяжкості. Зберігається задишка, відмічаються напади паніки. Температура — 36,4 °С. ЧД — 20/хв. Періодично хворий підключається до дихання за допомогою маски з резервуаром Flow 5 л/хв, періодично дихає через маску CPAP із PEEP 2,5 см H_2O. SpO_2 — 97 %. АТ — 130/80 мм рт.ст., ЧСС — 90/хв. У наступні дні стан середньої тяжкості, температура — 36,4 °С, ЧД — 24/хв, інсуфляція кисню через маску з резервуаром, потік кисню — 5–7 л/хв. SpO_2 — 97 %. 21.04: соннат — 7,5 мг, 1/2 т., ксарелто — 20 мг, метипред — 16 мг 2 р/д, метопролол — 25 мг 4 р/д, кораксон — 5 мг 2 р/д, гідазепам — 20 мг 2 р/д. 28.04: стан середньої тяжкості, стабільний, зберігається задишка при незначному фізичному навантаженні. Дихання через носові канюлі за допомогою кисневого концентратора з потоком 5 л/хв. ЧСС — 96/хв, АТ — 135/70 мм рт.ст. R-грама: двобічна полісегментарна пневмонія. Лівобічний плеврит. СРБ — 192 мг/л. 29.04: з урахуванням даних стосовно грибкової інфекції — корекція лікування. Прокальцитонін — 0,306 нг/мл. 06.05: позитивна динаміка, інсуфляція кисню через носові катетери з потоком кисню 5–7 л/хв. SpO_2 — 97 %. Із 10.05 на самостійному диханні. ЧД — 22/хв. У легенях ослаблене дихання над нижніми долями, хрипів немає. ЧСС — 91/хв. Після огляду військово-лікарською комісією хворий виписаний у задовільному стані для продовження реабілітаційного лікування.

Висновки. Наведений випадок свідчить про можливості розвитку різноманітних ускладнень в одного хворого на фоні тяжкої форми COVID-19. Тому при веденні хворих слід враховувати терміни розвитку можливих ускладнень та своєчасно проводити діагностичні заходи та призначати ефективні методи лікування, які є загальноприйнятими, а також враховувати власний досвід.

Юрко К.В., Кучерявченко В.В., Лєсний В.В., Лєсна А.С.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Вміст вітамінів і цинку в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу

Недостатність вітамінів і мікроелементів залишається актуальною темою для науковців всього світу під час пандемії COVID-19. Доведений зв'язок між вмістом вітамінів D і C та клінічними проявами COVID-19. Епітеліальні клітини легенів експресують 1α-гідроксилази, які перетворюють 25-гідроксивітамін D_3 на 1,25-дигідроксивітамін D_3 (активна форма вітаміну D), що збільшує експресію генів кателіцидину (протимікробний пептид) і TOLL-подібного рецептора CD14 у трахеобронхіальних епітеліальних клітинах людини (стимулючи місцевий імунітет). Фармакологічні властивості аскорбінової кислоти у хворих з інфекційним процесом відомі: пригнічення ядерного фактора каппа B (NF-κB), інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлини альфа. Цинк активує імунну систему, запобігає ядерній транслокації NF-κB та пригнічує подальше запалення, а також опосередковано пригнічує IL-6 шляхом активації STAT3.

Мета. Вивчення вмісту вітамінів і цинку в сироватці крові хворих на COVID-19, його впливу на клінічний перебіг хвороби.

Матеріали та методи. Проаналізовані результати лікування 74 пацієнтів, які були госпіталізовані до КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» м. Харкова із січня по липень 2021 року. Середній вік пацієнтів становив 55,1 ± 3,2 року. За гендерним складом більшу кількість становили чоловіки — 41 (55,4 %). Критеріями відбору пацієнтів були: неотримання до початку лікування вітамінно-мінерального комплексу; прояви

дихальної недостатності I ступеня (частота дихальних рухів < 26 за хвилину у стані спокою, SaO_2 > 90); відсутність вагітності; вік від 18 років; відсутність цукрового діабету; письмова згода на участь у дослідженні. У всіх пацієнтів діагноз COVID-19 був підтверджений при дослідженні назофарингеальних мазків методом полімеразної ланцюгової реакції (виявлені в матеріалі специфічні фрагменти генетичного матеріалу вірусу). При виконанні на 4–10-ту добу від початку захворювання комп'ютерної томографії (32 (43,2 %) пацієнти), оглядової рентгенографії органів грудної клітки (42 (56,8 %) пацієнти) виявлені ознаки двобічного полісегментарного різної протяжності ущільнення легеневої тканини за типом матового скла з інтралобулярним потовщенням септ crazy-paving sign та без нього, ущільнення легеневої тканини за типом консолідації. Для визначення рівня вітамінів плазми крові проводили забір венозної крові натщесерце на момент госпіталізації хворого та для контрольного дослідження на 10-ту добу. Застосовували імунохемілюмінесцентний аналіз для визначення рівня вітаміну D (референтні значення 30–70 нг/мл); концентрацію аскорбінової кислоти вивчали за допомогою високоефективної рідкісної хроматографії з тандемним мас-детектируванням (референтні значення 3,7–24,0 мг/л); за допомогою колориметричного методу визначали рівень цинку (референтні значення 10,7–18,4 мкмоль/л). Результати дослідження оброблені за загальним правилом варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента.

Результати. На момент госпіталізації частіше зустрічалися такі скарги хворих: підвищення температури тіла більше 38 °C — 68 пацієнтів (91,8 %), аносмія — 60 (81,0 %), біль у горлі — 37 (50 %), сухий кашель — 72 (97,2 %), задуха — 74 (100 %), біль у грудній клітці — 39 (52,7 %), риніт — 30 (40,5 %), головний біль — 28 (37,8 %), нудота/блювання — 10 (13,5 %). Усі хворі були гемодинамічно стабільні, але АТ вище 180/100 мм рт.ст. спостерігався в 6 (8,1 %) пацієнтів, АТ вище 140/90 мм рт.ст. — у 50 (67,5%), АТ у межах 120/80 мм рт.ст. — у 24 (32,4 %). Респіраторні показники: аускультативно сухі хрипи — у 74 (100 %), крепітація — у 62 (83,7 %), частота дихальних рухів 23,5 ± 2,5 за 1 хв — у 70 (94,5 %), 30 пацієнтів (40,5 %) потребували додаткову дотацію кисню через лицьову маску. Початкові показники вітамінів, що досліджуються, у плазмі крові були такими: рівень вітаміну C 5–10 мг/мл — 34 (45,9 %) пацієнти, рівень вітаміну C менше 5 мг/мл — 40 (54,1 %), рівень вітаміну D 10–20 нг/мл — 51 (68,9 %), рівень вітаміну D менше 10 нг/мл — 23 (31,1 %), рівень цинку становив 11,5 ± 1,4 мкмоль/л. Клінічні прояви дихальної недостатності I ступеня прямо корелюють з явищами гіповітамінозу та зі зниженим рівнем цинку в плазмі крові.

Висновки. Перебіг коронавірусної інфекції супроводжується зниженням концентрації вітамінів C, D і мікроелемента цинку. Відмічається пряма корелятивна залежність між рівнем вітамінів у плазмі крові та клінічними проявами коронавірусної хвороби. ■