

4'2007

- Лайм-бореліоз
- Вірусні гепатити
- Лептоспіроз
- Ротавірусна інфекція
- Герпеси
- Бактерії і рак

Ювілейний випуск (50-те число)

4'2007

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор **М.А. Андрейчин**

*Н.А. Васильєва,
Ж.І. Возіанова,
О.П. Волосовець,
Д. Гарднер,
О.Л. Івахів,
Л.Я. Ковальчук,
В.Г. Коляденко,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
С.О. Крамарєв,
В.Ф. Марієвський,
І.О. Ситник (заступник головного редактора),
А.Ф. Фролов,
В.Г. Шлопов,
А.М. Щербінська,
О.О. Ярош.*

*І.В. Богадєльніков (Сімферополь),
Л.С. Бондарєв (Донецьк),
Н.О. Виноград (Львів),
Ю.Л. Волянський (Харків),
В. Гальота (Бидґощ, Польща),
В.В. Гебеш (Київ),
Л.Л. Громашевська (Київ),
А.Л. Гураль (Київ),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
Д.Ф. Кириченко (Вінниця),
С.І. Климнюк (Тернопіль),
В.М. Козько (Харків),
А.І. Комарова (Тернопіль),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В. Маґдзік (Варшава, Польща),
В.П. Малий (Харків),
В.І. Матяш (Київ),
А.М. Михайлова (Одеса),
А.І. Мостюк (Львів),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
Є.В. Нікітін (Одеса),
Г.К. Палій (Вінниця),
В.І. Покровський (Москва, Росія),
Ж.О. Ребенок (Мінськ, Білорусь),
А.О. Руденко (Київ),
А.М. Сокол (Чернівці),
М.С. Сурєменко (Дніпропетровськ),
М.Б. Тітов (Львів),
В.М. Фролов (Луганськ),
Л.А. Ходак (Харків),
В.П. Широбоков (Київ).*

Науково-практичний медичний журнал

Виходить з 1995 року
щоквартально

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 1059,
видане державним комітетом України у спра-
вах видавництв, поліграфії та книгорозповсю-
дження 11.11.1994 р.

Відповідно до постанови президії ВАК України
від 9.06.99 р. № 1-05/7 журнал «Інфекційні хво-
роби» повторно внесений до переліку фахо-
вих видань, в яких можуть публікуватися ре-
зультати дисертаційних робіт на здобуття нау-
кових ступенів кандидата і доктора наук у
галузі медицини та біології

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Журнал
«Інфекційні хвороби».
Медуніверситет.
Майдан Волі, 1
46001, м. Тернопіль,
УКРАЇНА

Тел.: (0352) 52-47-25.
E-mail: infecdis@ukr.net

Розповсюдження журналу
за передплатою.

Одержувач платежу Тернопільський
державний медичний університет;
код 02010830;
р/р 35224001000151 в
УДК в Тернопільській області;
МФО 838012.

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк
Друк видавництво «УКРМЕДКНИГА»
Майдан Волі, 1
46001, м. Тернопіль,
УКРАЇНА

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільського
державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 6 від 11.12.2007 р.).

Підписано до друку 18.12.2007 р.

За зміст рекламних матеріалів
відповідальність несе рекламодавець.
При передруці або відтворенні повністю
чи частково матеріалів журналу
«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»
посилання на журнал обов’язкове.

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Зінчук О.М. (Львів)
Лайм-бореліоз. Клініко-епідеміологічні аспекти

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сергеєва Т.А. (Київ)
Серопревалентність гепатитів В і С у групах підвищеного ризику інфікування

Біла-Попович Г.С., Суременко М.С., Рокутов С.В., Дубовик В.С. (Дніпропетровськ)
Використання бупренорфіну у наркозалежних хворих на вірусні гепатити

Шукуров Б.В. (Ташкент, Узбекистан)
Значення індукції CD-95 залежного апоптозу лімфоцитів у патогенезі парентеральних гепатитів у дітей

Яворський І.Г., Зубач О.О., Сельвестр С.П., Зінчук О.М. (Львів)
Геморагічний синдром при лептоспірозі

Живиця Д.Г. (Запоріжжя)
Динаміка імунологічних показників у хворих на ВІЛ-інфекцію на фоні високоактивної антиретровірусної терапії

Грижак І.Г., Остяк Р.С., Пришляк О.Я., Грижак Л.Р., Дикий О.Б., Пюрик М.В. (Івано-Франківськ)
Чинники ризику розповсюдження ВІЛ в умовах надання медичної допомоги хворому

Кузнєцов С.В., Кірсанова Т.О. (Харків)
Імунна відповідь дітей, хворих на ротавірусну моно- та мікст-інфекцію

Усачова О.В. (Запоріжжя)
Порівняльна характеристика специфічного серологічного профілю щодо цитомегаловірусу і вірусів герпесу I, II типів у вагітних і дітей раннього віку

Рибалко С.Л., Анісімова Ю.М., Боровський В.Р., Жаркова Л.Д., Дядюн С.Т. (Київ)
Вплив соєвих продуктів на перебіг експериментальної грипоподібної інфекції

Крюгер О.О., Богадельніков І.В., Дябіна Т.А., Плештіс С.А., Горішняк Л.Х., Бобришева О.В. (Сімферополь)
Використання препарату антиоксидантної дії мексидолу як коректора дисбалансу окисної та антиокисної систем у дітей, хворих на менінгіти та енцефаліти

CONTENTS

EDITORIAL

Zinchuk O.M. (Lviv)
Lyme-Borreliosis. Clinical and Epidemiological Features

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Serheyeva T.A. (Kyiv)
Hepatitis B and C Seroprevalence in High Risk Groups of Infectioning

Bila-Popovych H.S., Suremenko M.S., Rokutov S.V., Dubovyk V.S. (Dnipropetrovsk)
Application of Buprenorphine at the Patients with Narcotic Dependence and Viral Hepatitis

Shukurov B.V. (Tashkent, Uzbekistan)
Significance of Induction of CD-95 Mediated Lymphocyte Apoptosis in Pathogenesis of Parenteral Hepatitis in Children

Yavorsky I.H., Zubach O.O., Selvestr S.P., Zinchuk O.M. (Lviv)
Hemorrhagic Syndrome at Leptospirosis

Zhyvytsia D.H. (Zaporizhzhia)
Dynamics of Immunological Parameters in HIV-Infected Patients Against Background of Highly Active Antiretroviral Therapy

Hryzhak I.H., Ostiak R.S., Pryshliak O.Ya., Hryzhak L.R., Dyky O.B., Piuryk M.V. (Ivano-Frankivsk)
Risk Factors of HIV Spread Under Conditions of Medical AIDS to the Patient

Kuznetsov S.V., Kirsanova T.O. (Kharkiv)
Immune Response of Children with Rotaviral Mono- and Mixed-Infection

Usachova O.V. (Zaporizhzhia)
Comparative Characteristics of Specific Serologic Profile to Cytomegalovirus and Types I, II of Herpes Viruses at Pregnant Women and Children of Early Age

Rybalko S.L., Anisimova Yu.M., Borovsky V.R., Zharkova L.D., Diadiun S.T. (Kyiv)
Influence of Soy Products on Experimental Influenza Infection Course

Kryuger O.O., Bogadelnikov I.V., Diabina T.A., Pleshtis S.A., Horishniak L.Kh., Bobrysheva O.V. (Simferopol)
Use of Preparation with Antioxidant Action Mexidolum as a Corrector of Disbalance of Oxidizing and Antioxidizing Systems at Children with Meningitis and Encephalitis

ЗМІСТ

Бобровицька А.І., Голубова Т.Ф., Юрінок Н.В. (Донецьк)
Епідеміологія та особливості загального
реактивного потенціалу дітей з часто ре-
цидивуючими захворюваннями – групи ри-
зику на туберкульозну інфекцію

49

Волянський А.Ю., Никитченко Ю.В., Симиренко Л.Л.,
Іщенко Т.І., Кучма І.Ю.
Стан прооксидантно-антиоксидантного
балансу у щурів різного віку за умов імуні-
зації АДП-анатоксином

53

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Салманов А.Г. (Київ)
Удосконалення системи епідеміологічного
нагляду за інфекціями в ділянці хірургіч-
ного втручання в Україні

58

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Алібек К., Гречаний Л.А., Клименко Т.П., Олішевсь-
кий С.В., Севко А.Л. (Бориспіль, Київська обл.)
Бактерії можуть спричиняти рак: очевидно
чи неймовірно?

62

Богадельніков І.В. (Сімферополь)
Людина і мікроорганізми – за ким май-
бутнє?

78

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Андрейчин М.А., Локай Б.А., Герасименко О.А.
(Тернопіль)
Клініко-синдромальна диференційна діаг-
ностика ботулізму та отруєнь токсичними
грибами

82

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

До ювілею Наталії Павлівни Скородумової

До ювілею доктора медичних наук, профе-
сора, заслуженого лікаря України К.Л. Сер-
вецького

85

Івахів О.Л. (Тернопіль)
Конференція інфекціоністів у Миколаєві

87

Телегін Д.Є. (Львів)
Гепатологія сьогодні: погляд з-за океану

91

Кляритська І.Л., Цапак Т.А. (Сімферополь)
Огляд міжнародної конференції «Дні гепа-
тології в Криму»

93

CONTENTS

Bobrovytska A.I., Holubova T.F., Yurinok N.V. (Donetsk)
Epidemiology and Features of General
Reactive Potential of Children with Frequent
Relapsing Diseases – Risk Group to
Tuberculosis Infection

Voliansky A.Yu., Nykytchenko Yu.V., Symyrenko L.L.,
Ishchenko T.I., Kuchma I.Yu.
The State of Prooxidant-Antioxidant Balance
in Different Age Rats in Conditions of ADT-
Anatoxin Immunization

REVIEWS AND LECTURES

Salmanov A.H. (Kyiv)
Improvement of System of Epidemiologic
Supervision of Infections in the Branch of
Surgical Intervention in Ukraine

DISCUSSIONS AND REFLECTIONS

Alibek K., Hrechany L.A., Klymenko T.P., Olishovsky S.V.,
Sevko A.L. (Boryspil, Kyiv region)
Bacteria Can Cause Cancer: Evidently or
Incredibly?

62

Bogadelnikov I.V. (Simferopol)
People and Microorganisms – After Whom is
the Future?

78

BRIEF REPORTS

Andreychyn M.A., Lokay B.A., Herasymenko O.A.
(Ternopil)
Clinical-Syndromic Differential Diagnostics of
Botulism and Poisoning by Toxic Mushrooms

82

JUBILEES AND EVENTS

To the Jubilee of Nataliya Pavlivna Skorodumova

To the Jubilee of Doctor of Medical Sciences,
Professor, Honoured Physician of Ukraine
K.L. Servetsky

85

Ivakhiv O.L. (Ternopil)
Conference of Infectionists in Mykolaiv

87

Telehin D.Ye. (Lviv)
Hepatology Today: View from Behind the Ocean

91

Klyarytska I.L., Tsapyak T.A. (Simferopol)
Review of International Conference «Days of
Hepatology in Crimea»

93

© Зінчук О.М., 2007
УДК 616.995.42-02-036.22-07-08

О.М. Зінчук

ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ.КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІАСПЕКТИ

Національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів



Лайм-бореліоз (ЛБ) – ендемічний спірохетоз з трансмісивним механізмом передачі, який часто має хронічний, рецидивний перебіг з поліорганными ураженнями. ЛБ повсюдно поширений в середній смузі північної півкулі, реєструється у теплу пору року відповідно до біології переносника і характеризується у більшості випадків наявністю мігруючої еритеми (МЕ) на місці присмокування кліща, а також схильністю до хронізації з ураженнями центральної і периферичної нервової системи, опорно-рухового апарату, серця, очей. В Україні, з її великими лісовими масивами, сформовані стійкі ендемічні ландшафтні зони зі значною концентрацією переносників хвороби – іксодових кліщів, а у прилеглих до них населених пунктах почастишали випадки захворювання.

Ключові слова: хвороба Лайма, бореліоз, борелії, кліщі, нейропатія, артрит, гепатит, увеїт.

В останнє десятиріччя захворюваність на ЛБ невинно зростає в Україні, а тому ця ендемічна зоонозна хвороба стала предметом неухильної уваги дослідників. Відповідно до офіційних даних, захворюваність на ЛБ в Україні сягає 0,5-1,0 на 100 тис. населення, що значно менше, ніж у сусідніх країнах. Так, захворюваність на ЛБ у Російській Федерації становить 4,0-5,0, в Польщі – 2,5-3,0, а в деяких східних регіонах країни, які межують з Україною, – 10,0-20,0 на 100 тис. населення.

Незважаючи на поступ щодо діагностики і раннього виявлення ЛБ, який відбувся в Україні в останні роки, зареєстрований рівень захворюваності далеко не відповідає реальній картині, що пояснюється необізнаністю багатьох лікарів первинної ланки охорони здоров'я із симптоматикою різних форм ЛБ, неналагодженням специфічної діагностики в багатьох обласних центрах. Неповна реєстрація випадків ЛБ зумовлена ще й тим, що багато інфекціоністів та епідеміологів перебувають у полоні хибних уявлень про обов'язкову необхідність підтвердження діагнозу ЛБ методами специфічної лабораторної діагностики навіть у випадку типових гострих форм з наявністю МЕ, яка є патогномонічною ознакою. Відповідно із загальноприйнятими критеріями, такі форми хвороби можуть бути діагностовані на основі типових клінічних симптомів без специфічного лабораторного підтвердження діагнозу, а за наявності незаперечних даних епідеміологічного анамнезу й поготів [1].

У більшості гострих випадків ЛБ, які супроводжуються мігруючою еритемою на місці присмокування кліща, клінічна діагностика не становить труднощів. Проте відомо, що у 20-40 % пацієнтів ЛБ перебігає у безеритемній формі [2], що значно ускладнює діагностику хвороби. При цьому можуть спостерігатися ураження нервової системи, суглобів, серця, очей. Є підстави думати, що значна кількість безеритемних форм ЛБ не діагностується, вони перебігають під маскою багатьох неврологічних, ревматологічних і кардіологічних синдромів, хворі не отримують вчасного належного протимікробного лікування. Результати проведених досліджень свідчать про високий відсоток серопозитивних осіб серед пацієнтів неврологічних стаціонарів. Так, серед жителів м. Львова, які з різними діагнозами ушпиталювалися в неврологічне відділення, протибореліозні антитіла класу IgG виявлені у 10 пацієнтів із 61 обстеженого, що становить 16,4 %, в той час як серед донорів крові (n=60) було лише 3 серопозитивних (5 %, P<0,05).

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Труднощі своєчасного виявлення ЛБ зумовлені також можливістю розвитку після зараження іннапарантного перебігу хвороби без помітних клінічних ознак як у ранній період, так і в період дисемінації збудника [3]. У віддалені терміни у частини інфікованих відбувається активація інфекційного процесу з маніфестацією клінічних проявів, розвитком серйозних органних уражень, які визначають симптоматику хронічної стадії хвороби через місяці й навіть роки після присмоктування кліща. Зрозуміло, що через тривалий час після зараження інколи буває важко пов'язати ураження тих чи інших органів з присмоктуванням кліщів у минулому і запідозрити ЛБ. Тим більше, що такі пацієнти у більшості випадків перебувають поза увагою інфекціоністів, часто лікуються в інших спеціалістів терапевтичного профілю.

За період 2003-2007 рр. ми спостерігали 251 хворого на ЛБ. Присмоктування кліщів підтвердили 207 пацієнтів (82,5 %). Більшість випадків хвороби була місцевого походження – 223 (88,8 %). 28 пацієнтів (11,2 %) заразилися в інших областях або перебуваючи за межами України. Більшість зареєстрованих хворих були жителями міст – 205 осіб (81,7 %). З них 137 пацієнтів – жителі м. Львова. Кількість міських жителів, які заразилися за межами міст, – 172 (83,9 %). Привертає увагу значне переважання у структурі захворюваності міських жителів, що, на наш погляд, не можна пояснити лише більшою доступністю медичної допомоги за умов міста. Потребує поглибленого дослідження рівень колективного імунітету до ЛБ різних груп населення, зокрема міських жителів.

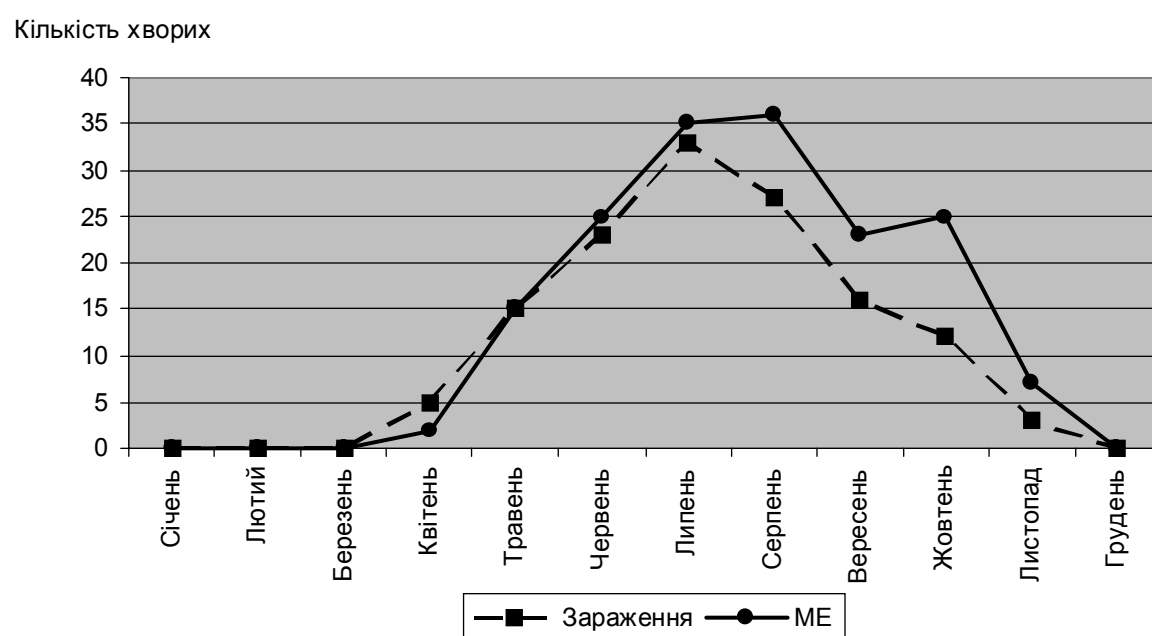
Найчастіше зараження пацієнтів відбувалося при відвідуванні лісу, збиранні грибів, ягід, заготівлі лікарських трав (168 осіб – 66,9 %), рідше на дачах, присадибних ділянках і городах (55 – 21,9 %), у міських парках – 24 (9,6 %). Виявлена деяка строкатість географії ензоотичних територій, а також помітно менша кількість заражень у південно-західній частині області і в Карпатах. У різних районах області кількість ензоотичних територій коливалася від 0 до 59. Інфікування відбувалися в період з квітня по листопад, переважно з червня по серпень (61,9 % всіх заражень), що узгоджується з біологією переносника хвороби (мал. 1). Показники захворюваності на ЛБ і географія ензоотичних територій нами проаналізовані з врахуванням загальновизнаної ландшафтно-географічної характеристики регіонів області. Ми виходили з того, що територію Львівщини за

ландшафтними характеристиками можна вважати інтегративною моделлю для ширших нозогеографічних узагальнень, оскільки тут представлена більшість ландшафтно-географічних зон України. Проведені сероепідеміологічні дослідження показали, що із 107 здорових осіб області антитіла класу IgG до *B. burgdorferi* виявлено у 15 (14,0 %), в той час як серед жителів м. Львова таких осіб тільки 5 %. Результати дослідження рівня протибореліозних антитіл у працівників підвищеного ризику зараження свідчать про досить високу частоту інфікування – в окремих лісових господарствах до 30-50 %.

Дослідження, проведені в 90-х роках, свідчать, що борелії, виявлені в різних нозоареалах, відрізняються нуклеотидними послідовностями ДНК, а спричинені ними хвороби мають свої клінічні особливості [4-6]. Так, клінічною особливістю ЛБ у Північній Америці є часте ураження суглобів, тоді як на Євразійському континенті, в тому числі й в Україні, – ураження шкіри і нервової системи, причому характер уражень великою мірою залежить від географічного розташування ландшафтних зон і ензоотичних територій. Тому виявлення регіональних клінічних особливостей ЛБ є актуальним завданням.

При первинному огляді пацієнтів з'ясовували характер провідного синдрому, ступінь тяжкості, а також стадію ЛБ. Стадія ранньої локалізованої інфекції характеризувалася наявністю МЕ за відсутності ознак дисемінації. Оцінювали розміри, локалізацію і характер МЕ, наявність регіонарного лімфаденіту. Стадія дисемінації підтверджувалася ураженням інших органів і систем, що свідчило про генералізацію інфекційного процесу – виявляли вторинну еритему, полірадикулонейропатію та інші ураження нервової системи, гепатит, артрити раннього періоду, увеїти. Для специфічного підтвердження діагнозу проводили визначення IgM і/або IgG в ІФА. Використовували тест-системи «Борреліоз-ИФА» науково-виробничої фірми «Omnix» (СПб, Росія), «Lyme-Best» ЗАО «Vector-Best» (Новосибірськ, Росія) та «Lyme IgG ELISA» фірми «Diagnostic Automation Inc» (США).

Найвагомішою клінічною ознакою, на якій базувалася діагностика ЛБ, була МЕ, яка нами виявлена у 192 хворих із 215 (89,3 %). Тривалість інкубаційного періоду (від присмоктування кліща до появи еритеми) склала в середньому $(19,27 \pm 2,51)$ дня. Середні розміри еритеми при ушпиталенні були $(18,60 \pm 1,52)$ см (найменший



Мал. 1. Сезонність зараження і часу виникнення ME (2000-2006 рр.).

розмір – 4 см, найбільший – 60 см). Переважно еритема локалізувалася на нижніх кінцівках – у 105 (54,7 %) хворих, з них у ділянці підколінної ямки (характерна локалізація) – у 39 пацієнтів. Еритема супроводжувалася свербінням у 97 (50,5 %) пацієнтів, незначною локальною болючістю пекучого характеру з поколюванням – у 63 (32,8 %). Часто еритема була хворими побачена випадково.

Ураження шкіри мало тенденцію до швидкого ексцентричного поширення і було гострозапального характеру. ME була кільцеподібною у 98 пацієнтів (51,0 %), з них у 13 (6,8 %) хворих спостерігалось два концентричні кільця («бичаче око»). У міру периферичного росту серединна частина еритеми поступово ставала червоно-синюшного забарвлення, а через 2-3 тиж. набирала вигляду здорової шкіри. У випадку великих розмірів кільця на тілі пацієнта можна було побачити смуги, що нагадували «удари батоном» (якщо еритема була на тулубі), або у вигляді «манжетки» (якщо еритема локалізувалася на кінцівках). У 94 пацієнтів (49,0 %) еритема була суцільною гомогенною, червоного кольору, часто з ціанотичним відтінком, без просвітлення в центрі.

ME супроводжувалася загальною гіпертермією у 42 пацієнтів (21,9 %), причому у 29 з них температура тіла була субфебрильною, ще у 11 пацієнтів піднімалася вище 38 °C і була вищою 39 °C у двох

хворих. Гарячка часто супроводжувалася незначною слабкістю (85,7 %), помірним болем голови (35,7 %) і незначним ознобом (16,7 %). Регіонарна лімфаденопатія виявлена у 18 пацієнтів з ME (9,4 %). У 3 хворих (1,6 %) на тлі інтоксикаційного синдрому загострилася супутня серцево-судинна патологія у вигляді підйому артеріального тиску до високого рівня, біль у ділянці серця без характерних для бореліозу змін на ЕКГ.

Після комплексного лікування з включенням антибіотиків з 3-4-го дня спостерігався зворотний розвиток еритеми, яка зникла в середньому на $(9,10 \pm 3,34)$ -й день (найкоротший термін 3 дні, найдовший – 32 дні). У 46 (23,9 %) пацієнтів на 2-3-му тижні від появи еритеми виявлялись ознаки дисемінації інфекції. Так, вогнища вторинної еритеми виявлено у 15 (7,8 %) хворих, гепатит – у 21 (10,9 %), ураження нервової системи – у 20 (10,4 %, з них полірадикулонеуропатія – 11, полінейропатія – 5, мононеврит, асоційований з місцем присмоктування кліща – 2, менінгіт – 2), увеїт – у 3 (1,6 %) і Лайм-кардит – у 2 (1 %) хворих.

Вторинна еритема характеризувалася появою найчастіше 2-3 еритематозних елементів, які виникали на віддалених від місця присмоктування кліща частинах тіла і за розмірами були дещо меншими. У 12 пацієнтів (6,3 %) ознаки дисемінації інфекції були поєднані. Найчастіше на тлі вторин-

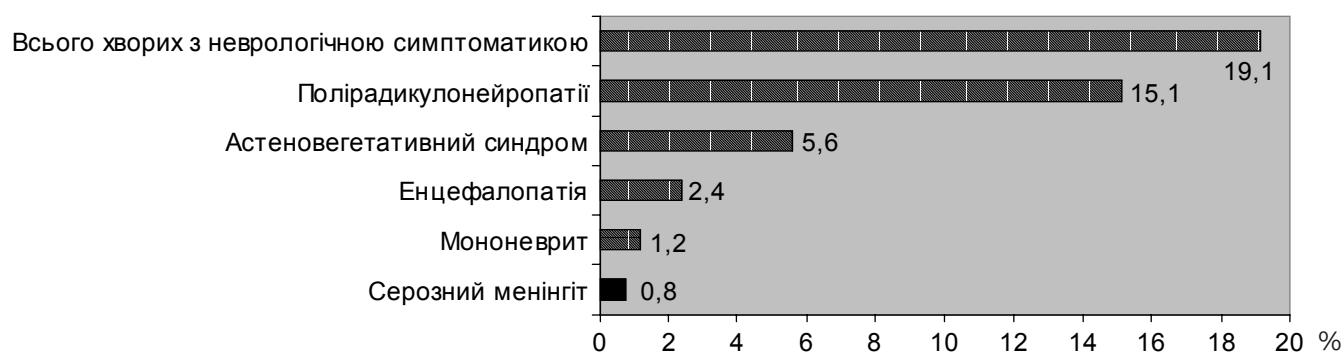
ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ної мігруючої еритеми виникали полірадикулонеуропатії або гепатит.

Ураження нервової системи різного ступеня виявлені у 48 пацієнтів (19,1 %, мал. 2). Неврологічна симптоматика розподілялась наступним чином: полірадикулонеуропатії із сенсорними і/або моторними розладами – у 38 хворих (15,1 %) (з них спінальна полірадикулонеуропатія виявлена у 32 пацієнтів і краніальна – у 6), енцефалопатія з інтелектуально-мнестичними порушеннями – у 6 (2,4 %), астеновегетативний синдром без енцефалопатії – у 14 (5,6 %), мононеврит – у 3 (1,2 %) і серозний менінгіт – у 2 (0,8 %) хворих. Тільки у 31 пацієнта із 48 (64,6 %), в яких виявлені неврологічні розлади, попередньо була МЕ. У решти 17 хворих спостерігалися безеритемні форми хвороби, що певною мірою ускладнювало діагностику, хоча 15 з них підтверджували присмоктування кліщів.

Із 32 хворих із спінальною полірадикулонеуропатією у 15 спостерігалися корінцеві болі різної інтенсивності, частіше в поперековому відділі, які посилювалися в нічний час, причому у 12 пацієнтів визначалася чітка кореляція локалізації болів з місцем присмоктування кліща. У 4 хворих болі були дуже інтенсивними, не зменшувалися після застосування нестероїдних протизапальних засобів, аналгетиків (які, як правило, призначалися до огляду інфекціоніста) і тільки застосування адекватної антибіотикотерапії значно зменшувало больовий синдром у перші 2-3 доби і приводило до повного одужання протягом 15-20 днів. У 26 осіб (81,3 %) спостерігалися слабкість і парестезії в нижніх кінцівках, у 13 – зниження сухожилкових рефлексів.

У 4 із 6 пацієнтів, в яких діагностована краніальна полірадикулонеуропатія, виявлено парез



Мал. 2. Частота різних неврологічних проявів у хворих на ЛБ.

лицевого нерва, причому в одного хворого ураження було двобічним. У двох пацієнтів спостерігався парез відвідного нерва, що було причиною двоїння в очах і порушення конвергенції очних яблук.

З метою активного виявлення безеритемних форм нейробореліозу (НБ) обстежено 11 осіб з менінгеальним синдромом. Серологічне обстеження цих хворих проводилося у два етапи. Спершу визначали протибореліозні антитіла класів IgM та IgG у сироватці крові. Пацієнтам з позитивними та сумнівними результатами проводився другий етап досліджень – індикація протибореліозних антитіл паралельно в лікворі та сироватці крові з визначенням їх співвідношення – ліквор-сироваткового індексу (ЛСІ). У 2 з 11 хворих (18,2 %) у сироватці виявлені антитіла до борелій у концентрації, що має діагностичне значення. В обох пацієнтів у лікворі виявлені аналогічні антитіла,

однак тільки в одного з них концентрація підоболонкових антитіл класу IgG була більшою, ніж у сироватці крові, і ЛСІ склав 5,71 (використовувалася ІФА тест-система *IDEIA Lyme Neuroborreliosis* фірми «DACO», Данія), що дозволило підтвердити діагноз НБ і призначити адекватне лікування.

Лайм-артрит (ЛА) виявлено у 27 з 251 хворого на ЛБ (10,8 %). З них у 18 пацієнтів попередньо спостерігалася МЕ. Встановлено, якщо у всіх хворих з МЕ тривалість періоду від присмоктування кліща до появи еритеми становила ($19,27 \pm 2,51$) дня, то у хворих на еритемні форми з ознаками ЛА – тільки ($10,08 \pm 2,54$), ($P < 0,01$), що можна пояснити більшою вірулентністю та інвазивністю збудника, а відтак більшою схильністю до дисемінації з ураженням суглобів. ЛА виникав через 2-3 міс. від присмоктування кліща у 21 з 27 пацієнтів (77,8 %), у решти хворих – через 6 і більше місяців від початку хвороби. Ураження суглобів характе-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ризувалося помірними або вираженими запальними явищами у 15 пацієнтів (55,6 %), в інших пацієнтів спостерігався артралгічний варіант ураження суглобів.

У науковій літературі немає єдиного погляду на природу клінічних варіантів ЛА. Ряд авторів вважають, що артралгії при ЛБ є проявом інтоксикаційного синдрому, а тому не повинні вважатися варіантом ЛА [7]. Проте, ультрасонографічні дослідження суглобів дозволяють вважати, що в основі обох клінічних варіантів ЛА лежить запальний процес [8]: не тільки при артритному варіанті ураження, але й при артралгічному, спостерігається збільшення кількості рідини в порожнині суглоба, потовщення синовіальної оболонки, запалення сухожилків та їх синовіальних піхв, а також навколосуглобових сумок.

У 14 хворих (51,9 %) ЛА перебігав у вигляді моноартриту (артрит колінного суглоба – в 11 пацієнтів, гомілково-стопного – у 2, ліктьового – в 1). Однобічний артрит часто асоціювався з місцем присмокування кліща (9 хворих). В інших спостерігався поліартрит, як правило, з поєднанням ураження колінних, кульшових і гомілково-стопних суглобів. При артритному варіанті ЛА крім болів нами об'єктивно визначались припухлість суглобів, синовіт. Інтенсивність запальних змін частіше помірна, ексудативний компонент незначний. Масивний синовіт спостерігався у 2 хворих. При артралгічному варіанті пацієнтів турбували тільки болі, причому протягом хвороби одночасно уражались 1-3 суглоби, переважно великі й середні. Як у випадку артритного варіанту ЛА, так і при артралгічному варіанті, основні ознаки хвороби були практично ідентичними: локалізація поблизу місця присмокування кліща, частіше моноартрикулярний тип ураження, переважне втягнення в патологічний процес великих і середніх суглобів, міалгічний синдром, часто розвиток тендовагінітів.

Антибіотикотерапія гострих форм ЛА протягом 28 днів була високоефективною у 95,2 % хворих, при хронічних формах – тільки у 62,5 % осіб. З огляду на те, що в патогенезі хронічних форм ЛА велику роль відіграють імунopatологічні зрушення, зокрема автоімунні явища [7], нами запропонований спосіб визначення сенсibilізації організму до антигенів борелій при ЛБ шляхом лабораторного дослідження культури лімфоцитів периферичної крові. Він характеризується тим, що клітинну сенсibilізацію визначають за синтезом фактору некрозу клітин α (ФНП- α) у культурі лейкоцитів, стимульованій рекомбінантним антигеном

борелій на твердій фазі. Причому, вміст ФНП- α у супернатанті визначався методом ІФА за допомогою комерційних тест-систем (патент на корисну модель № 26600 від 25 вересня 2007 р.). Дослідження сенсibilізації до комплексу рекомбінантних антигенів різних генотипів борелій хворих на ЛБ (n=12) свідчило про статистично вищі показники підвищеної чутливості сповільненого типу (ПЧСТ) у хворих на хронічні форми ЛА, особливо у випадку резистентності до протимікробної терапії. Виявлені статистично вищі показники ПЧСТ у пацієнтів з безеритемними формами хвороби, а також за наявності інших ознак дисемінації (вторинна еритема, радикулонейропатії) порівняно з еритемними формами.

З огляду на широке розповсюдження хвороб печінки інфекційного і неінфекційного генезу для виявлення частоти і вірогідності ураження печінки при ЛБ ми порівнювали отримані результати біохімічних тестів хворих на ЛБ (білірубін, АлАТ, тимолова проба) з результатами аналогічних досліджень здорових донорів крові (100 осіб), які склали контрольну групу. У 35,2 % хворих на ЛБ виявлено підвищення хоча б одного з біохімічних показників, тоді як у контрольній групі тільки в 11 % ($P < 0,001$).

За нашими даними, інкубаційний період був суттєво коротшим у хворих з підвищеним рівнем біохімічних показників і склав у середньому ($9,18 \pm 1,58$) дня, тоді як у групі хворих без ураження печінки інкубаційний період був значно тривалішим – ($18,16 \pm 3,22$) дня ($P < 0,02$). Частіше ураження печінки у хворих з коротшим інкубаційним періодом, як і у випадку хворих з проявами ЛА, на нашу думку, можна також пояснити більшою вірулентністю борелій, не виключено – масивністю зараження і відтак вищою активністю інфекційного процесу.

Клінічною особливістю гепатиту при ЛБ був безжовтяничний перебіг з мінімальними симптомами інтоксикації і незначним підвищенням у крові рівня загального білірубину і активності АлАТ. Стандартна протимікробна терапія приводила до швидкої нормалізації біохімічних показників крові. За наявності у хворих ознак ранньої дисемінації збудника крім гепатиту терміни нормалізації функцій печінки були тривалішими.

Ураження серця бореліозної природи виявлено в 11 хворих через 1-1,5 міс. від появи МЕ. Спостерігались електрокардіографічні зміни у вигляді блокади ніжок пучка Гіса (6 хворих), атріовентрикулярної блокади 1-2 ступеня (4 хворих) і

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

мінімальні клінічні прояви, за винятком одного пацієнта з хронічним перебігом ЛБ, в якого діагностовано міокардіопатію, що характеризувалася миготливою аритмією і значним зниженням скоротливої здатності серця.

У 3 пацієнтів з МЕ виявлено ураження органу зору у вигляді увеїту, яке виникло на 2-му місяці хвороби, причому в одного хворого на 5-й день лікування доксицикліном. На нашу думку, в цьому випадку руйнування борелій під дією антибіотика спричинило додаткове вивільнення мікробних ендотоксинів, що могло призвести до поглиблення морфологічних та імунопатологічних процесів і прогресування увеїту. Відновлення функції органа зору у всіх 3 хворих відбувалося протягом 1,5-2 міс.

Для специфічного підтвердження ЛБ широко використовується метод непрямой імунофлюоресценції (нРІФ). Цей метод залишається найдоступнішим, найдешевшим, достатньо надійним і не потребує дорогого устаткування. В Україні для постановки нРІФ використовують корпускулярний антиген геновиду *B. afzelii* Ip21, виробництва НДІЕМ ім. М.Ф. Гамалії [2], з огляду на те, що цей геновид найчастіше трапляється в східноєвропейському регіоні. Імуноферментний аналіз, який характеризується високою чутливістю та специфічністю, а також об'єктивністю і легкістю у відтворенні і який все ширше використовується у світі для специфічної діагностики ЛБ, був впроваджений на кафедрі інфекційних хвороб Львівського медуніверситету у 2002 р.

У літературі наведено різні дані щодо чутливості та специфічності ІФА порівняно з нРІФ при кліщовому бореліозі. Різноманіття тверджень щодо переваг і недоліків різних серологічних методів стало причиною розробки і затвердження певного алгоритму специфічної діагностики при ЛБ. Відповідно до рекомендацій Центру контролю та профілактики хвороб США (CDC), затверджено двоетапну схему [9]. На першому етапі, за наявності клініко-анамнестичних показань, проводиться тестування з допомогою ІФА або нРІФ. За результатами першого етапу дослідження зразки крові зі сумнівними і позитивними результатами повинні бути підтверджені з допомогою методу імунного блотингу. В Україні метод імунного блотингу для діагностики ЛБ до даного часу не впроваджений, як і не впроваджений метод полімеразної ланцюгової реакції, що створює труднощі специфічного підтвердження діагнозу у тяжких клінічних випадках.

Таким чином, ЛБ, особливо його підгострі та хронічні форми, може перебігати з ураженням багатьох органів і систем, а значна частота безеритемних форм помітно утруднює вчасну діагностику хвороби. Відтак створюються умови для прогресивного перебігу хвороби з розвитком несприятливих наслідків, у тому числі неврологічних, ревматологічних і кардіологічних синдромів. Для запобігання дисемінації інфекції і розвитку органних уражень важливою є вчасна адекватна протимікробна терапія, для чого хворим з відповідною клінічною симптоматикою, за наявності анамнестичних даних про присмокування кліщів, необхідно проводити специфічні серологічні дослідження.

Література

1. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D. et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. – 2006. – V. 43. – P. 1089-1134.
2. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Антонов В.С. и др. Клиника и лабораторная диагностика Лайм-боррелиоза // Ученые записки Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та им. Павлова. – 2000. – Т. 7, № 1. – С. 15-22.
3. Наумов Р.Л., Васильева И.С. Пораженность населения боррелиями и заболеваемость болезнью Лайма // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. – 2005. – № 2. – С. 40-42.
4. Lebech A.M. Polymerase chain reaction in diagnosis of *Borrelia burgdorferi* infections and studies on taxonomic classification // APMIS Suppl. – 2002. – V. 105. – P. 1-40.
5. Robertson J., Guy E., Andrews N. et al. A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of Lyme borreliosis // J. Clin. Microbiol. – 2000. – V. 38. – P. 2097-2102.
6. Stanczak J., Kubica-Biernat B., Racewicz M. et al. Detection of three genospecies of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Ixodes ricinus ticks collected in different regions of Poland // Int. J. Med. Microbiol. – 2000. – V. 290, N 6. – P. 559-566.
7. Sibilica J., Jaulhac B., Limbach F.X. Rheumatologic manifestations of Lyme borreliosis // Rev. Med. Interne. – 2002. – V. 23, N 4. – P. 378-385.
8. Ананьева Л.П., Мач Э.С., Пушкова О.В. Ультрасонография коленных суставов у больных иксодовыми клещевыми боррелиозами // Клещевые боррелиозы: Матер. науч.-практ. конф. – Ижевск, 2002. – С. 49-51.
9. Centers for Disease Control. Proceedings of the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease // Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors. – 1994. – V. 111. – P. 192.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

LYME-BORRELIOSIS. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES

O.M. Zinchuk

SUMMARY. Lyme-borreliosis (LB) is a wide-distributed vernacular spirochetosis with vector-borne transmission pass, which often has long-lasting relapsing course of disease with polyorganic involvement. LB is mostly distributed in the middle part of northern hemisphere and occurs during warm season, according to the biology of transmitter. LB is

characterized by the presence of migrating erythema in the site of inoculation, chronization in the follow-up period with involvement of central and peripheral nervous system, joints, heart, and eyes. Ukraine has huge forest lands, there are stable endemic landscape zones here with high concentration of disease carrier – Ixodidae ticks. Increased LB morbidity rate was established in the villages adjoined to these zones.
Key words: Lyme-borreliosis, borrelia, ticks, neuropathy, arthritis, hepatitis, uveitis.

Вийшла з друку нова монографія !



Трахтенберг І.М. Книга про отрути та отруєння: Нариси токсикології. – Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2008. – 364 с.

У монографії наведено історію токсикології. Узагальнено результати наукових досліджень токсикологів, гігієністів та екологів щодо пріоритетних проблем хімічної безпеки. Причини антропогенної хімічної експансії на зламі тисячоліть розглянуто у контексті конфронтації, що посилюється, між техносферою і природою. Запропоновано заходи щодо охорони навколишнього середовища, а також заходи для запобігання гострим і хронічним інтоксикаціям, у тому числі професійним, побутовим, лікарським.

Книга адресована біологам, медикам, екологам та іншим представникам природничих наук, а також широкому колу читачів.

Книгу можна замовити за адресою:
відділ реклами та збуту
Медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль
46001
Тел. (0352) 52-80-09

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Сергеева Т.А., 2007
УДК 616.98:578/828.078+616.74.-78+612.116.3:316.334.54/.56

Т.А. Сергеева

СЕРОПРЕВАЛЕНТНІСТЬ ГЕПАТИТІВ В І С У ГРУПАХ ПІДВИЩЕНОГО РИЗИКУ ІНФІКУВАННЯ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

Представлено результати обстеження на серологічні маркери гепатитів В і С осіб з високим ризиком інфікування статевим шляхом. Показано, що найбільш ураженою групою є працівники комерційного сексу: частота визначення HBsAg складала 11,9 %, анти-HBc – 25,8 %, анти-ВГС – 35,9 %, маркерів коінфекції ВГВ+ВГС – 24,3 %. За показником відносного ризику найбільш значимими факторами у зараженні вірусами гепатитів В і С були супутні сифіліс та ВІЛ-інфекція.

Ключові слова: вірусні гепатити; інфекції, що передаються статевим шляхом; серопревалентність, групи ризику.

Вірусні гепатити з парентеральним механізмом передачі збудників, у першу чергу гепатити В (ГВ) і С (ГС), на сьогодні залишаються однією з найактуальніших проблем практичної охорони здоров'я і медичної науки усіх країн світу, в тому числі України. Переважно прихований перебіг епідемічного процесу при цих інфекціях сприяє викривленню оцінки його дійсної інтенсивності, і показники захворюваності, що реєструється, не можуть відображати реальну його картину, рівень поширення інфекцій по території і в часі, серед окремих груп населення. Найбільш інформативними в цьому плані є дані, отримані завдяки сероепідеміологічним дослідженням, які базуються на аналізі визначення специфічних серологічних маркерів у зразках сироваток крові [1, 2].

Незважаючи на те, що до вірусів ГВ і ГС (ВГВ і ВГС) сприйнятливі всі верстви населення, є певні контингенти, серед яких рівень їх розповсюдження значно вищий – це групи підвищеного ризику інфікування.

Мета дослідження – визначення серопревалентності (моментної поширеності) серологічних маркерів інфікування ВГВ і ВГС у групах з високим ризиком зараження статевим шляхом: осіб із симптомами інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ); працівників комерційного сексу

(жінок секс-бізнесу – ЖСБ та чоловіків, які практикують сексуальні стосунки з чоловіками – ЧСЧ).

Матеріали і методи

До групи обстежених було включено 2 067 осіб, серед яких 1 274 – із симптомами ІПСШ, 705 – ЖСБ, 88 – ЧСЧ. У зразках сироваток крові методом імуноферментного аналізу визначали найбільш актуальні з епідеміологічної точки зору маркери інфікування ВГВ і ВГС – HBsAg, анти-HBc та анти-ВГС. Використовували діагностичними виробництва «Діапроф Мед» (Україна), «Диагностические системы» та «Вектор-Бест» (Росія), «Bio Rad» (Франція), «Orgenics» (Ізраїль). Критерієм оцінки розповсюдження маркерів інфікування вірусами гепатитів були показники частоти їх виявлення у сироватках крові донорів (n=1 200): HBsAg – 1,4 %, анти-HBc – 13,9 %, анти-ВГС – 1,3 %. Фактори ризику оцінювали за результатами аналізу анонімних анкет-опитувальників.

Статистичну обробку отриманих показників здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики. Для визначення сили зв'язку між певними факторами ризику та частотою виявлення маркерів інфікування ВГВ і ВГС вираховували показник відносного ризику (ВР) [3, 4].

Результати досліджень та їх обговорення

Обстежені були у віці від 15 до 71 року. Середній вік осіб з ІПСШ дорівнював (28,7±9,4) року; 53,1 % цієї групи склали чоловіки (677), 46,9 % (597) – жінки. Серед працівників комерційного сексу (ПКС) старшими були ЖСБ, середній вік яких становив (35,4±5,1) року, в той час як ЧСЧ – (27,6±7,6) року; більшість була віком 20-29 років. Понад 58 % обстежених осіб були віком від 20 до 39 років, тобто в активному репродуктивному віці, що має безпосереднє значення для оцінки активності статевого шляху передачі ВГВ і ВГС.

Результати серологічних досліджень у цілому показали, що серед обстежених відзначаються високі показники інфікування ВГВ і ВГС (табл. 1). HBsAg визначали у 6,6 разу частіше (P<0,001), анти-HBc – в 1,9 (P<0,001), анти-ВГС – у 16,7 разу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

частіше, ніж у групі порівняння (P<0,001). У загальній групі обстежених превалювали маркери ГВ, так само як серед осіб із симптомами ІПСШ і ЧСЧ. При тестуванні зразків сироваток ЖСБ частіше визначали анти-ВГС і маркери коінфікування ВГВ+ВГС.

Таблиця 1

Частота виявлення маркерів гепатитів В і С в обстежених осіб

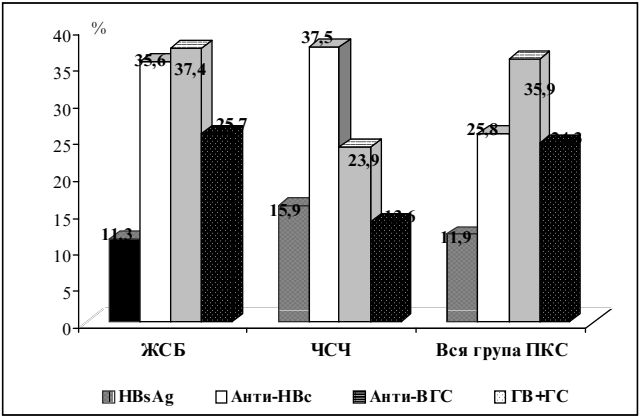
Група обстежених	Кількість	Виявлені маркери інфікування*			
		ВГВ		ВГС	ВГВ+ВГС
		HBsAg	Анти-НВс	анти-ВГС	
Особи із симптомами ІПСШ	1 274	96 7,5±0,7	261 20,5±1,1	164 12,9±0,9	99 7,8±0,8
ЖСБ	705	80 11,3±1,2	251 35,6±1,8	264 37,4±1,8	181 25,7±1,6
ЧСЧ	88	14 15,9±3,9	33 37,5±5,2	21 23,9±4,5	12 13,6±3,7
Всього	2 067	190 9,2±0,6	545 26,4±1,0	449 21,7±0,9	292 14,1±0,6

Примітка. У верхньому рядку – абсолютна кількість, у нижньому – показник у % (M±m_p).

Особи з ІПСШ мали нижчі показники інфікованості вірусами гепатитів порівняно з ПКС, а у 70,6 % з них не було виявлено жодного маркеру. Але і в цій групі частота визначення маркерів була значно вищою за референтну: HBsAg – у 5,4 разу (P<0,001), анти-НВс – у 1,5 разу (P<0,001), анти-ВГС – у 9,9 разу (P<0,001). Практично в усіх вікових групах відсоток HBsAg-позитивних осіб суттєво не відрізнявся від середнього; не встановлено також значних відмінностей за віком при визначенні анти-НВс. Максимальна частота виявлення анти-ВГС була зафіксована в осіб 50 років і старших. Слід відзначити, що в цій віковій групі більшість обстежених зверталася до медичної установи не з приводу конкретних ІПСШ, а через наявність ознак, що можуть їх супроводжувати. Враховуючи можливість позапечінкової маніфестації ГС (зокрема, ураження сечовивідної системи, шкіри у різних ділянках тіла) [2] та зрілий вік, можна припустити, що у певної частини з них симптоми ІПСШ маскували основний інфекційний процес хронічного ГС. Достовірні відмінності між частотою виявлення маркерів інфікування ВГВ та ВГС між чоловіками та жінками не встановлені.

Обговорюючи ці результати, необхідно мати на увазі, що статевий шлях є одним із потужних природних «засобів» поширення захворювань, збудники яких передаються через кров, а ІПСШ є кофакторами їх сексуальної передачі. Щодо ГВ, то у більшості розвинених країн світу з низькою ендемічністю цієї інфекції його взагалі відносять до ІПСШ. З'являється все більше переконливих даних про актуальність поширення ГС внаслідок сексуальних контактів та зростання його частки у структурі шляхів передачі. Так, у м. Києві частка статевого шляху у хворих на ГВ у 2000-2005 рр. зросла з 30,2 до 45,5 %, а ГС – з 19,8 до 26,9 %.

З оглядом на специфіку «роботи» та спосіб життя, ПКС в усьому світі розглядають як «резервуар» ВГВ-, ВГС-, ВІЛ-інфекції та ряду інших, збудники яких передаються статевим шляхом [3, 4]. Проведеними дослідженнями встановлено, що маркери інфікування ВГВ і ВГС серед ПКС визначалися значно частіше, ніж у групі порівняння: HBsAg – у 8,5 (P<0,001), анти-НВс – у 2,6 (P<0,001), анти-ВГС – у 27,5 разу (P<0,001). Частіше інфікованими ВГВ були чоловіки, а ВГС та ВГВ+ВГС – жінки (мал. 1).



Мал. 1. Маркери гепатитів В і С серед працівників комерційного сексу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

І серед ЖСБ, і серед ЧСЧ найбільший відсоток виявлення HBsAg зареєстровано у групі осіб віком 20-29 років, найменший – 40-49 років і старших. Частота визначення анти-НВс була вищою в осіб 20-29 років, а анти-ВГС і маркерів коінфекції ВГВ+ВГС – 40-49 років.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури, згідно з якими частота інфікованості ВГС серед ПКС може коливатися від 4,0 до 30,3 % [5, 6]. Якщо припустити, що зараження збудниками парентеральних гепатитів в обстежених ПКС відбувалось переважно статевим шляхом, то у значного відсотка інфікованих осіб ВГ мають безжовтяничний, субклінічний перебіг, що додатко-

во визначає високу небезпечність таких прихованих джерел збудника.

Для того, щоб підтвердити або спростувати вірогідність участі конкретного фактору ризику у формуванні захворюваності або іншої епідеміологічної ознаки, необхідно оцінювати показник відносного ризику [7, 8]. У цих дослідженнях серед можливих факторів ризику виділили вік, стать, ін'єкційне вживання наркотичних препаратів, незахищені сексуальні стосунки, коінфікування збудником сифілісу та ВІЛ. При оцінці ВР для осіб із симптомами ІПСШ брали до уваги вік, стать, ВІЛ-інфекцію та сифіліс; для ПКС – всі перелічені фактори (табл. 2, 3).

Таблиця 2

Частота реалізації різних факторів ризику інфікування ВГВ і ВГС в осіб із симптомами інфекцій, що передаються статевим шляхом

Фактор	Відносний ризик серопозитивності			
	HBsAg	Анти-НВс	Анти-ВГС	ГВ+ГС
Чоловіча стать	1,47 3,28; P<0,05	1,25 3,69; P<0,05	1,19 1,13; P<0,05	1,37 2,09; P>0,2
Жіноча стать	-	-	-	-
Вік:				
до 20 років	-	-	-	-
20-29 років	1,08 0,01; P>0,5	-	-	-
30-39 років	-	1,09 0,36; P>0,5	1,17 0,71; P>0,5	1,98 11,03; P<0,001
40-49 років	-	-	2,07 13,0; P<0,001	1,03 0,02; P>0,5
>50 років	-	-	1,23 0,16; P>0,5	-
Сифіліс	4,67 73,27; P<0,0001	2,79 26,38; P<0,0001	3,58 20,48; P<0,0001	8,79 157,54; P<0,0001
ВІЛ-інфекція	2,97 18,77; P<0,0002	1,99 17,60; P<0,0002	4,0 74,23; P<0,0001	4,56 55,05; P<0,0001

Примітка (тут і далі). У верхньому рядку – показник ВР; у нижньому – значення χ^2 та p .

Встановлено, що для осіб із симптомами ІПСШ найбільш вагомим фактором ризику щодо НВс-антигенемії було коінфікування збудником сифілісу та ВІЛ. Серопозитивність за анти-НВс сильно асоціювалась із супутнім сифілісом, ВІЛ-інфекцією, слабше – з чоловічою статтю та віком 30-39 років. Наявність анти-ВГС корелювала з ВІЛ-інфекцією, сифілісом, віком 40-49 років і чоловічою статтю. Так само було і стосовно маркерів коінфікування ВГВ+ВГС, за винятком віку: фактором ризику був вік 30-39 років.

У ПКС найбільш значимими факторами ризику щодо наявності усіх маркерів були ін'єкційне вживання наркотичних речовин, коінфікування ВІЛ та збудником сифілісу, незахищені сексуальні

стосунки. Частота визначення анти-НВс асоціювалась також із віком 30-39 років; анти-ВГС – із жіночою статтю та віком 40-49 років; маркери коінфекції ГВ+ГС – також із жіночою статтю, віком 40-49 років і 30-39 років. При цьому, за результатами аналізу анкетних даних, більшість з обстежених не користувалась засобами захисту, понад 50 % хворіли на ІПСШ у теперішній час або мали їх в анамнезі, майже третина не заперечувала факт вживання наркотичних препаратів шляхом ін'єкцій, 21,7 % були інфіковані ВІЛом. Враховуючи цей перелік, можна зробити висновок, що ПКС в Україні є вкрай небезпечним і потужним осередком ВГВ-, ВГС-, ВІЛ-інфекції та ІПСШ, що безпосередньо впливає на розповсюд-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

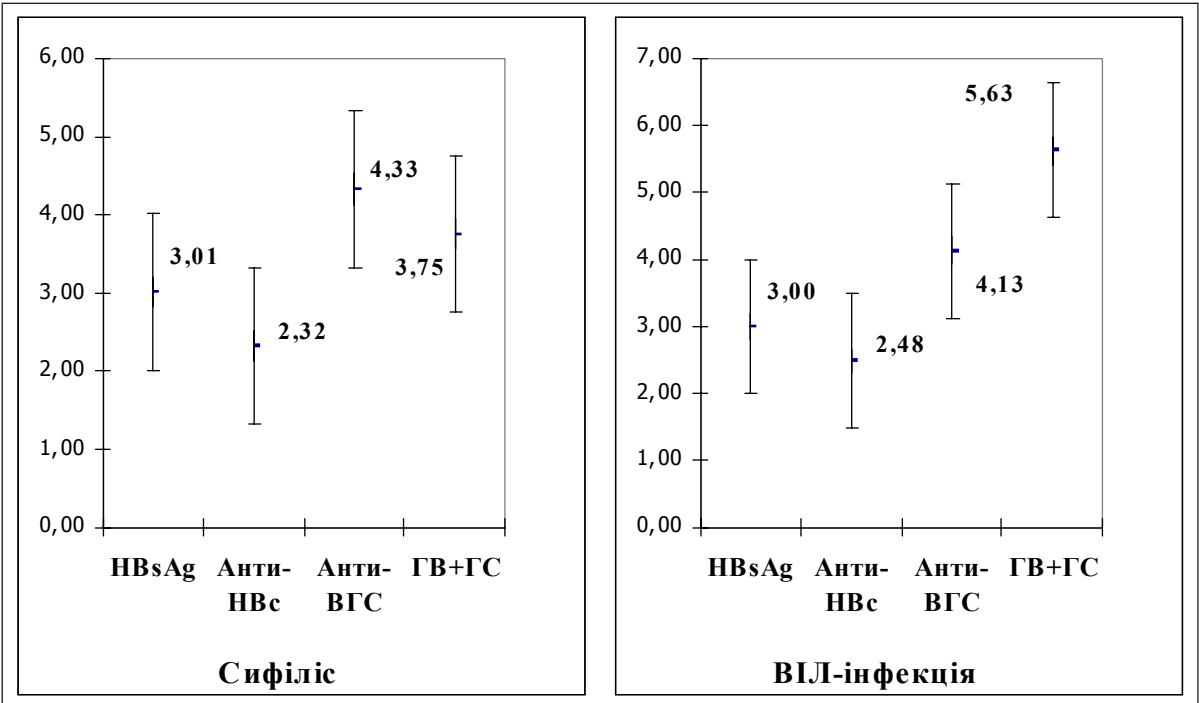
Таблиця 3

Частота реалізації різних факторів ризику інфікування ВГВ і ВГС серед працівників комерційного сексу

Фактор	Відносний ризик серопозитивності			
	HBsAg	Анти-НВс	Анти-ВГС	ГВ+ГС
Чоловіча стать	1,41 1,15; P>0,5	-	-	-
Жіноча стать	-	-	1,56 6,87; P<0,01	1,89 6,83; P<0,01
Вік: до 20 років	-	-	-	-
20-29 років	1,40 2,18; P>0,1	-	-	-
30-39 років	-	1,29 5,13; P<0,05	1,24 3,46; P>0,1	1,41 5,35; P<0,05
40-49 років	-	-	2,07 13,0; P<0,001	2,22 9,23; P<0,01
>50 років	-	-	-	-
Ін'єкційне вживання наркотиків	4,22 58,17; P<0,0001	2,83 19,05; P<0,0001	3,01 233,27; P<0,0001	4,38 151,0; P<0,0001
Незахищені сексуальні стосунки	1,81 2,47; P>0,1	2,05 13,27; P<0,001	2,09 17,84; P<0,001	2,13 11,27; P<0,001
Сифіліс	2,71 28,21; P<0,0001	1,73 29,49; P<0,0001	1,89 41,67; P<0,0001	2,14 34,90; P<0,0001
ВІЛ-інфекція	4,67 73,27; P<0,0001	2,79 26,38; P<0,0001	3,58 20,48; P<0,0001	5,67 230,66; P<0,0001

ження збудників серед всього населення природними та штучними шляхами, особливо у регіонах з високим поширенням цих хвороб.

Таким чином, для всієї групи обстежених найбільш значимими факторами ризику були супутня коінфекція збудником сифілісу та ВІЛом (мал. 2).



Мал. 2. Відносний ризик найбільш значимих факторів, що сприяють інфікуванню ВГВ і ВГС.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висока епідеміологічна значимість сифілісу як фактору ризику інфікування ВГВ і ВГС на тлі зростання захворюваності на цю венеричну хворобу у більшості країн світу викликає серйозне занепокоєння, оскільки сифіліс часто супроводжується генітальними виразками, ерозивними та іншими ураженнями, що полегшує сексуальну передачу збудників інших ІПСШ, ВГВ, ВГС, ВІЛ. Доведено, що поширення ВІЛ-інфекції статевим шляхом «іде слідом» за такими ІПСШ, як сифіліс і гонорея [9]. Вважаємо, що це твердження є справедливим і для «парентеральних» ВГ.

Проведені дослідження свідчать про вкрай високу поширеність маркерів інфікування ВГВ та ВГС серед осіб, які наражаються на високий ризик інфікування статевим шляхом. Враховуючи соціальний статус більшості обстежених, можна віднести їх до так званих «ядерних груп» («*core group*») – певних контингентів, в яких кожна особа може передавати інфекцію статевим шляхом більше, ніж одному партнеру [4, 10]. Звісно, не можна з повною впевненістю стверджувати, що зараження вірусами ГВ, ВІЛом серед них відбулося лише статевим шляхом. Не виключено, що у певної частини обстежених з різних груп ризику інфікування пов'язане також з ін'єкційним способом вживання наркотичних препаратів та ін. При цьому доведено, що вживання наркотичних препаратів є кофактором передачі зазначених інфекційних агентів при сексуальних контактах.

Висновки

1. Спільні шляхи передачі збудників ГВ, ГС, ВІЛ-інфекції, ІПСШ та однакові групи підвищеного ризику сприяють паралельному поширенню цих соціально значимих хвороб не тільки в уразливих групах, але й серед загальної популяції.
2. Розвиток поєднаної патології зумовлює важкість і ускладнення клінічного перебігу кожної нозології та погіршення прогнозу.
3. Наявність взаємодії між вірусами ГВ і ГС, ВІЛом та збудниками ІПСШ поряд із поведінковими факторами ризику обґрунтовує актуальність подальшого вивчення епідеміологічних особливостей цих інфекцій серед різних груп населення та розробки загальної програми профілактики цих інфекцій.

Література

1. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А., Шагінян В.Р. Епідеміологія гепатиту С в Україні: сучасний стан і проблеми // Вчення Л.В. Громашевського в сучасних умовах боротьби з інфекційними хворобами: Наук.-практ. конф. – Київ, 2006. – С. 50-58.
2. Гураль А.Л. Сучасні аспекти епідеміології гепатиту С // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. – Київ, 2002. – С. 49-52.
3. Шахгільдян И.В. Характеристика групп высокого риска инфицирования вирусом гепатита С // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы.– 2000. – № 2. – С. 3-4.
4. Сергеева Т.А. Розповсюдження маркерів гепатитів В і С в групах підвищеного ризику інфікування // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. – Київ, 2002. – С. 132-137.
5. Токарева О.В. Риск инфицирования вирусами гепатитов В и С лиц, оказывающих платные сексуальные услуги // Мир вирусных гепатитов. – 1999. – № 4. – С. 2-4.
6. Leuridan E., Wouters K., Stalpaert M., Van Damme P. Male sex workers in Antwerp, Belgium: a descriptive study // Int. J. STD AIDS. – 2005. – V. 16, N 11. – P. 744-748.
7. Гисеке Й. Современная эпидемиология инфекционных болезней: 2-е изд. Пер. с англ. – Б.: 2004. – 290 с.
8. Черкасский Б.Л. Эпидемиологический диагноз. – Л.: Медицина, 1990. – 208 с.
9. Farley T.A. Sexually transmitted diseases in the Southeastern United States: location, race, and social context // Sex. Transm. Dis. – 2006. – V. 33, Suppl. 7. – S58-S64.
10. Thomas J.C., Tucker M.J. The development and use of the concept of a sexually transmitted diseases core group // J. Infect. Dis. – 1996. – V. 174, Suppl. 2. – P. 134-143.

HEPATITIS B AND C SEROPREVALENCE IN HIGH RISK GROUPS OF INFECTING

T.A. Serheeva

SUMMARY. *The paper presents the results of examination for hepatitis B and C markers at patients with high risk of sexual transmitting of these viruses. It is shown that the most affected group was commercial sex workers: rates of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV were determined accordingly as 11,9 %, 25,8 % and 35,9 %, rate of HBV+HCV coinfection markers – 24,3 %. Among leading risk factors (by calculating OR) were HIV-coinfection and syphilis.*

Key words: *virus hepatitis, sexually transmitted infections, seroprevalence, risk groups.*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Біла-Попович Г.С., Суремченко М.С., Рокутов С.В., Дубовик В.С., 2007
УДК 616.36-002-056.83-08

Г.С. Біла-Попович, М.С. Суремченко, С.В. Рокутов, В.С. Дубовик ВИКОРИСТАННЯБУПРЕНОРФІНУУНАРКОЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХНАВІРУСНІГЕПАТИТИ

Дніпропетровська державна медична академія, міська поліклініка № 5

Представлені дані про використання бупренорфіну як препарату замісної терапії у наркозалежних пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом (ХВГ). Відмічено його пригнічувальний вплив на процеси запалення в печінці, що підтверджувалось нижчими показниками альфа-фактору некрозу пухлин (ФНП- α), гамма-інтерферону (ІФН- γ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), рецепторного антагоністу інтерлейкіну-1 (РА ІЛ-1) у групі пацієнтів, які отримували бупренорфін, порівняно з наркозалежними особами з абстинентним синдромом. Важливими моментами використання бупренорфіну є також запобігання абстинентному синдрому та суперінфікуванню іншими вірусами, припинення токсичного впливу та профілактика передозування сурогатів опію.

Ключові слова: бупренорфін, вірусні гепатити, наркоспоживачі, абстинентний синдром.

Опіати залишаються головною проблемною групою наркотиків в Україні, які представлені, насамперед, кустарно виготовленими препаратами опію (КВПО) для внутрішньовенного введення. Наркотики, особливо сурогати опію, досить негативно впливають на патогенез вірусних гепатитів (ВГ) [1-4]. Абстинентний синдром (АС) різко погіршує стан хворих, перебіг і прогноз вірусних гепатитів (ВГ). Абстиненція призводить до повторного наростання інтоксикації та жовтяниці, білірубін- і ферментемії, порушення білково-синтетичних функцій печінки, негативно впливає на активність антистресових систем, систем протеолізу та антипротеаз, перекисне окислення ліпідів та інтерференогенез [1].

З огляду на можливість розвитку абстиненції та її негативних наслідків при ВГ у наркозалежних пацієнтів категорично вимагати повну відмову від наркотику можна тільки за умови активної терапії, розробленої разом з наркологом. У випадку неможливості відмови від сурогатів опію в терапії ВГ у наркозалежних хворих, з метою зменшення токсичного навантаження на гепатоцити і профілак-

тики абстиненції, пацієнтам можна рекомендувати замісну терапію фармакологічними аналогами опіатів та агоністами опійних рецепторів.

З 2006 р. на базі наркологічного відділення 5-ї міської поліклініки м. Дніпропетровська проводиться замісна терапія наркозалежних хворих едноком (бупренорфіном) – препаратом, що дозволений законодавством України для використання із замісною метою.

Бупренорфін (еднок) характеризується властивостями часткового агоніста μ -рецепторів і часткового антагоніста k -рецепторів опіатів [5-7]. Бупренорфін зв'язується з μ -рецепторами настільки сильно, що він пригнічує дію інших агоністів. Але разом з цим його власна активність до μ - та b -рецепторів дуже низька, а до k -рецепторів не визначається. Завдяки цим властивостям бупренорфін зменшує потребу в застосуванні інших опіоїдів. Препарат може призначатися тільки наркологами в спеціальних наркологічних центрах і клініках, що звичайно обмежує його широке використання.

Метою дослідження було вивчення впливу бупренорфіну на імунологічні показники наркозалежних з ХВГ та обґрунтування необхідності замісної терапії при ВГ на тлі наркозалежності.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 52 наркозалежних хворих (38 чоловіків та 14 жінок), які постійно отримували бупренорфін у формі таблеток для сублінгвального прийому по 4-12 мг 1 раз на добу. Вік хворих коливався в межах від 30 до 40 років, стаж прийому наркотичних речовин більше 8 років. Досліджено 22 наркозалежних з хронічним вірусним гепатитом (ХВГ) з мінімальною активністю (група вивчення) (рівень АлАТ сироватки крові перевищував норму не більше ніж у 3 рази), причому 14 з них були в I-II стадіях ВІЛ-інфекції, не отримували антиретровірусну терапію і не мали активної форми туберкульозу. Діагноз хронічного вірусного гепатиту встановлювали на основі клініко-біохімі-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

чних і серологічних даних (визначення антитіл до основних антигенів HCV, HBV методом ІФА), а також детекції у крові нуклеїнових кислот HCV, HBV за методом полімеразної ланцюгової реакції. Розподіл хворих за етіологічним фактором гепатиту був наступним: ВГ В – 8, С – 6 та В+С – 8 осіб.

Визначення вмісту в сироватці крові цитокінів ІЛ-1 РА, ІФН-α, ФНП-γ та ІЛ-6 визначали методом ІФА за допомогою тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія).

Першу групу порівняння склали 10 наркоспоживачів з ХВГ з мінімальною активністю, які вживали кустарно виготовлені наркотики, другу групу – 15 наркоспоживачів з абстинентним синдромом без ознак гострого чи загострення хронічного гепатиту. Контрольну групу склали 20 здорових донорів. Результати дослідження

оброблені методами варіаційної статистики. Вірогідність відмінностей визначали за допомогою t-критерію Стюдента. Відмінності вважали вірогідними при P<0,05.

Результати досліджень та їх обговорення

У наркозалежних хворих з ХВГ з мінімальною активністю, які приймали бупренорфін, показник протизапального цитокіну ІЛ-1 РА був на рівні наркоспоживачів з ХВГ з мінімальною активністю, які вживали КВПО, та практично на рівні донорів, але майже в 3 рази нижчий, ніж цей показник у наркозалежних з абстинентним синдромом (табл. 1). Така картина не суперечить даним літератури, які свідчать про незначний вміст у крові маркерів гострої фази при наркоманії [8-10].

Таблиця 1

Рівень цитокінів сироватки крові у наркоспоживачів, (M±m) пг/мл

Група дослідження	ІФН-γ	ФНП-α	ІЛ-6	ІЛ-1РА
ХВГ на тлі бупренорфіну (n=22)	19,2±0,9 ^{1,2,3}	0,86±0,04 ^{1,2}	3,58±0,16 ^{1,2,3}	42,1±2,1 ^{2,3}
ХВГ (n=10)	30,8±1,3 ^{1,3}	6,50±0,30 ^{1,3}	7,40±0,29 ^{1,3}	48,2±2,4 ³
АС (n=15)	11,3±0,5 ^{1,2}	0,94±0,04 ^{1,2}	10,16±0,42 ^{1,2}	131,2±5,7 ^{1,2}
Донори (n=20)	7,8±0,3	0,55±0,02	4,11±0,15	46,5±2,2

Примітки: 1 – достовірна (P<0,05) різниця порівняно з показниками донорів; 2 – з показниками наркоспоживачів з ХВГ; 3 – з показниками наркоспоживачів з АС.

Рівень ІФН-γ у дослідній групі був майже в 2 рази вищим від показника донорів та нижчим, ніж при ХВГ з мінімальною активністю у наркоспоживачів, які вживали КВПО. При дослідженні ІФН-γ у групі наркозалежних з абстинентним синдромом без ознак гострого чи загострення хронічного гепатиту виявлено низький його рівень, майже в 2 рази нижчий, ніж при ХВГ у наркозалежних осіб, які приймали бупренорфін, та майже в 3 рази нижчий, ніж у групі наркоспоживачів КВПО. Як відомо, ІФН-γ призводить до активації зірчастих клітин печінки та підсилення процесів фіброзу в печінці [11]. Таким чином, бупренорфін не позбавлений профіброгенної дії, але вона значно слабша, ніж при прийомі КВПО, що містять токсичні домішки.

Найнижчий рівень ФНП-α виявлено в групі вивчення – (0,86±0,04) пг/мл. Дещо вищий середній показник ФНП-α у другій групі порівняння (наркозалежні з абстинентним синдромом без ознак гострого чи загострення хронічного гепатиту), що свідчить про значнішу інтоксикацію в разі абстиненції. Найвищий рівень ФНП-α зареєстровано у хворих на ХВГ з мінімальною активністю, які вживали КВПО, що пов'язано як з проявами саме гепатиту, так і з дією токсичних домішок у КВПО.

ФНП-α запускає багато цитокінових каскадів і відіграє важливу роль як початковий медіатор токсичних ефектів, який звільнюється системою моноцит/макрофаг у відповідь на дію агресивних факторів [12, 13]. Таким чином, найнижчий рівень ФНП-α у групі вивчення відповідає практично відсутності подразнення бупренорфіном макрофально-моноцитарної ланки імунітету.

Високі рівні ІЛ-6 зареєстровані в обох групах порівняння, тоді як у групі вивчення цей показник практично не відрізнявся від аналогічного у донорів. Зв'язок ІЛ-6 із синтезом білків гострої фази доведено в багатьох роботах [12-14]. Таким чином, низький рівень ІЛ-6 при ХВГ з мінімальною активністю на тлі прийому бупренорфіну свідчить про пригнічення даного процесу.

Висновки

- 1. Характер цитокінового профілю свідчить про переважання гальмівної дії бупренорфіну на запальні процеси в печінці, що може запобігати розвитку тяжких форм ВГ у цієї категорії хворих.
- 2. Позитивними сторонами використання бупренорфіну є також припинення токсичного впливу сурогатів опію, запобігання передозуванню «вуличних» наркотиків і суперінфікуванню іншими

вірусами з парентеральним механізмом передачі, а постійний прийом препарату під наглядом нарколога дає можливість контролювати процес лікування та покращує соціальну адаптацію таких пацієнтів.

Література

1. Чуба П.С. Перебіг вірусних гепатитів у осіб, які вживають наркотичні речовини: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2002. – 20 с.
2. Бондаренко А.М. Особливості патогенезу та терапії парентеральних вірусних гепатитів у хворих, які вживають наркотики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2005. – 42 с.
3. Возианова Ж.И., Сенюк О.Ф., Чуба П.С., Пишель В.Я. Некоторые особенности состояния иммунитета больных вирусным гепатитом В+С, употребляющих наркотики // Лаб. диагностика. – 1998. – № 4. – С. 21-24.
4. Кожевникова Г.М., Ющук Н.Д. Вирусные гепатиты у наркоманов // Лечащий врач.- 1998. – № 4. – С. 23-24.
5. Heidbreder C.A., Hagan J.J. Novel pharmacotherapeutic approaches for the treatment of drug addiction and craving // Cur. Opin. Pharmacotherapy. – 2005. – N 5. – P. 107-118.
6. Sporer K.A. Buprenorphine: A primer for emergency physicians // Ann. Emerg. Med. – 2004. – V. 43, N 5. – P. 580-584.
7. Vocci F., Acri J., Elkashef A. Medications development for addictive disorders: The state of the science // Am. J. Psychiatry. – 2005. – V. 162. – P. 1432-1440.
8. Пиголкин Ю.И., Гасанов А.Б. Органы иммунной системы при хронической наркотической интоксикации // Суд.-мед. экспертиза. – 2006. – № 2. – С. 3-8.
9. Наумова Т.А., Панченко Л.Ф., Пирожков С.В. Нарушения иммунного статуса и патология печени у молодых потребителей героина // Вестн. РАМН. – 2003. – № 3. – С. 32-36.
10. Ильченко Л.Ю., Царегородцева Т.М., Федотова Т.Ф. и др. Изучение цитокинового профиля при поражениях печени у больных с алкоголизмом и наркоманией // Гепатология. – 2004. – № 2. – С. 21-24.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

11. Минушкин О.Н., Леонтьев С.И., Масловский Л.В. и др. Применение дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброзообразования в печени у больных с хроническими гепатитами // Там же. – 2005. – № 1. – С. 16-23.
12. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 13-17
13. Бугверов А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени // Там же. – 1998. – № 5. – С. 18-21.
14. Савалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Третьякова Т.В., Бикбавова Р.К. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени // Гепатология. – 2005. – № 1. – С. 4-7.

APPLICATION OF BUPRENORPHINE AT THE PATIENTS WITH NARCOTIC DEPENDENCE AND VIRAL HEPATITIS

H.S. Bila-Popovych, M.S. Suremenko, S.V. Rokutov, V.S. Dubovyk

SUMMARY. *The article presents the data on application of buprenorphine as a drug for substitutive therapy at the patients with narcotic dependence and chronic viral hepatitis. The oppressing influence of buprenorphine on inflammation processes in liver, proved by the lower parameters of IL-6, TNF- α , IL-1 RA, is marked at the patients receiving buprenorphine, in comparison with the drug abusers with abstinence syndrome. The important points of buprenorphine application are also the prevention of abstinence syndrome and contamination of other viruses, the discontinuance of toxic influence and the prevention of overdosage of opium substitutes.*

Key words: *buprenorphine, viral hepatitis, drug abusers, abstinence syndrome.*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Шукуров Б.В., 2007
УДК 616.36-002-616.155.32-053.2/.5

Б.В. Шукуров

ЗНАЧЕННЯ ІНДУКЦІЇ CD-95 ЗАЛЕЖНОГО АПОПТОЗУ ЛІМФОЦИТІВ ПАТОГЕНЕЗІ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ГЕПАТИТІВ ДІТЕЙ

Ташкентська медична академія, Узбекистан

Вивчено порівняльну характеристику CD-95 залежного апоптозу лімфоцитів крові при вірусному гепатиті В і С у дітей. Під клінічним спостереженням знаходилось 46 хворих дітей віком від 3 до 14 років, з них 20 – з гострим гепатитом В, 12 – з хронічним гепатитом В і 14 – з хронічним гепатитом С. Проведені дослідження показують, що при парентеральних гепатитах у дітей, незалежно від форми хвороби, має місце попереднє підготовлення клітин мішеней до запрограмованої загибелі. Реалізація цього процесу знаходиться в певній залежності від збудника вірусного гепатиту: так, якщо при гепатиті В висока експресія CD-95 реалізується до розпаду клітин-мішеней, то при гепатиті С вона залишається нереалізованою.

Ключові слова: апоптоз, гепатит В, гепатит С, CD-95.

Парентеральні гепатити В і С у дітей на сьогодні є однією з серйозних і актуальних проблем охорони здоров'я країн Центральної Азії, у тому числі Узбекистану. Всебічне вивчення питань патогенезу на молекулярному і генетичному рівні дало можливість глибше поглянути на наявну проблему і виявити те, що на сьогодні вірус гепатиту В налічує 9 генотипів, а вірус гепатиту С більше 45 генотипів. Висока мінливість обох вірусів, поява так званих штамів-«мутантів», недосконалість методів лікування даної патології не знімають з порядку денного актуальність вищезгаданих захворювань [1, 2].

Як відомо, при гепатиті В і С клітини і органи-мішені гинуть або шляхом некрозу, або шляхом апоптозу [3, 4].

Під апоптозом розуміють регульовану форму загибелі клітин з характерними морфологічними і біохімічними ознаками, яка розвивається як захисна реакція організму на екзогенну й ендогенну агресію. Основна функція програмованої

клітинної смерті полягає в урівноваженні ефекту клітинної проліферації, у видаленні пошкоджених, неповноцінних, видозмінених (пухлинних), старих і інфікованих клітин [5]. Безперечно, ключова роль в імунопатогенезі при гепатиті В і С у дітей належить порушенню взаємозв'язку імунної системи, а також запрограмованій загибелі клітин мішеней.

У зв'язку з цим у даній роботі нами було вивчено порівняльну характеристику CD-95 опосередкованого апоптозу лімфоцитів крові при гепатитах В і С у дітей.

Матеріали і методи

Під клінічним спостереженням знаходилось 46 хворих дітей віком від 3 до 14 років, з них 20 – з гострим гепатитом В, 12 – з хронічним гепатитом В і 14 – з хронічним гепатитом С. Верифікація діагнозу здійснювалась на підставі наказу МОЗ РУз №560 від 30 жовтня 2000 року «Про заходи по зниженню захворюваності вірусними гепатитами в Республіці Узбекистан». Цитолітичний синдром оцінювали визначенням рівня ферментів АЛТ і АсАТ у сироватці крові з використанням стандартного набору *BIO-LA-TEST (PLIVA-Lachema)*. Відносний вміст маркера активації CD-95 визначали за допомогою моноклональних антитіл виробництва Мед-БіоСпектр (Москва), дослідження проводилися в НДІ Імунології АН РУз. Контрольну групу склали 10 умовно здорових дітей. Статистична обробка одержаних результатів проводилася методом варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені раніше дослідження показали, що при гепатитах В і С зміни противірусного імунітету більшою мірою зачіпають Т-клітинну ланку. Вивчення стану апоптозної готовності лімфоцитів периферичної крові виявило достовірне збільшення вмісту лімфоцитів, які мають CD-95 активаційний рецептор, у хворих з гострим гепатитом В (ГГВ) в 1,7 разу ($P < 0,05$) порівняно з середніми

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

значеннями аналогічного параметра контрольної групи. При хронічному гепатиті В (ХГВ) і хронічному гепатиті С (ХГС) вміст CD-95 перевищував контрольне значення в 1,3 (P>0,05) і 1,6 (P<0,05) разу відповідно.

Відомо, що наявність на поверхні клітини Fas-рецептора ще не указує на реалізацію клітиною закладеної програми загибелі. Для цього потрібне здійснення ліганд-рецепторних взаємодій, одним з яких служить Fas-L [6], тому можна припустити, що при ГВ і ГС у дітей відбувається підвищення рівня апоптозної готовності лімфоцитарних клітин периферичної крові. Для доказу реалізації про-

грамованої клітинної смерті потрібне вивчення активаційного апоптозу, проте в даній роботі для оцінки реалізації цього процесу був вивчений цитоліз клітин-мішеней.

Аналіз цитолітичного синдрому свідчив про те (табл. 1), що при ГГВ показники АлАТ і АсАТ у середньому перевищували нормальні значення в 7 (P<0,05) і 4 рази відповідно. При ХГВ підвищення рівня АлАТ відзначено в 1,7 разу, в той же час у хворих з ХГС рівень ферменту, що вивчав, збільшувався в 1,3 разу і не був статистично достовірним (P>0,05).

Таблиця 1

Показники CD 95 і цитолізу при ГВ і ГС у дітей (M±m)

Показник	Одиниці вимірювання	Контроль	ГВ		ГС
			гострий n=20	хронічний n=12	хронічний n=14
CD-95	%	14,20±3,42	25,30±4,18*	19,80±2,70	23,10±2,80*
АлАТ	ммоль/(лхгод)	0,1-0,68	4,0-6,8*(5,4)	0,98-1,4 (1,19)	0,8-1,1 (0,95)
АсАТ	ммоль/(лхгод)	0,1-0,45	1,2-3,35*(2,25)	0,52-0,7 (0,61)	0,4-0,68 (0,54)

Примітка: *- P<0,05 щодо контролю

Отже, при ГВ має місце яскраво виражений цитоліз, що не характерне для ГС, проте для останнього характерний порівняльно високий рівень апоптозної готовності клітин мішеней. Одержані результати наводять на думку, що при ГВ і ГС відбувається активація процесів запрограмованої загибелі клітин, проте з деяких не ясних причин запуск процесу загибелі клітин-мішеней при ХГС і частково при ХГВ порушується. Підвищення кількості CD-95-позитивних клітин у хворих слід розглядати як адекватну захисну реакцію організму, спрямовану на елімінацію інфекційного агента [3, 5]. Можна припустити, що поломка в механізмах природної реалізації програмованої загибелі зв'язана з особливістю збудника гепатиту С, оскільки пригнічення апоптозу сприяє індукції проліферації, а в умовах високої проліферативної активності створюються умови для персистенції вірусу в організмі. Дійсно, в дослідженнях показано [5], що при ХГВ відбувається посилення реалізації апоптозу клітин-мішеней, тоді як при ХГС, незважаючи на високий рівень проапоптозної готовності, мав місце низький активаційний апоптоз.

Таким чином, одержані результати показують, що при парентеральних гепатитах у дітей, незалежно від форми хвороби, має місце передпідго-

товленість клітин-мішеней до запрограмованої загибелі. Реалізація цього процесу залежить від збудника вірусного гепатиту – якщо при гепатиті В висока експресія CD-95 реалізується до розпаду клітин-мішеней, то при гепатиті С залишається нереалізованою.

Висновки

- 1. При парентеральних гепатитах має місце передпідготовленість клітин-мішеней до запрограмованої загибелі.
- 2. При гострому гепатиті В висока експресія CD-95 реалізується до розпаду клітин-мішеней.
- 3. При гепатиті С висока експресія CD-95 супроводжується низьким цитолізом клітин-мішеней.

Література

1. Даминов Т.А. Достижения ученых Узбекистана в решении актуальных проблем диагностики и лечения вирусных гепатитов В и С у детей // Мед. журн. Узбекистана. – 2003. – № 6. – С. 18-24.

2. Даминов Т.А. Распределение генотипов вируса гепатита В у детей и взрослых с хроническим гепатитом В в Узбекистане // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2002. – № 2. – С. 42-44.

3. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 2. – С. 3-17.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Архив патологии. – 2001. – №1. – С. 51-60.
5. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Модуляция апоптоза лимфоцитов как способ выживания вируса гепатита С // Иммунология. – 2005. – № 2. – С. 79-82.
6. Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Коган Е.А. и др. Роль системы Fas/FasL в индукции апоптоза гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах // Архив патологии. – 2003. – № 6. – С. 13-17.

SIGNIFICANCE OF INDUCTIVE CD-95 MEDIATED LYMPHOCYTE APOPTOSIS IN PATHOGENESIS OF PARENTERAL HEPATITIS IN CHILDREN

B.V. Shukurov

SUMMARY. The aim of research was to study the comparative characteristics of CD-95 mediated

apoptosis of blood lymphocytes in children with viral hepatitis B and C. 46 children aged from 3 to 14 years were observed, among them 20 with acute viral hepatitis B, 12 with chronic viral hepatitis B and 14 with chronic viral hepatitis C. Findings indicated that there was a target cell predisposition to programmed death in children with parenteral hepatitis irrespectively on its form. Realization of this process, to a certain extent, depended on type of infectious agent. For instance, if in viral hepatitis B a high expression of CD-95 was realized before target cell decay, in viral hepatitis C it remained unrealized.

Key words: apoptosis, viral hepatitis B, viral hepatitis C, CD-95.

© Яворський І.Г., Зубач О.О., Сельвестр С.П., Зінчук О.М., 2007
УДК 616.986.7-005.1

І.Г. Яворський, О.О. Зубач, С.П. Сельвестр, О.М. Зінчук ГЕМОРАГІЧНИЙ СИНДРОМ ПРИ ЛЕПТОСПІРОЗІ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Досліджені особливості геморагічного синдрому у 131 хворого на лептоспіроз. Найчастіші прояви цього синдрому – геморагічна пневмонія (69,9 %), крововиливи в слизові оболонки травного каналу, бронхів і трахеї (55,4 %), шкіру і м'язи (51,5 %).

Ключові слова: лептоспіроз, геморагічний синдром.

Лептоспіроз – широко розповсюджена в Україні зоонозна інфекційна хвороба, що часто має тяжкий перебіг з високим рівнем летальності [1]. Однією з основних причин смерті при лептоспірозі є геморагічний синдром, який, відповідно до сучасних наукових уявлень, є комплексом симптомів патологічної кровоточивості, що характеризується внутрішніми і зовнішніми кровотечами, виникненням різного роду геморагій та порушенням гемостазу [2]. При лептоспірозі такі порушення стосуються всіх ланок у системі гемостазу: судинної, тромбоцитарної і коагуляційної [3-5]. Внаслідок комбінованого вазотропного, цитоток-

сичного і гемолізуючого впливу лептоспир та їх токсинів виникає дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, починаючи з мікроциркуляторного русла [6-8]. Геморагічний синдром при лептоспірозі – важливий компонент патогенезу, який часто є причиною тяжкого перебігу хвороби і одним з факторів, що спричиняють високу летальність [9].

Мета роботи – вивчити особливості геморагічного синдрому при лептоспірозі, частоту і значення його у клініці та прогнозі хвороби, сезонні особливості та варіанти перебігу.

Матеріали і методи

Проаналізовано особливості клінічного перебігу лептоспірозу у пацієнтів, які лікувались в інфекційній клінічній лікарні м. Львова протягом 1990-2005 рр. Першу групу склали 103 особи, які померли від лептоспірозу, другу – 28 пацієнтів, які лікувалися в клініці протягом 2005 р. й одужали. У 1-й групі було 69 чоловіків (67 %) і 34 жінки (33 %), у 2-й – 23 чоловіки (82 %) і

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

5 жінок (18 %). Вік хворих першої групи був у межах 20-75 років, найчастіше хворіли пацієнти віком 51-60 років. Хворі 2-ї групи були зіставні за віком.

Третю групу склали 330 пацієнтів (246 чоловіків і 84 жінки), в яких вивчали сезонні особливості геморагічного синдрому. У зимовий період року лікувалися 67 пацієнтів, навесні – 60, влітку – 121 і восени – 82 особи.

Клінічний діагноз лептоспірозу був підтверджений серологічно за допомогою реакції аглютинації-лізису (РАЛ) з 13 штамами лептоспир. Серед хворих, які померли, діагноз отримав специфічне підтвердження у 62,1 %, а в тих, хто одужав – у 89,3 %. Для виключення впливу етіологічних та епідеміологічних факторів сезонні особливості геморагічного синдрому у хворих 3-ї групи досліджувалися тільки у пацієнтів, хвороба яких була спричинена бактерією *L. icterohaemorrhagiae*.

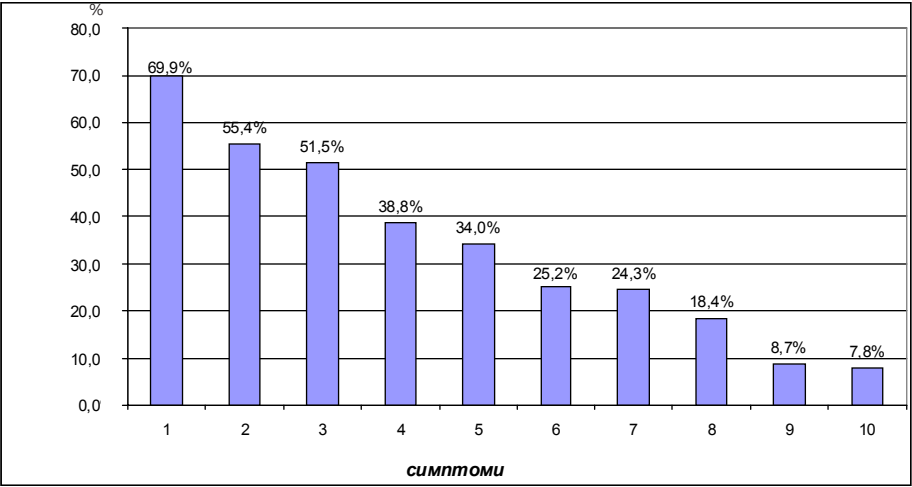
Хворі були госпіталізовані в стаціонар у середньому на 4-5-у добу від початку недуги. Тривалість перебування в клініці пацієнтів, які померли, становила в середньому 5,5 дня (кожен п'ятий з них перебував у лікарні менше однієї доби), у тих, хто одужав – 23 дні.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнтів 1-ї групи найчастіше хвороба була спричинена *L. icterohaemorrhagiae* (49,5 %), що не підтверджує окремі дані наукової літератури про те, що тяжкість лептоспірозу і летальність не залежать від серологічного варіанту збудника [10]. *L. grippotyphosa* стала причиною хвороби в 4,9 % померлих, у поодиноких випадках – *L. hebdomadis*

і *L. cynopteri*. У 7,8 % результати серологічного дослідження були негативними, ще у 30,1 % серологічні дослідження з різних причин не проводились.

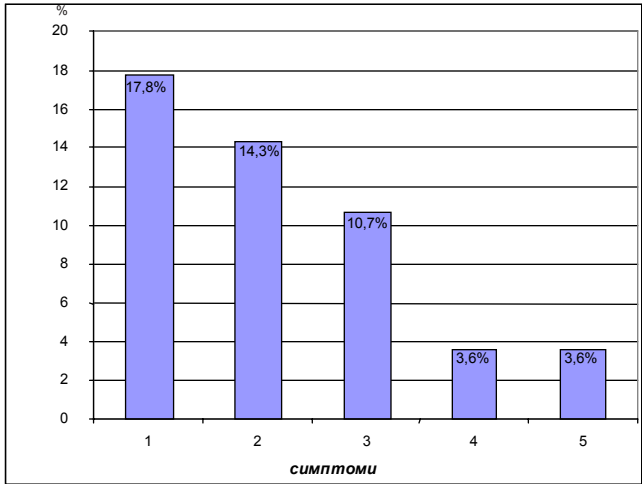
В усіх хворих, які померли від лептоспірозу, виникали жовтяниця і виражені ознаки геморагічного синдрому, що підтвердилося при патологоанатомічних дослідженнях (мал. 1). Основним проявом геморагічного синдрому у померлих була геморагічна пневмонія (69,9 %). За частотою проявів геморагічного синдрому друге місце займали геморагії і кровотечі у слизові оболонки травного каналу, бронхів, трахеї, які виявлено у 55,4 % померлих. Геморагії у шкіру, підшкірну клітковину, м'язову тканину, в тому числі постін'єкційні крововиливи, знайдено у 51,5 %. У 38,8 % пацієнтів 1-ї групи виявили геморагії у серозні оболонки (плевру, очеревину, брижі кишечника). У міокарді, ендокарді та перикарді дрібні крововиливи констатовані у 34,0 % померлих. Невеликі й більші геморагії, а також крововиливи виявляли у легенях (25,2 %), головному мозку і мозкових оболонках (24,3 %). У тканинах нирок (особливо канальців), печінки, селезінки геморагії знаходили у 18,4 % випадків. У 8,7 % померлих проявом геморагічного синдрому були лейкоцитарно-фібринові тромби у мікроциркуляторному руслі. У 7,8 % пацієнтів спостерігалися геморагії в ендокринні залози (підшлункову, надниркові, щитоподібну, вилочкову).



Мал. 1. Частота проявів геморагічного синдрому у хворих, які померли від лептоспірозу (n=103).

Примітки: 1 – геморагічна пневмонія і внутрішньоальвеолярні крововиливи; 2 – геморагії і кровотечі у слизові оболонки (травного каналу, бронхів, трахеї); 3 – геморагії у шкіру, підшкірну клітковину, м'язову тканину (в т.ч. постін'єкційні геморагії); 4 – геморагії у серозні оболонки (плевру, очеревину, брижі); 5 – геморагії в ендокард, міокард і перикард; 6 – геморагії у легені; 7 – геморагії у головний мозок і мозкові оболонки; 8 – геморагії у нирках, печінці, селезінці; 9 – лейкоцитарно-фібринові тромби у мікроциркуляторному руслі органів; 10 – геморагії в ендокринні залози (підшлункову, надниркові, щитоподібну, вилочкову).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Частота проявів геморагічного синдрому у хворих на лептоспіроз, які одужали (n=28).
Примітки: 1 – ін’єкція судин склер; 2 – геморагії по всьому тілу; 3 – геморагії у місцях ін’єкцій; 4 – множинні крововиливи у внутрішні органи; 5 – носові кровотечі.

Тяжкість стану хворих 1-ї групи була зумовлена факторами, що у різному співвідношенні поєднувалися, а найбільш значущі з них, зрештою, ставали причинами летального висліду хвороби. Найчастіше це була гостра нирково-печінкова недостатність (57,3 %), гостра поліорганна недостатність (14,5 %), інфекційно-токсичний шок (9,7 %).

Із 28 хворих другої групи у 18 пацієнтів спостерігався тяжкий і в 10 – середньотяжкий ступінь хвороби. У 21 пацієнта виявлена жовтянична, а у 7 – безжовтянична форма недуги. Серед останніх у 4 встановлено тяжкий ступінь, а у 3 – середньотяжкий. У всіх хворих на безжовтяничну форму лептоспірозу хвороба була спричинена *L. grippotyphosa*, а при жовтяничній формі – різними серологічними варіантами збудника, найчастіше *L. grippotyphosa* (28,5 %) та *L. icterohaemorrhagiae* (23,8 %).

У пацієнтів з жовтяничною формою хвороби із середнім ступенем тяжкості (7 осіб) спостерігалися помірні прояви геморагічного синдрому, що проявлялися гіперемією кон’юнктив, ін’єкцією судин склер. Тяжкість стану пацієнтів цієї групи була зумовлена гострою нирковою недостатністю з ознаками олігурії.

У пацієнтів із жовтяничною формою лептоспірозу з тяжким ступенем (14 чоловік) прояви геморагічного синдрому були більш помітними (мал. 2): ін’єкція судин склер, геморагії на тулубі, особливо на грудях, ногах та у місцях ін’єкцій, множинні крововиливи у внутрішні органи, носові кровотечі.

Тяжкість стану хворих на безжовтяничну форму лептоспірозу з тяжким ступенем у 3 випадках була зумовлена гострою нирковою недостатністю, в 1 – серозним менінгітом. При жовтяничній формі, де у 78,0 % пацієнтів був виражений геморагічний синдром, тяжкість стану спричиняли гостра ниркова недостатність (57,1 %), гостра нирково-печінкова недостатність (35,7 %), інфекційний делірій (7,1 %). У патогенезі органної недостатності чільне місце займали патоморфологічні зміни, характерні для геморагічного синдрому.

Геморагічний синдром при лептоспірозі перебігав на тлі змін гемограми, таких як зменшення кількості тромбоцитів, еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту (табл. 1). Виявлена тромбоцитопенія як у пацієнтів, які померли, так і в тих, хто одужав: 1-а група – (70,60±4,06) Г/л, 2-а група – (166,40±16,30) Г/л. Анемія виявлена в обох групах хворих, проте в 1-й групі вона була помітнішою. Так, у представників 1-ї групи кількість еритроцитів знижувалася до (2,95±0,08) Т/л, гемоглобін – до (100,77±2,40) г/л, а у 2-й групі – відповідно до (3,45±0,13) Т/л і (106,50±3,66) г/л.

Таблиця 1
Деякі показники периферичної крові у хворих на лептоспіроз (M±m)

Показник	Група хворих	Значення
Тромбоцити (Г/л)	1-а	70,60±4,06
	2-а	166,40±16,30
Еритроцити (Т/л)	1-а	2,95±0,08
	2-а	3,45±0,13
Гемоглобін (г/л)	1-а	100,77±2,40
	2-а	106,50±3,66
Гематокрит	1-а	0,31±0,01
	2-а	0,39±0,06

Геморагічний синдром при лептоспірозі характеризувався порушенням рівноваги між процесами коагуляції і фібринолізу. А, відтак, виявлено значні зміни показників коагулограми в обох групах (табл. 2). Тривалість протромбінового часу була більшою за норму – у померлих (26,03±1,53) с, у пацієнтів, які одужали, – (19,89±1,12) с. Показники протромбінового індексу зазнавали зниження в обох групах, зі значнішим зниженням серед пацієнтів 1-ї групи – (64,57±2,41) %. Час рекальцифікації плазми в усіх випадках порівняно з верхньою межею норми в 1,3-1,6 разу подовжувався: 1-а група – (288,60±0,80) с, 2-а – (240,70±0,44) с, а показник

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

фібриногену майже настільки ж знижувався: 1-а група – (5,54±0,42) г/л, 2-а – (7,35±0,50) г/л.

Таблиця 2
Показники системи згортання крові у хворих на лептоспіроз (M±m)

Показник	Група хворих	Значення
Протромбіновий час, с	1-а	26,03±1,53
	2-а	19,89±1,12
Протромбіновий індекс, %	1-а	64,57±2,41
	2-а	77,39±4,27
Час рекальцифікації плазми, с	1-а	288,60±0,80
	2-а	240,70±0,44
Фібриноген, г/л	1-а	5,54±0,42
	2-а	7,35±0,50

Виявлено, що клініко-лабораторні ознаки геморагічного синдрому були значнішими у пацієнтів, які хворіли взимку і навесні, порівняно з літнім і осіннім періодом року (табл. 3). Так, навесні у хворих на лептоспіроз кількість тромбоцитів периферичної крові була меншою 150 Г/л у 86,7 % пацієнтів, взимку – у 74,6 %, а влітку і восени відповідно тільки у 48,8 і 53,7 % хворих (P<0,001).

Таблиця 3
Рівень тромбоцитів крові у хворих на лептоспіроз в різні пори року (%)

Пора року	Кількість хворих	Число тромбоцитів крові, Г/л				
		до 50	51-100	101-150	151-200	>200
Зима	67	22,4	32,8	19,4	17,9	7,5
Весна	60	23,4	45,0	18,3	5,0	8,3
Літо	121	12,4	22,3	14,1	22,3	28,9
Осінь	82	24,4	13,4	15,9	20,7	25,6

Виявлені сезонні відмінності рівня тромбоцитів корелювали з клінічними ознаками, які вказували на більшу виразність геморагічного синдрому в зимову і весняну пори року.

Також взимку і навесні у хворих на лептоспіроз спостерігалася значніша коагулопатія, на що вказують показники протромбінового індексу. Це може свідчити про певну тенденцію, оскільки статистичний аналіз не підтвердив вірогідності виявлених сезонних відмінностей – у пацієнтів, які хворіли навесні, протромбіновий індекс був нижче 60 % у 50,0 % хворих, взимку – у 27,3 % (t=1,85), влітку – у 42,2 % і восени – у 29,2 % осіб (t=1,75). Не виявлено сезонних відмінностей рівня фібриногену крові у хворих на лептоспіроз.

Висновки

- Отримані дані свідчать, що у померлих від лептоспірозу найчастіше хворобу спричиняла *L. icterohaemorrhagiae* (49,5 %).
- Геморагічний синдром є провідним компонентом патогенезу і клінічної картини тяжких форм лептоспірозу і великою мірою визначає прогноз недуги. Прояви геморагічного синдрому у хворих на лептоспіроз, які видужали, виявлено у 75 % обстежених, а у пацієнтів з летальним вислідом хвороби – у 100 %.
- Найчастішими проявами геморагічного синдрому у померлих від лептоспірозу були геморагічна пневмонія і внутрішньоальвеолярні крововиливи (69,9 %), геморагії і кровотечі у слизові оболонки травного каналу, бронхів, трахеї (55,4 %) та геморагії в шкіру, підшкірну клітковину, м'язову тканину (51,5 %).
- У хворих на лептоспіроз геморагічний синдром був значнішим у зимову і весняну пори року, що підтверджується клінічними і лабораторними даними.

Література

1. Дикий Б.М., Пришляк О.Я., Кіріяк О.П. та ін. Лептоспіроз: актуальність, епідеміологія // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т. 12, № 1, частина 1. – С. 72-73.

2. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов.– М.: Медицинская литература, 2001. – Т. 5. – 492 с.

3. Дикий Б.М., Пюрик В.Ф., Пришляк О.Я. та ін. Особливості перебігу лептоспірозу та стан судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих похилого віку // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 2. – С. 24-27.

4. Березовская З.Б., Мищук И.И., Оссовская А.Б. и др. Некоторые особенности течения и лечения тяжелых форм лептоспироза // Лікарська справа. – 1994. – № 2. – С. 84-86.

5. Городин В.Н., Лебедев В.В., Заболотских И.Б. Современные аспекты гемостазиологических нарушений и возможности их коррекции при тяжелых формах лептоспироза // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 3. – С. 24-29.

6. Глушко Л.В., Дикий Б.М., Пюрик В.Ф., Пришляк О.Я. Внутрішньосудинні та судинні розлади мікроциркуляції у хворих на лептоспіроз // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, № 2. – С. 61-62.

7. Анисимова Ю.Н., Матяш В.И. Клинико-морфологическая характеристика летальных исходов при лептоспирозе // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 64-66.

8. Матяш В.І. Екстремальні стани та їх корекція при лептоспірозі: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Київ, 2000. – 35 с.

9. Лебедев В.В., Лучшев В.П. Лептоспироз // Мед. газета. – 2002. – № 39. – С. 8-9.

10. Esen S., Sunbul M., Leblebicioglu H. et al. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis // Swiss. Med. Wkly. – 2004. – N 134. – P. 347-352.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

HEMORRHAGIC SYNDROME AT LEPTOSPIROSIS

I.H. Yavorsky, O.O. Zubach, S.P. Selvestr, O.M. Zinchuk
SUMMARY. Peculiarities of hemorrhagic syndrome
in 131 leptospirosis cases were researched. The main

manifestations of hemorrhagic syndrome are
hemorrhagic pneumonia (69,9 %), hemorrhages into
mucous membranes of alimentary tract, bronchi and
trachea (55,4 %), hemorrhages into skin and muscles
(51,5 %).

Key words: leptospirosis, hemorrhagic syndrome.

© Живиця Д.Г., 2007
УДК 616.9:612.11-07

Д.Г. Живиця

ДИНАМІКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ НА ФОНІ ВИСОКО АКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Вивчено зміни імунологічних показників на фоні високоактивної антиретровірусної терапії у 50 ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Через 48 тиж. лікування зафіксовано значне підвищення рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів, імунорегуляторного індексу. Виявлено, що найбільший приріст кількості CD4-лімфоцитів відмічається через 12 тиж. після початку високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) незалежно від стадії ВІЛ-інфекції, а на 24-му тижні відмічається тенденція до зниження кількості Т-хелперів.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, високоактивна антиретровірусна терапія, CD4-лімфоцити.

На фоні глобального поширення ВІЛ-інфекції в Центральному і Східноєвропейському регіонах Україна залишається країною, що найбільше постраждала від епідемії, де спостерігаються найбільші темпи росту зараження ВІЛ-інфекцією. Серед європейських держав і країн СНД в Україні відзначається найбільший рівень поширеності ВІЛ-інфекції серед дорослого населення (15-49 років) – 1 % [1].

Невід'ємним компонентом програми надання комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим поряд із профілактикою та лікуванням опортуністичних інфекцій є антиретровірусна терапія. На сучасному етапі антиретровірусна терапія проводиться шляхом комбінації як мінімум трьох препа-

ратів відразу – ВААРТ. За даними закордонних досліджень [2-4], правильно проведена терапія дозволяє значно поліпшити якість життя пацієнтів, нормалізувати якісні та кількісні показники імунітету на фоні пригнічення вірусної реплікації і збільшити виживання хворих на стадії СНІДу.

Метою дослідження була оцінка динаміки імунологічних показників у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні ВААРТ у перші 48 тиж. лікування.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 50 хворих на ВІЛ-інфекцію, які були на обліку в Запорізькому обласному центрі профілактики і боротьби з ВІЛ/СНІДом і які раніше не отримували антиретровірусну терапію. Середній вік хворих становив 32 роки (від 23 до 45). Жінок було 24, чоловіків – 26. Серед обстежених у 12 пацієнтів діагностована II, у 26 – III, у 12 – IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції (відповідно до класифікації ВООЗ, 2006) [5]. Середній час перебування на диспансерному обліку з моменту виявлення ВІЛ-інфекції склав 5 років (від 1 до 9 років). При цьому у 8 осіб ВІЛ-інфекція була виявлена вже на стадії СНІДу. Серед 12 хворих з IV клінічною стадією у 8 основними СНІД-індикаторними захворюваннями були позалегеневі форми туберкульозу (туберкульозний плеврит, туберкульоз лімфатичних вузлів, міліарний туберкульоз), у 3 – пневмоцистоз, в 1 – токсоплазмозний енцефаліт. Основним супутнім захворю-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ванням був хронічний гепатит С, який виявлено у 78 % пацієнтів.

Призначення ВААРТ проводилося хворим ВІЛ-інфекцією відповідно до стандартів ВООЗ [5]:

- I або II клінічна стадія при рівні CD4-лімфоцитів <200 клітин/мкл
- III клінічна стадія при рівні CD4-лімфоцитів <350 клітин/мкл
- IV клінічна стадія незалежно від рівня CD4-лімфоцитів.

Всі хворі отримували одну з трьох схем ВААРТ першого ряду відповідно до рекомендацій ВООЗ [5]: Комбівір + Іфавіренц (30 пацієнтів), Комбівір + Невірапін (9 осіб), Комбівір + Нелфінавір (11 хворих).

Обсяг імунологічного обстеження включав визначення рівня Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-кілерів (CD8+), імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) за допомогою моноклональних антитіл виробництва «Becton Dickinson» на проточному цитофлуориметрі FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Обстеження проводили перед призначенням ВААРТ, а також через 12, 24, 36 і 48 тиж. на фоні лікування.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0. Дані представлені у вигляді М (95 % CI), де М – середнє арифметичне, 95 % CI – 95 % довірчий інтервал. Для порівняння незалежних груп використовувався U критерій Манна-Уїтні. Для порівняння залежних груп використовували критерій Вілкоксона. Розбіжності вважали статистично значимими при P<0,05.

Результати досліджень та їх обговорення

Динаміка імунологічних показників на фоні проведення ВААРТ в обстежених представлена в таблиці 1. До початку лікування встановлено значне зниження показників абсолютної та відносної кількості CD4-лімфоцитів, а також імунорегуляторного індексу.

При вивченні динаміки рівня Т-хелперів у хворих, які отримували різні схеми ВААРТ, значимих відмінностей виявлено не було. Також не виявлено впливу статі та віку на імунологічну ефективність ВААРТ.

Таблиця 1

Показники імунограми у хворих на ВІЛ-інфекцію на фоні проведення ВААРТ [М (95 % CI)]

Показник		Базовий рівень	ВААРТ			
			12 тиж.	24 тиж.	36 тиж.	48 тиж.
CD3	%	78 (74-82)	81 (78-84)	80 (77-82)	79 (75-82)	80 (77-82)
	абс. /мкл	1010 (836-1185)	1000 (855-1145)	911 (777-1045)	977 (786-1168)	1280 (1102-1458)*
CD4	%	13 (10-16)	20 (16-23)*	19 (16-22)*	20 (16-23)*	21 (19-24)*
	абс. /мкл	165 (131-198)	243 (194-292)*	220 (167-273)*	247 (177-316)*	334 (272-396)* **
CD8	%	59 (55-63)	57 (53-61)	56 (52-60)	55 (50-60)	56 (52-60)
	абс. /мкл	755 (611-900)	702 (578-826)	660 (538-742)	673 (523-824)	675 (578-726)
CD4/CD8		0,24 (0,17-0,31)	0,41 (0,30-0,52)*	0,38 (0,29-0,47)*	0,40 (0,29-0,51)*	0,45 (0,35-0,55)*

Примітки: * – значима за критерієм Вілкоксона (P<0,05) розбіжність з базовим рівнем, ** – з 12 тижнями.

Вже через 12 тиж. після початку лікування відмічалось значиме (P<0,01) підвищення абсолютної кількості CD4-лімфоцитів (+78 клітин/мкл), відносної кількості CD4-лімфоцитів (+7 %) та імунорегуляторного індексу (в 1,7 разу). В подальшому, на 24-36 тиж. лікування, мало місце деяке зниження цих трьох імунологічних показників, однак вони залишалися значно вищими, ніж до початку лікування.

Показники абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів протягом 36 тиж. лікування значимо

не відрізнялися. Рівень CD8-лімфоцитів – як абсолютної, так і відносної кількості протягом 48 тиж. лікування мав тенденцію до зниження.

Через 48 тиж. лікування у хворих відмічено значиме підвищення загальної кількості Т-лімфоцитів на 20 %, головним чином за рахунок дворазового підвищення абсолютної кількості Т-хелперів (відносна кількість підвищилася в 1,6 разу). Імунорегуляторний індекс протягом всього часу спостереження мав позитивний приріст і його підвищення через 48 тиж. лікування склало 1,8 разу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При оцінці динаміки рівня CD4-лімфоцитів на фоні ВААРТ залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції (табл. 2) виявлено, що початкова кількість Т-хелперів у пацієнтів з різними клінічними стадіями

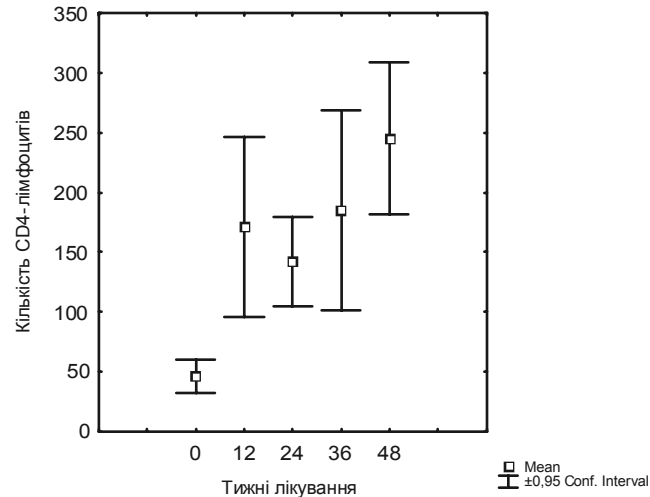
суттєво не відрізнялася. Через 48 тиж. лікування найбільший приріст абсолютної кількості CD4-лімфоцитів зафіксовано у пацієнтів з III клінічною стадією.

Таблиця 2

Рівень CD4-лімфоцитів у хворих з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції [М (95%CI)]

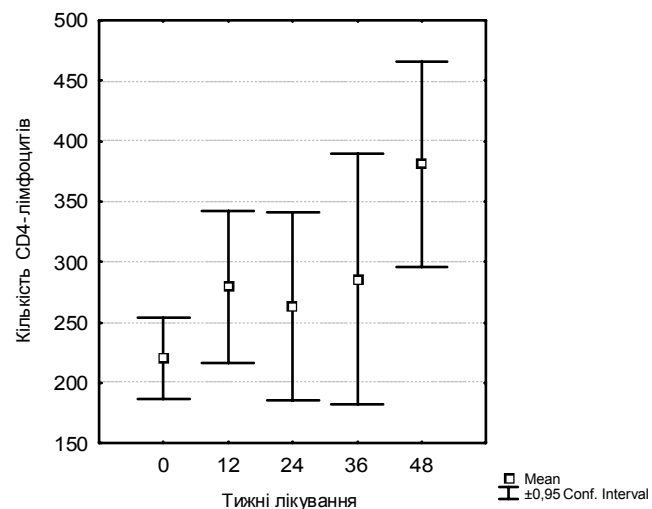
Клінічна стадія	Рівень CD4-лімфоцитів до лікування	Рівень CD4-лімфоцитів через 48 тиж. ВААРТ	Приріст	
			абс	%
II (n=12)	188 (107-268)	319 (151-487)	+131	+169
III (n=26)	157 (117-197)	354 (263-444)	+197	+225
IV (n=12)	164 (62-267)	297 (191-403)	+133	+181

Виявлено залежність динаміки кількості Т-хелперів від початкового їх рівня в обстежених хворих. У пацієнтів з початковим рівнем CD4-лімфоцитів менше 100 кл./мкл (середній показник 45) за 48 тиж. лікування приріст склав +200 кл./мкл (середній показник 245) (мал. 1). При вищому початковому рівні CD4-лімфоцитів (>100 кл./мкл) приріст кількості Т-хелперів склав +160 кл./мкл (початковий – 220, через 48 тиж. – 380) (мал. 2).



Мал. 1. Динаміка абсолютної кількості Т-хелперів на фоні ВААРТ у пацієнтів з початковим рівнем CD4+ менше 100 кл./мкл.

Проведене дослідження підтверджує дані інших авторів [6-8] про те, що на фоні ВААРТ максимальне підвищення кількості CD4-лімфоцитів спостерігається в перші 12 тиж. лікування. У той же час, на відміну від закордонних досліджень [9, 10], в яких протягом 48 тиж. лікування динаміка Т-хелперів стійко позитивна, у наших пацієнтів на 24-му тижні лікування ми спостерігали тенденцію до зниження кількості CD4-лімфоцитів. Причини цього явища потребують подальшого вивчення.



Мал. 2. Динаміка абсолютної кількості Т-хелперів на фоні ВААРТ у пацієнтів з початковим рівнем CD4+ більше 100 кл./мкл.

Висновки

- 1. На фоні ВААРТ через 48 тиж. лікування відмічається значиме підвищення рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів, імунорегуляторного індексу.
- 2. Найбільший приріст кількості CD4-лімфоцитів відмічається через 12 тиж. після початку ВААРТ незалежно від стадії ВІЛ-інфекції.
- 3. На 24-му тиж. лікування спостерігається тенденція до зниження абсолютної кількості CD4-лімфоцитів.
- 4. Найбільший приріст абсолютної кількості CD4-лімфоцитів на фоні ВААРТ зафіксовано у пацієнтів з III клінічною стадією ВІЛ-інфекції.

Література

1. Щербінська А.М. Медичні аспекти проблеми ВІЛ/СНІД в Україні // Мистецтво лікування. – 2006. – № 2 (28). – С. 14-16.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Freedberg K.A., Losina E., Weinstein M.C. et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 344. – P. 824-831.

3. Garcia de Olalla P., Knobel H., Carmona A. et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients // J. Acquir. Imm. Defic. Syndr. – 2002. – V. 30. – P. 105-110.

4. Palella F.J., Delaney K.M., Moorman A.C. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators // N. Engl. J. Med. – 1998. – V. 338. – P. 853-860.

5. Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach. – World Health Organization, 2003.

6. Smith C.J., Sabin C.A., Youle M.S. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy // J. Infect. Dis. – 2004. – V. 190. – P. 1860-1868.

7. Le Moing V., Thiebaut R., Chene G. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen // Ibid. – 2002. – V. 185. – P. 471-480.

8. Deeks S.G., Barbour J.D., Grant R.M., Martin J.N. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia // AIDS. – 2002. – V. 16. – P. 201-207.

9. Chaisson R.E., Keruly J.C., Moore R.D. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART // JAMA. – 2000. – V. 284. – P. 3128-3129.

10. Garcia F., De Lazzari E., Plana M. et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count // J. AIDS. – 2004. – V. 36. – P. 702-713.

KYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN HIV-INFECTED PATIENTS AGAINST BACKGROUND OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

D.H. Zhyvytsia

SUMMARY. We studied changes in immunological parameters after the administration of highly active antiretroviral therapy (HAART) in 50 HIV-infected patients. The most significant changes during the 48-week study period were revealed for T-cells, CD4+ T-cells, CD4+/CD8+. The biggest increase of CD4+ T-cells was after 12 weeks of highly active antiretroviral therapy independently on HIV-infection stage. After 24 weeks of HAART the CD4+ T-cells amount was tended to decrease.

Key words: HIV-infection, highly active antiretrovirus therapy, CD4-lymphocytes.

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.98:578.828

І.Г. Грижак, Р.С. Остяк, О.Я. Пришляк, Л.Р. Грижак, О.Б. Дикий, М.В. Пюрик ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВІЛ В УМОВАХ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРОМУ

Івано-Франківський державний медичний університет,
обласний центр профілактики ВІЛ-інфекції і боротьби зі СНІД

Вивчені особливості факторів ризику поширення ВІЛ-інфекції при наданні медичної і парамедичної допомоги населенню. Встановлено, що у 17 % медиків з груп ризику регулярно виникають небезпечні на зараження ВІЛом ситуації. Таємниця діагнозу ВІЛ-інфекції у стаціонарного хворого ускладнює умови профілактики внутрішньолікарняного поширення ВІЛу та проведення постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції серед медиків. Надання парамедичної допомоги немедиками супроводжується контактом із потенційно інфікованим біологічним матеріалом.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, медпрацівники, професійне зараження, чинники ризику.

На відміну від інших великих епідемій минулого епідемія ВІЛ-інфекції не є самообмежувальною. Це зумовлено особливостями інфекційного процесу – взаємодії збудника з імунною системою організму. ВІЛ в організмі людини не тільки здатний уникати імунного контролю, але й сам уражає ключові ланки імунної системи, спричинюючи тяжкий незворотний імунodefіцит. Натомість, створен-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня ефективних вакцин на сучасному етапі залишається нездійсненим завданням, а тому імунного прошарку серед населення сформуватися не може у принципі. Ризик зараження також не залишається сталою величиною – він зростає з року в рік пропорційно до відсотка ураженого населення в регіоні [1].

В Україні зареєстровано більше 120 тис. людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), що складає 1,5 % дорослого населення. За даними серомоніторингу, в 2006 р. поширеність ВІЛ-інфекції зросла на 15,5 % і склала 154,3 на 100 тис. населення. Івано-Франківська область перебуває у стабільній фазі епідемії з незначною тенденцією до зменшення популяції ЛЖВ (- 4.1 %) [2].

У несприятливих епідемічних умовах виникає необхідність в оцінці існуючих і розробці додаткових заходів безпеки персоналу та пацієнтів лікувально-профілактичних закладів для зниження ризиків зараження на ВІЛ у процесі професійного надання медичної допомоги хворим.

Метою роботи було вивчити епідемічний стан населення в Івано-Франківській області та оцінити наявність ризиків передачі ВІЛ-інфекції в лікувально-профілактичних закладах (ЛПЗ), запропонувати рекомендації для вдосконалення інфекційного контролю.

Матеріали і методи

Вивчено статистичні показники, взяті в Івано-Франківському обласному центрі профілактики ВІЛ-інфекції і боротьби зі СНІДом, проведено анкетування 139 медпрацівників, які мають професійний контакт із потенційно інфікованим біологічним матеріалом: хірурги – 26, акушер-гінекологи – 25, оториноларингологи – 16, стоматологи – 19, невропатологи – 8, маніпуляційні медсестри – 21, санітарки – 24, а також 72 не медики.

Результати досліджень та їх обговорення

Станом на 1.01.2007 р. в області зареєстровано 804 ВІЛ позитивні особи. Шляхи передачі інфекції в області серед дорослого населення пов'язані насамперед з поведінковим ризиком (63,2 % – споживання ін'єкційних наркотиків (СІН), 22,3 % – статеві стосунки), а серед дітей – із перинатальним контактом (4,7 %). Фактів зараження в лікувальних установах пацієнтів і медиків в області не зафіксовано, однак існування у 9,8 % невстановленого шляху дозволяє припустити, що він все-таки відіграє деяку роль. Загальна ураженість населення на цей період склала 45,07 на 100 тис. населення. Частка жінок і дітей серед них

неухильно зростає і на початок 2007 р. жінки становили 44,0 %, а діти до 14 років – 13,3 %.

Поширення ВІЛу в різних контингентах населення неоднакове (табл. 1). Високі відсотки інфікованих мають такі контингенти: СІН (31,94 %), особи в закладах позбавлення волі (15,15 %), гетеросексуальні партнери ВІЛ-позитивних осіб (17,64 %), анонімно обстежені особи (5,34 %). Це відображає наявність низки суб'єктивних і об'єктивних чинників, що здатні нівелювати запобіжні ефекти від заходів зі зниження шкоди, які проводяться у суспільстві (бар'єри у статевих контактах й одноразові шприци для СІН) [3]. Високий ступінь інфікованості спостерігається серед передчасно померлих людей, яким проведений судмедекспертний розтин – 17,65 %. Ця обставина зумовлює наростання ризику професійного зараження у судмедекспертів й патологоанатомів.

Натомість, залишається порівняно низьким рівень інфікування донорів (0,06 %) і вагітних (0,08 %). Реальний відсоток інфікованого населення із числа всіх тестованих осіб складає в Прикарпатському регіоні 0,47 %, що вдвічі менше від загальнодержавного показника – 1,16 % (табл. 1).

Позитивним показником є відсутність випадків інфікування медпрацівників та пацієнтів у лікувальних закладах міста. Однак при анкетуванні 139 медпрацівників виявлено існування ризику зараження та недостатню їх настороженість. Ризиковані ситуації (табл. 2) виникають доволі часто. У лікарів хірургічного профілю (хірурги, акушер-гінекологи, ЛОР, стоматологи) вони полягають в прориві, проколі, порізі рукавичок, попаданні крові на неушкоджені шкіру і слизові оболонки, проколи чи порізи шкіри під час операції тощо. Лікарі стоматологи і ЛОР часто працюють без захисних щитків і окулярів, що сприяє потраплянню на шкіру обличчя і кон'юнктиву аерозолі слюни з домішками крові або гною пацієнта. Деякі невропатологи здійснюють спинномозкову пункцію без рукавичок. У медсестер бувають проколи рукавичок і шкіри порожнистою голкою, у санітарок – випадковий укол порожнистою голкою під час прибирання та контакт з постільною білизною, яка контамінована кров'ю чи виділеннями з рани хворого. Треба зазначити, що більший ризик і нехтування правилами безпеки притаманні медикам старшої генерації, які менше усвідомлюють небезпеку зараження на ВІЛ-інфекцію. Після небезпечного контакту з потенційно-забрудненим біологічним матеріалом тільки 60 % медиків звертаються

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Відсоток ВІЛ-позитивних серед обстежених осіб в Івано-Франківській області (2006 р.)

Група населення	Кількість обстежених	Кількість ВІЛ «+»		В Україні, %
		абс.	%	
Гетеросексуальні контакти з ВІЛ «+» особами	17	3	17,64	18,39
СІН	191	61	31,94	16,49
Хвороби, які передаються статевим шляхом	401	2	0,50	1,53
Численні статеві незахищені контакти	315	3	0,95	2,24
Призовники	8	1	12,50	0,09
Звернулися за довідкою	3592	4	0,11	
Донори крові	14340	9	0,06	0,13
Вагітні	20327	17	0,08	0,33
Діти з перинатальним контактом	33	16	48,48	
Позбавлені волі	165	25	15,15	12,06
Клінічні показання	3862	5	0,13	3,63
Анонімно обстежені	206	11	5,34	3,63
Медпрацівники з професійним ризиком	658	0	0	
Реципієнти препаратів крові	6	0	0	
Профогляди	608	3	0,49	
Померлі	17	3	17,65	
Інші особи	683	10	1,46	
Всього тестувань	45538	215	0,47	1,16

за постконтактною профілактикою, що відображає як знижений рівень настороженості, деколи фаталізм, так і неоднозначність ситуації, що склалася [4, 5]. Окремі хірурги заявляють, що отримують травми під час операцій мало не щомісяця, а отже, вживати місячну антиретровірусну профілактику їм доведеться постійно?

На сьогодні хірурги рідко користуються двома парами рукавичок при виконанні операції ВІЛ-інфікованому пацієнту, а саме тому, що вчасної інформації про ВІЛ-статус хворого вони не мають. Поки що хірурги не забезпечені кольчужними рукавичками, які створюють додатковий захист від травматизації рук ріжучими предметами.

Таблиця 2

Оцінка медпрацівниками власного ризику зараження ВІЛом при здійсненні професійних обов’язків

Медпрацівники	Кількість осіб, які мали потенційно-небезпечні контакти з біологічною рідиною за останні 3 міс.		Кількість осіб, які проводили маніпуляції без належних засобів захисту за останні 3 міс.		Кількість осіб, які звернулися за постконтактною профілактикою	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хірурги різних профілів (n=26)	9	34,61	0	0	5	11,50
Стоматологи (n=19)	3	15,79	1	5,26	2	10,53
ЛОР (n=16)	2	12,50	5	31,25	1	6,25
Акушер-гінекологи (n=25)	3	12,0	0	0	2	8,0
Невропатологи (n=8)	1	12,50	1	12,50		-
Медсестри (n=21)	3	14,29	0	0	2	9,50
Санітарки (n=24)	2	8,33	1	4,17	2	8,33
Всього (n=139)	23	16,55	8	11,51	14	10,07
Не медики (n=72)	4	5,56	-	-	-	-

У 2006 р. 14 медиків області пройшли чотири-тижневий профілактичний курс антиретровірусної терапії (АРТ) – зідолам і калетра (AZT+3TC+LPR/

rtv) (табл. 3). Із 5 хірургів, які отримали постконтактну хіміопрофілактику, тільки 2 знали про ВІЛ-позитивний статус свого пацієнта, 2 пацієнти дали

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

згоду на тестування на ВІЛ вже після прохання, а один пацієнт відмовився від тестування. Медсестри і санітарки отримали повний курс АРТ після того, як у змивах зі шприца чи голки знайдені антитіла до ВІЛ. У тому разі, коли антитіл не було, профілактику припиняли. Контроль за сероконверсією здійснювали упродовж 1 року (1, 3, 6, 12 міс. від початку постконтактної АРТ) [6]. В жодному разі сероконверсії у медиків зафіксовано не було.

Необхідно підтримати всі права ВІЛ-позитивної особи на якісне лікування і збереження конфіденційності діагнозу. Однак, конфіденційність не тотожна секретності. Утаємничення діагнозу від лікуючого лікаря в стаціонарі часто не відіграє позитивної ролі для пацієнта. Не знаючи статусу пацієнта, лікар мимовільно може обрати неправильну тактику ведення хворого. Не можна безоглядно твердити, що лікування ВІЛ-інфікованого не відрізняється від лікування ВІЛ-неінфікованого пацієнта, якщо це не стосується саме ВІЛ-інфекції. Із прогресуванням імунodefіциту частішає така патологія, як абсцеси, флегмони, бешиха з некрозами шкіри, фасцій, м'язів, тромбофлебіт, гнійний лімфаденіт, перитоніт, менінгіт, менінгоенцефаліт, анемії, онкологічна і гематологічна патологія, хронічні захворювання травного каналу, хронічні неспецифічні захворювання легень, туберкульоз, шкірні захворювання тощо. Без специфічної високоактивної АРТ лікування пацієнтів із такими станами буде безуспішним, а часом і невинувато травматичним чи токсичним. Незнання ВІЛ-статусу хворого перешкоджає вчасному призначенню необхідної пацієнту АРТ або призведе до небажаного переривання вже отримуваної схеми.

У стаціонарах хірургічного профілю ВІЛ-інфіковані пацієнти схильні до гнійних ускладнень, сприйнятливі до внутрішньолікарняних інфекцій, а тому перетворюються в потенційне джерело полірезистентних мікроорганізмів. Ця обставина вимагає ізоляції ВІЛ-інфікованого пацієнта та вдумливого його ведення як в передопераційному, так і в післяопераційному періоді.

В акушерстві питання ведення ВІЛ-позитивної вагітної вирішене більш досконало. Насамперед тому, що усім вагітним двічі уточнюється статус за допомогою тестування на ВІЛ – при взятті на облік і в 28 тиж. вагітності. За умови поступлення на роди жінки, яка не перебувала на обліку в жіночій консультації, ставиться швидкий тест на антитіла до ВІЛ. Це допомагає вирішити питання про спосіб і тактику родорозрішення, а також схему профілактики вертикального шляху передачі ВІЛ від ма-

тері до дитини [7]. Також статус дітей, які інфіковані перинатально, не є секретним для лікуючого лікаря, але залишається суворо конфіденційним. Така обставина допомагає успішно вирішувати медико-соціальні проблеми ВІЛ-інфікованої дитини [8].

Підвищити безпеку медперсоналу та вдосконалити медичну допомогу пацієнтам стаціонарів змогло б законодавче обмеження таємниці діагнозу ВІЛ-інфекції для лікуючого лікаря, при збереженні суворої конфіденційності. Статус ВІЛ-інфікованого пацієнта також повинен бути відомим для сімейного чи дільничного лікаря, фтизіатра. Доцільно було б усіх стаціонарних хворих тестувати на ВІЛ-інфекцію, подібно як обстежують на сифіліс. В екстрених випадках виникає необхідність у проведенні швидкого тесту на ВІЛ. Це стосується хворих із політравмами, невідкладними станами, із необхідністю термінового проведення реанімаційних заходів чи оперативних втручань. Однак для спеціалістів амбулаторно-поліклінічних закладів, лікарів швидкої допомоги, стоматологічних кабінетів ВІЛ-статус пацієнта знати не обов'язково і це допоможе підвищити соціальний захист людини.

Нерідко у побуті виникають ситуації, загрозливі на зараження на ВІЛ – у 5,56 % опитаних не медиків (табл. 2). Вдома родичам деколи доводиться допомагати людині із кровотечами, носовою чи після побутових поранень, травм, перев'язувати рани, трофічні виразки тощо. Серед опитаних не медиків практично ніхто не використовував латексні рукавички або використовував їх інколи. У правила дорожньої безпеки входить вимога надання парамедичної допомоги потерпілим в автокатастрофі. Існують повідомлення про надання парамедичної допомоги чи навіть рододопомоги в позалікарняних умовах випадковими людьми (наприклад, працівниками міліції). Дані ситуації несуть із собою неабияку небезпеку зараження. На сьогодні законодавство засекречує діагноз особи від відповідального представника родини чи сім'ї, який постійно доглядає за ВІЛ-інфікованим у домашніх умовах. З огляду на це необхідно збільшувати прихильність населення до застосування рукавичок при наданні парамедичних видів допомоги не медиками.

Висновки

1. Встановлено, що в 16,55 % опитаних медиків регулярно виникає контакт із потенційно ВІЛ-контамінованим біологічним матеріалом.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Таємниця ВІЛ-статусу стаціонарного хворого від лікуючого лікаря знижує якість лікувально-діагностичного процесу та ускладнює передумови для постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції у медиків.

3. В умовах зростання популяції ЛЖВ виникає необхідність подальшого удосконалення законодавчої бази, що дозволило б впровадити в лікувальні заклади стаціонарного типу швидке тестування на ВІЛ.

4. Особи, які не є медиками, при наданні парамедичної допомоги рідним у випадках побутових поранень і носових кровотеч контактують із біологічним матеріалом (кров'ю), підлягають ризику інфікування ВІЛом.

Література

1. Медико-профілактичні аспекти ВІЛ-інфекції та СНІДу в лікарській практиці / Дикий Б.М., Грижак І.Г., Щербінська А.М. та ін. – Івано-Франківськ: вид-во ІФДМУ, 2007. – 235 с.

2. ВІЛ-інфекція в Україні (інформаційний бюлетень № 27). МОЗ України, Український центр профілактики і боротьби зі СНІД. – Київ, 2007. – 32 с.

3. Соціально-економічні наслідки епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні: нові прогнози. – К.: Український інститут соціальних досліджень, 2003. – 146 с.

4. Куроедова В.Д., Коршенко В.О. Професійний ризик зараження стоматологів та оцінка рівня знань з питань профілактики ВІЛ/СНІДу // Вісник стоматології. – 2003. – № 2. – С. 59-61.

5. Як захистити себе і своїх колег від зараження ВІЛ під час професійної діяльності: останні рекомендації CDC // Медицина світу. – 2003. – № 6. – С. 428-432.

6. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – МОЗ України, 2004. – 112 с.

7. Клінічний протокол акушерської та гінекологічної допомоги. – Наказ МОЗ України від 15.12.2003 р. – 45 с.

8. Клінічний протокол з лікування опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих захворювань у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД дітей. – МОЗ України, 2006. – 172 с.

RISK FACTORS OF HIV SPREAD AMONG
PARAMEDICAL AIDES TO
THE PATIENT

I.H. Hryzhak, R.S. Ostiak, O.Ya. Pryshliak, L.R. Hryzhak, O.B. Dyky, M.V. Piuryk

SUMMARY. *The features of risk factors of HIV-infections spread are studied at providing of medical and paramedical aids to the population. It is set that in 17 % physicians from the risk-group have regulary situations dangerous on the HIV infectioning. The secret diagnosis of HIV-infection at the in-patient complicates the terms of prophylaxis of nosocomial spread of HIV and conducting of post-contact prophylaxis among the physicians. The paramedical help by people who are not physicians is accompanied by the contact with the potentially infected biological material.*

Key words: HIV-infection, medical staff, professional infectioning, risk factors.

© Кузнєцов С.В., Кірсанова Т.О., 2007
УДК 616.31-022.6:612.017.1]-053.2

С.В. Кузнєцов, Т.О. Кірсанова

ІМУННА ВІДПОВІДЬ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНУ
МОНО-ТАМІКСТ-ІНФЕКЦІЮ

Харківський державний медичний університет

Проведене комплексне імунологічне обстеження дітей, хворих на ротавірусну моно- (РВІ) та мікст-інфекцію (РВМІ). Показники імунної відповіді хворих на РВІ характеризуються фізіологічним рівнем CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ CD14⁺ лімфоцитів, Ig A, M, G та підвищеним рівнем CD19⁺ протягом усього періоду захворювання. При РВМІ протягом усього періоду хвороби зни-

жений рівень субпопуляцій лімфоцитів: CD3⁺, CD4⁺ та CD8⁺ на тлі фізіологічного рівня CD14⁺ і підвищеного рівня CD19⁺, утримується фізіологічний рівень Ig A, M та G, а в період ранньої реконвалесценції підвищується рівень IgG.

Ключові слова: ротавірусна інфекція, імунна відповідь, діти.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема гострих кишкових інфекцій (ГКІ) має велику медичну та соціальну значущість. В останні роки етіологічна структура ГКІ змінюється, значно зростає роль вірусів, у тому числі – ротавірусів [1, 2]. Частота захворюваності на діарею ротавірусної природи у загальній структурі захворюваності кишковими інфекціями в різних країнах коливається від 35 до 75 % та має тенденцію до зростання [3, 4]. Саме ротавіруси, як правило, спричинюють тяжкі діареї, від яких щорічно помирає близько 1 млн дітей віком до 5 років [5, 6]. Про широку розповсюдженість ротавірусної інфекції свідчить часте виявлення антитіл до ротавірусів у крові дітей та дорослих. До кінця третього року життя майже у 90 % дітей знаходять ці антитіла, що за розповсюдженістю програє тільки респіраторним вірусним інфекціям [7, 8].

В Україні захворюваність на ротавірусну інфекцію складає біля 40 % від загальної кількості кишкових інфекцій, а також кожен рік з'являються повідомлення про епідемічні спалахи у тому чи іншому регіоні країни [1, 9].

Деякі автори вказують на те, що в 60-70 % випадків ротавірусна інфекція реєструється не як моно-, а як мікст-інфекція, що найчастіше зумовлена поєднанням ротавірусів з бактерійною флорою [3, 7]. Значне поширення ротавірусної інфекції серед населення на всіх континентах світу з періодичними епідемічними підйомами та можливістю виникнення тяжких форм недуги, часте ураження дітей перших років життя визначають її актуальність [1, 10, 11].

Метою дослідження є удосконалення діагностики та терапії ротавірусної моно- та мікст-інфекції у дітей на основі вивчення особливостей імунної відповіді хворих.

Матеріали і методи

Проведене комплексне імунологічне обстеження 94 хворих дітей віком від 1 міс. до 5 років; з них у 30 дітей діагностована ротавірусна моно-інфекція, у 64 – ротавірусна мікст-інфекція. З метою порівняння імунних показників хворих проведено обстеження 30 здорових дітей (контрольна група), зіставних за статтю та віком, які протягом 3 останніх місяців не хворіли.

Верифікацію діагнозу здійснювали шляхом виявлення ротавірусного антигену в калових масах хворих та визначення титру антитіл до нього в динаміці хвороби методом імуноферментного аналізу (ІФА). Верифікація ротавірусної мікст-інфекції – шляхом додаткового бактеріологічного дослідження випорожнень (виділення умовно-патогенних мікроорганізмів: протей і

клебсієли; патогенних бактерій: шигел, сальмонел, патогенних штамів ешерихій) і виявлення динаміки титру антитіл за допомогою реакції аглютинації до виділених штамів мікроорганізмів за час спостереження за хворими.

Усі хворі імунологічно обстежені в гострому періоді недуги та в період ранньої реконвалесценції: визначені вміст популяцій та субпопуляцій імунних клітин (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD14⁺, CD19⁺) (метод моноклональних антитіл) та імуноглобулінів класів А, М, G (метод простої радіальної імунодифузії) у крові.

Результати досліджень та їх обговорення

Під спостереженням перебувало 94 дитини віком від 1 міс. до 5 років; з них у 30 дітей (31,9 %) діагностована PBI, у 64 (68,1 %) – PBMI, при цьому у 48 (75,1 %) вона була обумовлена поєднанням ротавірусів із умовно-патогенною флорою (*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* та *P. vulgaris*) і у 16 (24,9 %) – із патогенною флорою (*Shigella*, *Salmonella*, патогенні штами *E. coli*).

При аналізі імунологічних показників виявлено, що у крові хворих на PBI в гострий період показники кількісного вмісту лімфоцитів CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ та CD14⁺ не відрізнялися від таких у здорових дітей, а рівень CD19⁺ значно підвищувався. При PBMI в гострий період хвороби знижувався рівень субпопуляцій лімфоцитів CD3⁺, CD4⁺ та CD8⁺ на тлі фізіологічного рівня CD14⁺ та підвищеного рівня CD19⁺ порівняно з показниками здорових дітей. Відзначено вірогідне зниження показників відносного вмісту CD3⁺, CD4⁺ та CD8⁺ лімфоцитів у гострий період PBMI порівняно з відповідними показниками хворих на PBI (табл. 1).

У динаміці захворювання при PBI рівень CD3⁺ та CD4⁺ лімфоцитів підвищувався, а CD19⁺ – дещо знижувався. При PBMI відмічалось підвищення рівня CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ та CD14⁺ й зниження рівня CD19⁺, але ці зміни були незначними. У період ранньої реконвалесценції відмічене вірогідне зниження показників вмісту CD3⁺ та CD4⁺ лімфоцитів та підвищення рівня CD14⁺ у хворих на PBMI порівняно з показниками хворих на PBI.

Рівень Ig A, M та G крові хворих в гострий період був однаковим в обох групах пацієнтів і суттєво не відрізнявся від показників здорових дітей (табл. 2).

В динаміці захворювання кількісний вміст Ig A, M та G у хворих на PBI залишався практично таким же, при PBMI рівень Ig A та M не відрізнявся від показників здорових дітей, а IgG – трохи підвищувався.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Рівень субпопуляцій лімфоцитів (%) крові хворих на РВІ та РВМІ у різні періоди захворювання (M±m)

Показник	Контрольна група	Період хвороби	РВІ	РВМІ
CD3 ⁺	60,6±1,2	Гострий	58,6±0,6	52,2±0,9 ^{1,2}
		Рання реконвалесценція	61,9±0,6 ³	55,0 ±0,7 ^{1,2,3}
CD4 ⁺	36,3±0,8	Гострий	36,0±0,4	30,1±0,7 ^{1,2}
		Рання реконвалесценція	37,7±0,4 ³	32,7±0,8 ^{1,2,3}
CD8 ⁺	25,7±0,7	Гострий	24,2±0,5	19,8±0,8 ^{1,2}
		Рання реконвалесценція	24,3±0,6	22,8±0,6 ^{1,2}
CD14 ⁺	13,3±0,7	Гострий	14,6±0,5	13,6±0,9
		Рання реконвалесценція	13,4±0,6	16,0±0,7 ^{1,2,3}
CD19 ⁺	17,3±0,8	Гострий	22,1±0,5 ¹	23,3±0,6 ¹
		Рання реконвалесценція	20,8±0,8 ¹	22,2±0,6 ¹

Примітки (тут і далі): ¹ – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових дітей; ² – з показниками дітей, хворих на РВІ; ³ – вірогідна різниця порівняно з показниками в гострий період недуги.

Таблиця 2

Вміст імуноглобулінів (г/л) А, М та G у крові хворих на РВІ та РВМІ в різні періоди захворювання (M±m)

Показник	Контрольна група	Період хвороби	РВІ	РВМІ
IgA	0,58±0,24	Гострий	0,64±0,10	0,60 ±0,10
		Рання реконвалесценція	0,62±0,10	0,55 ±0,03
IgM	0,62±0,23	Гострий	0,91±0,10	0,92 ±0,03
		Рання реконвалесценція	0,89±0,10	0,88 ±0,02
IgG	7,22±2,07	Гострий	9,26±0,30	9,55 ±0,30
		Рання реконвалесценція	10,1±0,50	11,00±0,20 ³

Таким чином, рівень деяких показників імунного статусу хворих можна вважати як ознаку диференційної діагностики РВІ та РВМІ. Так, при зниженні рівня лімфоцитів CD3⁺ до (52,2±0,9) % та CD4⁺ до (30,1±0,7) % у гострому періоді недуги й підвищенні рівня CD14⁺ до (16,0±0,7) % в період ранньої реконвалесценції ймовірнішим буде наявність у хворих ротавірусної мікст-інфекції, ніж ротавірусної моно-інфекції.

З урахуванням того, що при РВМІ відмічається виражене пригнічення клітинної ланки імунної системи протягом усього захворювання, вважаємо необхідним переглянути стандарти лікування цього інфекційного процесу на користь включення до схеми терапії імуномодуючих засобів парціальної дії.

Висновки

1. Показники клітинної ланки імунної відповіді хворих на РВІ характеризуються фізіологічним рівнем CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD14⁺ лімфоцитів і підвищеним рівнем CD19⁺, а при РВМІ – зниженим рівнем субпопуляцій лімфоцитів: CD3⁺, CD4⁺ та CD8⁺ на тлі фізіологічного рівня CD14⁺ і підвищеного рівня CD19⁺.

2. Показники гуморальної ланки імунітету при РВІ характеризуються фізіологічним рівнем імуноглобулінів А, М та G протягом усього періоду недуги, а при РВМІ – фізіологічним рівнем А, М та G в гострий період хвороби та підвищеним рівнем імуноглобуліну G в період ранньої реконвалесценції.

3. Низькі рівні Т-лімфоцитів (CD3⁺, CD4⁺ та CD8⁺) у крові хворих на РВМІ протягом маніфестації патологічного процесу, вірогідно, потребують розгляду питання про включення імунокорегуючих засобів парціальної дії у стандарти терапії хворих на ротавірусну мікст-інфекцію.

Література

1. Мінков І.П., Пігель Г.О. Ротавірусна інфекція у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 6. – С. 5-7.
2. Cheng A.C., McDonald J.R., Thielman N.M. Infectious diarrhea in developed and developing countries // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – V. 39, N 9. – P. 757-773.
3. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция. – М.: Лань, 2000. – 272 с.
4. Parashar U.D., Gibson C.J., Glass R.I. et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – V. 9, N 5. – P. 565-572.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

5. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Аксенов О.А. Ротавирусная инфекция у детей // Росс. вест. перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 5. – С. 51-56.
6. Foppa I.M., Karmaus W., Ehken B. et al. Health care-associated rotavirus illness in pediatric inpatients in Germany, Austria and Switzerland // Infect. Control Hosp. Epidemiology. – 2006. – V. 27, N 6. – P. 633-635.
7. Reidy N., O'Halloran F., Fanning S. et al. Emergence of G3 and G9 rotavirus and increased incidence of mixed infections in the southern region of Ireland 2001-2004 // J. Med. Virol. – 2005. – V. 77, N 4. – P. 571-578.
8. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresse J.S., Glass R.I. Rotavirus and severe childhood diarrhea // Emerg. Infect. Dis. – 2006. – V. 12, N 2. – P. 304-306.
9. Дзюблик І.В., Шунько Є.Є., Катоніна С.П. та ін. Ротавірусна інфекція: Навч.-метод. посібник для лікарів. – К.: Олпрінт, 2004. – 118 с.
10. Jaimes M.C., Rojas O.L., Gonzalez A.M. et al. Frequencies of virus-specific CD4(+) and CD8(+) T lymphocytes secreting gamma interferon after acute natural rotavirus infection in children and adults // J. Virology. – 2002. – V. 76, N 10. – P. 4741-4749.
11. Gonzalez A.M., Jaimes M.C., Cajiao I. et al. Rotavirus-specific B cells induced by recent infection in adults and children predominantly express the intestinal homing receptor // Virology. – 2003. – V. 305, N 1. – P. 93-105.

IMMUNE RESPONSE OF CHILDREN WITH ROTAVIRAL AND MIXED INFECTION

S.V. Kuznetsov, T.O. Kirsanova

SUMMARY. The article presents the results of the complex study of immune response in children with rotaviral (RV) mono- and mixed infection (RVMI). The immune status of RV is characterized by physiological level of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD14⁺ lymphocytes, IgA, M, G and increased level of CD19⁺ during the whole period of the disease. The immune status of RVMI is characterized by decreased level of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ lymphocytes against the background of physiological level of CD14⁺, increased level of CD19⁺ during the whole period of the disease, physiological level of IgA, M, G in acute period and increased level of IgG in early convalescence period.

Key words: rotaviral infection, immune response, children.

© Усачова О.В., 2007
УДК 618.3+616-053.3]-06:616/523:[616/98:578.825.12]-076

О.В. Усачова

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕЦИФІЧНОГО СЕРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ЩОДО ЦИТОМЕГАЛОВІРУСУ І ВІРУСІВ ГЕРПЕСУ І, ІІ ТИПІВ У ВАГІТНИХ І ДІТЕЙ РАНЬНОГО ВІКУ

Запорізький державний медичний університет

Наведено дані специфічного серологічного обстеження 310 вагітних і 90 дітей раннього віку відносно цитомегаловірусу (ЦМВ) та вірусів герпесу 1-го й 2-го типів. Виділено групи ризику вродженого інфікування плода і новонародженого цими збудникам і періоди найчастішого постнатального інфікування дітей раннього віку.

Ключові слова: цитомегаловірус, герпесвіруси, специфічний серологічний профіль, вагітні, діти раннього віку.

Медико-соціальна проблема герпесвірусних інфекцій зумовлена тим, що вони належать до надзвичайно поширених інфекційних захворювань, мають широкий спектр клінічних ознак (від безсимптомних форм до тяжких уражень нервової системи та вісцеральних органів), можуть бути передані плоду трансплацентарно та під час пологів з розвитком вродженої форми хвороби. Серед герпесвірусів найбільш поширеними є віруси простого герпесу 1-го й 2-го типів (ВПГ-1/2) і (ЦМВ). Дані літератури свідчать про те, що до 80 %

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дорослого населення інфіковано ВПГ-1, а ВПГ-2 – 10 % жінок і 15 % чоловіків [1, 2]. У різних країнах частота інфікування ЦМВ коливається від 45 до 98 %. Інфікування ВПГ-1 зазвичай відбувається у перші 3 роки життя дитини [3, 4], а у країнах, що розвиваються, 10-35 % дітей протягом першого року інфікуються ЦМВ [5, 6].

Особливо небезпечними є внутрішньоутробні форми герпесвірусних інфекцій. Так, інфікуються ЦМВ 1-1,5 % плодів, у 10 % яких у подальшому виявляються ураження нервової системи (мікроцефалія, затримка розумового розвитку, судоми), органу зору (хоріоретиніт), слуху (майже до повної глухоти), печінки і селезінки (гепатоспленомегалія, гепатит, тромбоцитопенія) тощо [5-7]. Внутрішньоутробна та перинатальна герпетична інфекція, викликана ВПГ-1, може бути причиною перинатальної летальності, передчасних пологів і ранішньої інвалідизації (глухота, сліпота, судоми, парези, паралічі, гепатоспленомегалія, розумова відсталість) [1, 2].

Мета роботи – визначення інфікування вагітних і динаміки первинного інфікування новонароджених і дітей раннього віку вірусами герпесу 1-го, 2-го типів і ЦМВ за результатами порівняльного аналізу специфічного серологічного профілю наведеного контингенту обстежених.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 310 вагітних і 90 дітей раннього віку, що мешкають у Запорізькій області. Обстеження вагітних проводили під час скринінгового до-

слідження в рамках програми «Репродуктивне здоров'я 2001-2005 років». Група новонароджених і дітей раннього віку сформована методом випадкової вибірки.

Серед обстежених дітей було 39 дівчаток (43,4 %) і 51 хлопчик (56,6 %). За віком група дітей представлена так: 33 новонароджених (36,7 %), 15 дітей віком від 1 до 3 міс. (16,7 %), 11 – від 3 до 6 міс. (12,2 %), 16 – 6-12 міс. (17,7 %), 15 – віком понад 1 рік (16,7 %).

Кров для дослідження у вагітних і дітей віком понад 1 міс. набирали з периферичної вени, а у новонароджених – із пуповинного залишку. У крові вагітних і дітей за допомогою імуноферментного аналізу визначали рівні антицитомегаловірусних (анти-ЦМВ) і протигерпетичних 1-го, 2-го типів (анти-ВПГ-1/2) імуноглобулінів класу G (IgG) і наявність відповідних імуноглобулінів M (IgM).

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів щодо вагітних (табл. 1) показав, що інфікування ЦМВ цієї групи обстежених склало 65,0 % (201 жінка), а ВПГ-1/2 – 74,5 % (231 жінка). Таким чином, 109 вагітних залишалися неімунними до ЦМВ і 79 – до ВПГ-1/2, тобто були не захищеними від цих розповсюджених вірусів і складали велику групу ризику розвитку гострої форми хвороби під час вагітності з високою ймовірністю інфікування плоду.

До групи ризику внутрішньоутробного інфікування плоду герпесвірусами віднесли також вагітних із серологічними ознаками активної інфекції: 7 (2,3 %), у крові яких визначалися анти-ЦМВ IgM, та 32 – з анти-ВПГ-1/2 IgM.

Таблиця 1

Специфічний серологічний профіль вагітних щодо ВПГ-1/2 і ЦМВ

Серологічний маркер	ВПГ-1/2 (n=310)		ЦМВ (n=310)	
	абс. число	%	абс. число	%
IgG-	109	35,0	79	25,5
IgG+	201	65,0	231	74,5

Враховуючи той факт, що до групи обстеження увійшли жінки, які перебували на різних термінах вагітності, в подальшому ми вдалися до по-

рівняльного аналізу рівня інфікування герпесвірусами у першому та останньому триместрах (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка інфікування герпесвірусами (IgG+) жінок залежно від терміну вагітності

Термін вагітності	ВПГ-1/2		ЦМВ	
	абс. число	%	абс. число	%
Перший триместр (n=102)	64	62,6	74	72,4
Третій триместр (n=98)	73	74,4	86	88,2

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як впливає з таблиці 2, зі збільшенням терміну вагітності зростає і рівень серопозитивних до ЦМВ і ВПГ-1/2 жінок, тобто з плином часу продовжується природний процес поступового інфікування неімунних людей вірусами означеної групи, що збільшує відносний ризик внутрішньоутробного інфікування плоду.

Аналіз специфічного імунологічного статусу новонароджених відносно ЦМВ і ВПГ-1/2 (табл. 3) показав, що відсоток серонегативних до цих вірусів дітей першого місяця життя практично дорівнював

цьому показнику в жінок, які перебували на третьому триместрі вагітності. При цьому в крові жодного новонародженого не виявлено специфічні до ЦМВ і ВПГ-1/2 IgM, що значно ускладнювало діагностику вродженої вірусної інфекції у цій віковій групі дітей. Лише комплексний діагностичний підхід з урахуванням анамнестичних (антенатальний та перинатальний анамнез), клінічних і специфічних серологічних даних дитини і матері дає можливість своєчасно діагностувати внутрішньоутробну інфекцію у новонароджених.

Таблиця 3

Специфічний серологічний статус новонароджених відносно ВПГ-1/2 і ЦМВ (n=33)

Серологічний показник			абс. число	%
ВПГ-1/2	IgG	+	22	66,7
		сумнівний	4	12,1
		–	7	21,2
	IgM	+	0	0
		–	33	100,0
		–	33	100,0
ЦМВ	IgG	+	29	87,9
		сумнівний	0	0
		–	4	12,1
	IgM	+	0	0
		–	33	100,0
		–	33	100,0

На першому році життя (табл. 4) із зростанням віку дітей (від 1 міс. до 1 року) поступово відбувалося збільшення відносного показника серонегативних до ВПГ-1/2 (з 46,7 % у віці 1-3 міс. до 100 % – віком від 6 до 12 міс.) на фоні відсутності ознак «свіжого» інфікування вірусами (негативні специфічні IgM). Це є проявом руйнування «мате-

ринських» протигерпетичних антитіл класу G, які потрапили до крові дитини ще у пренатальному періоді. Лише після першого року життя було зареєстровано поступове зменшення кількості неімунних до ВПГ-1/2 дітей (66,7 %), тобто в цьому віці частіше відбувалося постнатальне інфікування герпесвірусами обох типів.

Таблиця 4

Специфічний серологічний статус дітей раннього віку відносно ВПГ-1/2 і ЦМВ

Серологічний показник			1-3 міс. (n=15)		3-6 міс. (n=11)		6-12 міс. (n=16)		старші 1 року (n=15)	
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
ВПГ-1/2	IgG	+	3	20,0	1	9,1	0	0	5	33,3
		сумнівний	5	33,3	1	9,1	0	0	0	0
		–	7	46,7	9	81,8	16	100,0	10	66,7
	IgM	+	0	0	0	0	0	0	0	0
		–	15	100,0	11	100,0	16	100,0	15	100,0
		–	15	100,0	11	100,0	16	100,0	15	100,0
ЦМВ	IgG	+	12	80,0	9	81,8	13	81,4	10	66,6
		сумнівний	1	6,6	1	9,1	2	12,4	1	6,6
		–	2	13,4	1	9,1	1	6,2	4	26,8
	IgM	+	1	6,6	2	18,2	1	6,2	2	13,3
		–	14	93,4	9	81,8	15	93,8	13	86,7
		–	14	93,4	9	81,8	15	93,8	13	86,7

Відносно специфічного серологічного статусу щодо ЦМВ у дітей раннього віку була відмічена інша картина: впродовж перших 12 міс. життя рівень серопозитивних до ЦМВ дітей утримував-

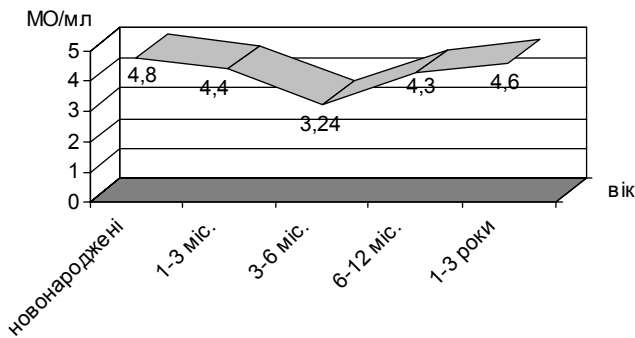
ся на одному високому показнику (80 % у дітей 1-3 міс., 81,8 % – 3-6 міс., 81,4 % – 6-12 міс.) на фоні поступового зниження кількості серонегативних до цього збудника малюків (з 13,4 % до 6,2 %

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

відповідно). Лише після першого року життя частка імунних до ЦМВ дітей різко знижувалася (до 66,6 %), при цьому суттєво зростає рівень неімунних пацієнтів (26,8 %). Слід відмітити, що в кожній віковій групі дітей реєструвалися пацієнти з позитивними анти-ЦМВ IgM.

Такий відносний дисбаланс у специфічному анти-ЦМВ імунологічному статусі дітей раннього віку є відображенням двох поступових різноспрямованих процесів: одночасного руйнування «материнських» протицитомегаловірусних імуноглобулінів класу G у крові дітей першого року життя та інфікування осіб цієї вікової групи різними видами поширених серед дорослих ЦМВ.

Підтвердженням цього припущення є графічне зображення динаміки титру анти-ЦМВ IgG крові обстежених дітей (мал. 1), з якого видно, що максимальні рівні цього показника відмічалися у крові новонароджених, в якій була найвищою концентрація специфічних імуноглобулінів материнського походження, та дітей старших за 1 рік, значна частина яких була інфікована ЦМВ вже постнатально. У віці 3-6 міс., коли реєструється так званий «імунологічний провал», обумовлений руйнуванням материнських антитіл, рівень анти-ЦМВ IgG був мінімальним.



Мал. 1. Динаміка рівня антицитомегаловірусних IgG у крові новонароджених і дітей раннього віку.

Висновки

1. До групи ризику вродженого інфікування плоду та новонародженого цитомегаловірусами та вірусами герпесу 1-го, 2-го типів належать вагітні, в крові яких під час специфічного обстеження реєструються противірусні антитіла класу M, серонегативні жінки та ті, які пройшли первинне обстеження в останньому триместрі вагітності з виявленням високого рівня противірусних імуноглобулінів G.

2. При проведенні специфічного серологічного обстеження новонароджених лише комплекс-

ний діагностичний підхід з урахуванням анамнестичних (антенатальний та перинатальний анамнез), клінічних і серологічних даних дитини й матері дає можливість своєчасно діагностувати внутрішньоутробну інфекцію.

3. Високі рівні анти-ЦМВ і анти-ВПГ-1/2 IgG у новонароджених та дітей перших місяців життя є відображенням «вродженого» імунітету до цих поширених вірусів.

4. Найбільша швидкість постнатального інфікування дітей раннього віку вірусами герпесу 1-го, 2-го типів припадає на вік 1-3 роки, тоді як інфікування ЦМВ відбувається раніше – починаючи з 6-12 міс.

Література

1. Самсыгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес. – М., 2002. – С. 122-127.
2. Хахалин Л.Н. Вирусы простого герпеса у человека // Consilium medicum. – 1999. – № 1. – С. 5-17.
3. Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. Клінічна імунологія та алергологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 370 с.
4. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2005. – 215 с.
5. Руденко А.О., Берестова Т.Г. Цитомегаловірусна інфекція: теорія та практика // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 4. – С. 61-67.
6. Mendizabal J.E., Bassam B.A. Gullian-Barre syndrome and cytomegalovirus infection during pregnancy // South. Med. J. – 1997. – V. 90, N 1. – P. 63-64.
7. Rosen F.S., Gaha R.S. Case Studies in immunology: a clinical companion. CB/GP. – 1998. – P. 1-134.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SPECIFIC SEROLOGIC PROFILE OF CYTOMEGALOVIRUS AND TYPE I, II OF HERPES VIRUSES AT PREGNANT WOMEN AND CHILDREN OF EARLY AGE

O.V. Usachova

SUMMARY. The article presents data on serologic study of 310 pregnant and 90 children of early age concerning CMV and Herpes viruses of the 1 and 2 types. The groups of risk on the innate infecting of fetus and newborns were selected. There were defined the periods of the most frequent postnatal infecting of children of early age.

Key words: Cytomegalovirus, Herpes viruses, specific serologic profile, pregnant women, children of early age.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.921.5:612.392.7

С.Л. Рибалко, Ю.М. Анісімова, В.Р. Боровський, Л.Д. Жаркова, С.Т. Дядюн

ВПЛИВСОЄВИХПРОДУКТІВНАПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇГРИПОЗНОЇІНФЕКЦІЇ

Інститут харчової хімії і технології НАН України, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського АМН України, м. Київ

В експерименті in vitro та in vivo виявлено анти-грипозну дію соєвих продуктів, що обумовлено інгібіцією нейрамінідазної активності вірусів грипу, стимуляцією продукції альфа-інтерферону, імуномодуючими властивостями біологічно активних речовин сої. Соєві продукти позитивно впливали на лікувальну активність протигрипозних препаратів, підсилюючи їх дію. Отримані результати обґрунтовують доцільність використання соєвих продуктів для профілактики грипу і як фактор допоміжної терапії цієї інфекції у людей.

Ключові слова: грип, соєві продукти, експеримент.

Численні клініко-експериментальні дослідження свідчать про те, що характер харчування є основною причиною підвищеної сприйнятливості організму до вірусних і бактерійних інфекцій, що є наслідком істотних змін в імунних процесах. При дефіциті споживання білка спостерігається пригнічення трансформації лімфоцитів – невід’ємної частини загального універсального механізму клітинного імунітету [1]. Визначено роль вітамінів (піридоксин, аскорбінова кислота, ретинол, β-каротин, токофероли), поліненасичених жирних кислот, мікроелементів (залізо, цинк, селен та ін.) у реалізації специфічних клітинних і гуморальних імунних реакцій і у здійсненні неспецифічного захисту організму [2, 3].

Одним зі шляхів функціональної регуляції імунної системи є спрямована модифікація метаболізму імунокомпетентних клітин за допомогою аліментарних впливів (дієтична кореляція). Ідея проведення антигеннеспецифічної імунопрофілактики загальної захворюваності в процесі природного харчування без використання фармакологічних засобів виникла в результаті аналізу численних досліджень шляхом вивчення ефективності соєвих продуктів при ряді захворювань [4].

Результати імунологічних досліджень показали імуномодульовальну активність соєвого білка, великою перевагою якого є його гіпоалергенність, легка засвоюваність, збалансованість амінокислотного складу [5, 6].

Соєа містить поліненасичені жирні кислоти (лінолева, ліноленова, арахідонова), позитивний ефект яких установлений при ряді запальних і автоімунних захворювань [3]. Фосфоліпід лецитин, будучи гепатопротектором, разом з аскорбіновою кислотою, виявляє антиоксидантні властивості, стимулює імунні реакції [7].

Соєа багата на вітаміни групи В, токофероли (володіють антиоксидантною активністю), β-каротин (крім антирадикальної дії, сприяє підвищенню імунітету), кальциферол, біотин, холін, а також мінерали, з яких найбільш важливими для функціонування клітин імунної системи є залізо, мідь, цинк, що знаходяться в біозасвоюваному стані [8-10]. Цукри сої стимулюють ріст біфідобактерій, а нерозчинна і розчинна клітковина має сорбційні, детоксикуючі властивості, сприяє нормалізації функції травного каналу. Цінним є наявність у сої ряду сполук, фармакологічна активність яких інтенсивно вивчається в останні роки. Це флавоноїди, інгібітори протеаз, фітати, сапоніни.

Флавоноїди мають капіляррозміцнювальні, протизапальні, антиалергічні, гепатопротекторні, антиоксидантні, естрогенні властивості, впливають на ферментні системи, імунні й обмінні процеси в організмі, ряд флавоноїдів виявляє протипухлинну, протимікробну і противірусну активність [11]. Показано, що деякі флавоноїди можуть пригнічувати зворотну транскриптазу ретровірусів [12]. Можливо, флавоноїди мають здатність пригнічувати активність ряду інших ферментів – як клітинних, так і вірусних, що може бути одним з механізмів їх антивірусної і антипроліферативної дії в доповнення тих ефектів, що прямо чи побічно опосередковуються антиоксидантними ефектами цих

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

сполук. Фітати збільшують активність природних кілерів, зміцнюють імунну систему. Сапоніни, як і фітати, є антиокислювачами, контролюють руйнівну дію вільних радикалів.

Встановлено, що інгібітори протеаз, крім важливих фізіологічних функцій (участь у системі згортання крові, фібринолізу, регуляції артеріального тиску, проникності та ін.), проявляють протизапальну дію, захищають організм від руйнівного впливу вільних радикалів, іонізуючої радіації, мікробних протеаз, а також володіють антивірусними, анти-мікробними і фунгіцидними властивостями [13, 14].

Виявлено механізм прояву захисної дії інгібіторів протеаз при ряді вірусних інфекцій (у тому числі при грипі). Показано, що дія синтетичного інгібітора Σ -амінокапронової кислоти (ЕАКК) не пов'язана з її безпосереднім інактивуючим впливом на позаклітинний вірус, вона не є індуктором ендогенного інтерферону, а втручається безпосередньо в процес репродукції вірусу в чутливій клітині, гальмує різні стадії репродукційного циклу вірусу, що свідчить про доцільність її застосування при лікуванні грипу [15]. Причому, при експериментальному грипі інгібітори протеаз (трасилол, ЕАКК й ін.) мають не тільки протівірусну, але й патогенетичну активність, тоді як всі інші відомі протигрипозні хіміопрепарати мають тільки антивірусні властивості [16].

Слід зазначити, що лікарські засоби на основі інгібіторів, виділених із тканин тварин (контрикал, гордокс, трасилол) чи виготовлених із синтетичних субстанцій (ЕАКК), можуть викликати алергічні реакції організму, у той час як інгібітори рослинного походження (із сої, квасолі, картоплі) діють більш «м'яко» [17].

Експериментально встановлено, що запобігання патологічній дії протеаз на фібринолітичну систему організму інгібітором трипсину із соєвих бобів у 1,7 разу перевищує ефект контрикалу, а час перебування інгібіторів протеаз із соєвих бобів в організмі в 5 разів перевищує такий у інгібіторів тваринного походження, завдяки чому можна зменшити кількість ін'єкцій у хворих [18].

Виявлено імуномодулювальні властивості інгібіторів протеаз, механізм дії яких у цілісному організмі надзвичайно складний, тому що визначається багатьма гуморальними факторами і клітинними елементами [13].

Таким чином, наявність у сої комплексу біологічно активних речовин дає підставу для використання додаткового прийому соєвих продуктів як одного із способів неспецифічного лікування грипу.

З метою вивчення впливу соєвих продуктів на перебіг грипозної інфекції, створення теоретичної основи використання їх лікувально-профілактичних властивостей при цій інфекції було проведено експериментальне дослідження, що передбачало вивчення механізму антигрипозної активності соєвих продуктів, їх інтерферогенної активності і впливу на нейрамінідазну активність вірусу грипу.

Матеріали і методи

У роботі були використані:

культури клітин (МДСК – перещеплювана культура клітин нирки собак; L-41 – перещеплювані лімфобластоїдні клітини людини); вірус везикулярного стоматиту (BBC), штамп Індіана, титр у культурі тканин L-41 4,0-5,0 Іг ТЦД₅₀; білі безпородні миші, масою 18-20 г; віруси грипу А/Гонконг/1/68 (H3N2), А/Вікторія/1/75 (H3N2), А/FM/1/47 (H1N1) з інфекційним титром алантоїсної культури вірусів 7,0-8,5 Іг ЕІД₅₀, титром гемаглютининів 256-512 ГАО/0,2 мл. Вірус грипу А/FM/1/47 (H1N1), адаптований до легеневої тканини мишей, з інфекційним титром 4,0-4,5 Іг LD₅₀, титром гемаглютининів 1:128 ГАО/0,2 мл; поліі:ПоліЦ – еталонний індуктор інтерферону (фірми «Hoest»); препарат нейрамінідази з *Astrobacter ureafaciens* (1 одиниця, фірма «Hoest»; ремантадин – КР (фармацевтична фірма «Вінка», м. Харків);

соєві продукти, виготовлені в Інституті харчової хімії і технології НАН України, які містять соєвий сироподібний продукт (кількість білка – (10,60±1,21) %, інгібітора трипсину – (50,0±3,5) мг на 1 г білка сої, лінолевої кислоти – 33,2 %, ліноленової кислоти – 11,2 %, а також вітамін Е, тіамін, піридоксин, каротиноїди; соєву суспензію (кількість білка – (3,3±0,72) %, інгібітора трипсину – (44,0±2,0) мг на 1 г білка сої, лінолевої кислоти – 33,2 %, ліноленової кислоти – 11,21 %, а також тіамін, піридоксин, токоферол, каротиноїди; соєве борошно (кількість білка – 38,3 %).

Визначення індукції інтерферону (ІФН) соєвою суспензією *in vitro* проводили в культурі лейкоцитів донорів людини. Титрування ІФН здійснювали за пригніченням цитопатогенної дії тест-вірусу (BBC) [1].

Для визначення антивірусної активності соєвих продуктів в умовах *in vitro* використовували добову культуру клітин MDCK із суцільним шаром. До клітин, що інкубувались із соєвою суспензією, вносили вірус грипу, штамп А/FM/1/47 (H1N1) у дозі 100 ІД₅₀ (профілактична схема), а в клітини, що були інфіковані вірусом, вносили соєву суспензію в розведенні 1:10 (лікувальна схема). Через 72 год інкубації клітин культуральну рідину збирали і в ній визначали активність гемаглютиніну (ГА) та інфекційний титр вірусу грипу з титруванням у культурі клітин.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення антигрипозної активності соєвих продуктів *in vivo* проводили в експерименті на мишах, заражених адаптованим до них вірусом грипу A/FM/1/47 (H1N1), інфекційний титр 4,0-4,5 lg LD₅₀. Тварини були розділені на 4 групи: 1-а (контроль I-грип) – миші, інфіковані вірусом грипу, що не одержували соєвий продукт; 2-а (соєа + грип) – миші, що одержували соєвий сироподібний продукт, який щодня додавали до раціону віварію в кількості 3-5 г/кг протягом 3 тиж. до зараження вірусом грипу і до закінчення експерименту; 3-я (грип + ремантадин) – миші, що одержували ремантадин після інфікування вірусом грипу; 4-а (соєа + грип + ремантадин) – миші, що одержували соєвий продукт протягом 3 тиж. до зараження вірусом грипу, а після зараження – соєвий продукт і ремантадин. Контрольними (контроль II-соєа) були також тварини, що одержували соєвий продукт, але не були інфіковані вірусом грипу (n=5). Визначення нейрамінідазної активності соєвих продуктів проводили за методом Aminoff [20].

Мутагенну дію сироподібного соєвого продукту визначали в дослідах *in vivo* – на мишах [21]. Цитогенетичний аналіз стану хромосом проводили на стадії метафази. В кожній групі тварин підраховували по 500 метафаз. Висновок про цитогенетичну дію продукту робили за частотою появи і характером хромосомних аберацій. Морфологічне дослідження внутрішніх органів експериментальних тварин проводили на препаратах, пофарбованих гематоксиліном та еозином.

Результати досліджень та їх обговорення
Вивчення антигрипозної активності соєвої суспензії *in vitro* показало, що продукт при профілактичній і лікувальній схемах введення пригнічує репродукцію вірусу грипу A/FM/1/47(H1N1) на 3,0 lg LD₅₀ (табл. 1).
Результати дослідження антигрипозної активності сироподібного соєвого продукту *in vivo* (табл. 2) показали, що 100 % тварин, інфікова-

Таблиця 1

Умови експерименту	Показники репродукції вірусу грипу			
	Профілактична схема		Лікувальна схема	
	Інфекційний титр вірусу, lg LD ₅₀	Показник інгібіції, lg LD ₅₀	Інфекційний титр вірусу, lg LD ₅₀	Показник інгібіції, lg LD ₅₀
Соєва суспензія	1	3	1	3
Контроль вірусу	4	-	4	-

них вірусом грипу (1-а група), загинули в перші 5 діб після введення вірусу, в той час як всі миші, що одержували соєвий продукт, вижили в цей термін. Додаткове годування соєвим продуктом протягом 3 тиж. до інфікування і після нього значно поліпшувало показники виживання тварин 4-ї групи, що одержували ремантадин (загибель

12,5 % мишей 4-ї групи порівняно з 43,0 % тварин 3-ї групи). Причому, харчування експериментальних тварин соєвим продуктом не тільки ефективно підвищувало захисну дію ремантадину, але і впливало на репродукцію вірусу грипу в легеневій тканині (табл. 2).

Таблиця 2

Група тварин	Умови експерименту	Кількість мишей	Кількість мишей, що загинули в перші 5 діб після введення вірусу грипу		Кратність захисту	Індекс ефективності	Титр (lg) вірусу грипу в легеневій тканині
			абс.	%			
1	Грип	7	7	100,0	1	-	4,5
2	Соєа+грип	9	0	0	9,0	100,0	2,5
3	Грип+ремантадин	7	3	43,0	2,3	57,0	1,0
4	Соєа+грип+ремантадин	8	1	12,5	8	87,5	>1,0

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення впливу сироподібного соєвого продукту на хромосоми клітин кісткового мозку мишей, заражених вірусом грипу, виявило здатність цього препарату знижувати кількість аберантних метафаз більш ніж у 2 рази порівняно з контролем (вірус грипу) ($t=1,8$), а в комбінації з ремантадином – знижувати кількість метафаз з порушеннями майже до рівня інтактних тварин (табл. 3).

Проведені дослідження *in vitro* з вивчення механізму дії соєвих продуктів показали, що соєва суспензія і соєве борошно повністю пригнічували нейрамінідазну активність вірусів грипу і референс-препаратів нейрамінідази (табл. 4).

Таблиця 3
Вплив соєвого продукту на хромосоми клітин кісткового мозку мишей, заражених вірусом грипу ($M\pm m$)

Умови експерименту	Аберантні метафази (%)
Інтактні миші	3,9±0,5
Вірус грипу	12,0±1,4
Соевий продукт+вірус грипу	5,4±0,7
Соевий продукт+вірус грипу+ремантадин	4,9±0,6
Циклофосфамід	16,3±1,6

Таблиця 4
Показники антинейрамінідазної активності соєвої суспензії і соєвого борошна

Нейрамінідаза	Показники оптичної густоти (ОГ) і % інгібіції нейрамінідази				
	ОГ/549 – вихідне значення	+ соєва суспензія		+ соєве борошно	
		ОГ/549	% інгібіції	ОГ/549	% інгібіції
<i>Astrobacter ureafaciens</i> 103 г/мл/хв	0,910	0,205	77,5	0,215	76,4
<i>Astrobacter ureafaciens</i> 51,5 г/мл/хв	0,510	0,100	100,0	0,105	100,0
А/Гонконг (H3 N2)	0,790	0,095	100,0	0,095	100,0
А/Вікторія (H3 N2)	0,760	0,090	100,0	0,100	100,0
А/FM/1/47/ (H1 N1)	0,800	0,080	100,0	0,095	100,0

Дослідження *in vitro* показали, що соєва суспензія стимулює продукцію інтерферону в лейкоцитах людини (табл. 5).

Таблиця 5
Вплив соєвої суспензії на продукцію інтерферону в культурі лейкоцитів людини

Умови експерименту	Розведення	Активність інтерферону ($IE_{50/мл}$)
Соева суспензія	1:10	160
Соева суспензія	1:100	160
Полі [I]: [Ц]	10 мкг/мл	2560

При морфологічному дослідженні у мишей, заражених вірусом грипу (1-а група), на 3-5-у добу після введення вірусу в легенях визначалися характерні для грипозної інфекції дистрофічні зміни і десквамація епітелію дихальних шляхів, виражені розлади мікроциркуляції, вогнищева бронхопневмонія і/або серозно-геморагічний набряк легень, що стали причиною загибелі усіх тварин.

У мишей, що одержували протягом 3 тиж. до зараження соєвий продукт (2-а і 4-а групи), ле-

гені були повітряними з дрібновогнищевим дистелектазом, помірним кровонаповненням судин мікроциркуляторного русла, дещо значнішим у тварин, яких лікували ремантадином. Визначалась лише десквамація апікальної частини епітелію бронхів і окремих його клітин без вираженої запальної реакції інтерстиціальної тканини. Виявлена гіперплазія перибронхіальних фолікулів і формування великих перибронхіальних і периваскулярних лімфоїдно-плазмочитарних інфільтратів (фото 1).

У печінці заражених вірусом тварин, що одержували соєвий продукт, поряд з помірно вираженою білковою дистрофією гепатоцитів, у портальних трактах виявлялися великі лімфоїдно-плазмочитарні інфільтрати (аналогічні таким, що у легенях), гіпертрофія і гіперплазія зірчастих ретикулоендотеліоцитів (фото 2).

Слід зазначити, що дистрофічні зміни гепатоцитів токсичного характеру у цих мишей були менш вираженими, ніж у контрольних тварин. У селезінці і лімфовузлах кореня легень відмічалися набрякання ендотелію, що вистилає синуси, значна кількість макрофагів у них, гіпертрофія та гіперплазія ретикулярних клітин.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

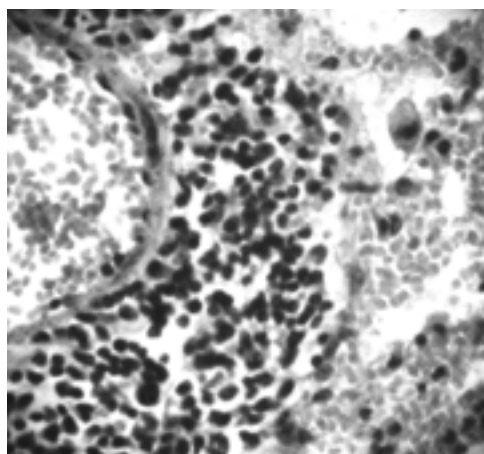


Фото 1. Периваскулярний лімфоїдно-плазмоцитарний інфільтрат у легенях миші. Фарбування гематоксиліном та еозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$.

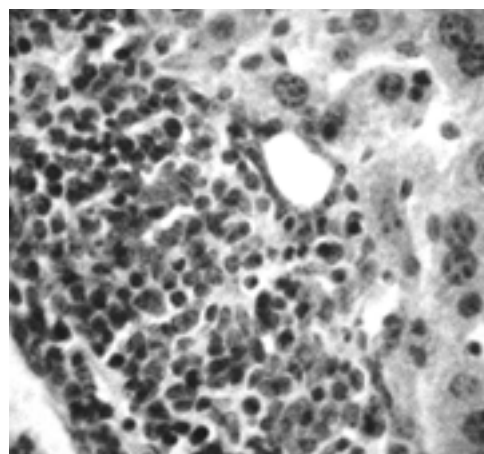


Фото 2. Периваскулярний лімфоїдно-плазмоцитарний інфільтрат у печінці миші. Фарбування гематоксиліном та еозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$.

Таким чином, у мишей, що одержували соєвий продукт протягом 3 тиж. перед зараженням і до закінчення експерименту, виявлено помітний позитивний вплив цього продукту, що проявлялося запобіганням розвитку розладів мікроциркуляції і порушення аерогематичного бар'єру в легенях протягом перших 5 днів інфекції, а також активуючим впливом на лімфоїдну і макрофагальну системи організму, місцеві захисні механізми в легенях і печінці. Це перешкоджало розвитку важких проявів грипозної інфекції і загибелі тварин.

Висновок

Проведені вірусологічні та морфологічні дослідження впливу соєвих продуктів на грипозну інфекцію виявили чітку захисну протигрипозну ефективність *in vitro* та *in vivo*. Позитивна дія соєвих продуктів обумовлена як їх імуномодуючими властивостями, так і антивірусною дією, механізм якої полягає насамперед в тому, що в сої містяться інгібітори трипсину, ізофлавоноїди, індуктори α -інтерферону, інгібітори нейрамідіназної активності вірусів грипу. Захисна дія соєвих продуктів була підтверджена цитогенетичними дослідженнями. Важливим є також те, що соєві продукти підсилювали лікувальну активність протигрипозного препарату. Отримані в експерименті дані обґрунтовують доцільність використання соєвих продуктів для профілактики грипу і як фактор допоміжної терапії цієї інфекції у людей.

Література

1. Войтко Н.Е., Яцышина Т.А., Высоцкий В.Г., Коновалова Л.С. Клеточный и гуморальный иммунитет у доброволь-

цев, потреблявших рационы с различным уровнем белка // Вопр. питания. – 1985. – № 3. – С. 28-33.

2. Шарманов А.Т. Пищевые вещества и функционирование клеток иммунной системы // Там же. – 1990. – № 1. – С. 4-11.

3. Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Волгарев М.Н. О механизмах действия полиненасыщенных жирных кислот на иммунную систему. // Там же. – 2003. – № 3. – С. 35-40.

4. Першин Б.Б., Кузьмин С.Н., Толстов Д.В., Медведев В.Я. Профилактирующие, лечебные и иммуномодулирующие свойства продуктов питания из соевых бобов // Russ. J. Immunol. – 1998. – № 3-4. – Р. 321-330.

5. Высоцкий В.Г., Зилова И.С. Роль соевых белков в питании человека // Вопр. питания. – 1995. – № 5. – С. 20-27.

6. Григорьян О.Н., Луняков А.С., Ушаков В.В., Ширина Л.И. Использование специализированного продукта на основе сои в диетотерапии пищевой аллергии // Там же. – 1995. – № 3. – С. 21-23.

7. Першин Б.Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. – М.: Медицина, 1994. – 205 с.

8. Комар В.И., Васильев В.С., Мойсеенок А.Г. Водорастворимые витамины в инфекционной патологии. – Минск: Наука и техника, 1991. – 207 с.

9. Исмаилов Т.А. Клеточные механизмы иммуномодулирующего действия некоторых микроэлементов. // Эксперим. и клинич. иммунология и аллергология. – Чебоксары, 1985. – С. 57-60.

10. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Скальный А.В. и др. Цинк в питании человека: физиологические потребности и биодоступность // Вопр. питания. – 2003. – № 3. – С. 35-40.

11. Тутельян В.А., Павлючкова М.С. Погожева А.В., Дербенева С.А. Применение фитоэстрогенов в медицине (обзор литературы) // Вопр. питания. – 2003. – № 2. – С. 48-54.

12. Devi M.A., Das N.P. In vitro effects of natural plant polyphenols on the proliferation of normal and abnormal human lymphocytes and their secretion of interleukin-2 // Cancer Lett. – 1993. – V. 69. – P. 191-196.

13. Прокопенко Л.Г., Чалый Г.А. Протеолитические ферменты и их ингибиторы как модуляторы иммунологических реакций // Фарм. и токсикол. – 1987. – № 5. – С. 93-99.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

INFLUENCE OF SOY PRODUCTS ON
EXPERIMENTAL INFLUENZA
INFECTION COURSE

S.L. Rybalko, Yu.M. Anisimova, V.R. Borovsky, L.D. Zharkova, S.T. Diadiun

SUMMARY. Anti-influenza effect of the soy products is revealed in both in vitro and in vivo experiments. The effect is due to the inhibition of influenza virus neuraminidase activity, stimulation of alpha-interferon production, and immunomodulating properties of biologically-active soy components. Soy products have the increased therapeutic effect on medical activity of anti-influenza drugs thus increasing their effect. The obtained results justify the use of soy products for influenza prophylactics and as a factor of auxiliary therapy for this infection in humans.

Key words: influenza, soy products, experiment.

14. Сыновец А.С., Левицкий А.П. Ингибиторы протеолитических ферментов в медицине. – К.: Здоров'я, 1985. – 71 с.
15. Лозицкий В.П., Якименко Т.М., Кравченко А.С. и др. Применение эпсилон-аминокапроновой кислоты для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей // Вирусы и вирусные заболевания. – К.: Здоров'я, 1980. – Вып. 8. – С. 101-104.
16. Лозицкий В.П., Поляк Р.Я. Ингибиторы протеолиза – перспективные противовирусные соединения // Антивирусная активность и механизм действия различных химических соединений. – Рига: Зинатне, 1979. – С. 7-16.
17. Січкарь Л.А., Діхтярьов С.І., Сухінін В.М. Одержання лікарської рослинної субстанції інгібітора трипсину// Фармаком. – 2002. – № 3. – С. 137-140.
18. Маслова Н.Ф., Діхтярьов С.І., Любецька Ж.А. та ін. Перспективи розробки оригінальних лікарських засобів на основі рослинних інгібіторів ферментів // Клінічна фармація. – 1999. – № 2. – С. 141-144.
19. Методичні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. – Київ: Фармкомітет, 2001. – С. 371-396.
20. Aminoff D. Methods for quantitative estimation of N-acetylneuraminic acid and their application to hydrolysates of sialomucoids // Biochem. J. – 1961. – V. 81. – P. 384-389.
21. Гигиенические критерии состояния окружающей среды: Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ. – ВОЗ, Женева, 1989. – С. 108-124.

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.81.9-002-053.2/6:615.03

**О.О. Крюгер, І.В. Богадельніков, Т.А. Дябіна, С.А. Плештіс, Л.Х. Горішняк,
О.В. Бобришева**

**ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІІ
ІМЕКСИДОЛУ ЯК КОРЕКТОРА ДИСБАЛАНСУ ОКИСНОЇ ТА
АНТИОКСИСНОЇ СИСТЕМ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МЕНІНГІТИ
ТА ЕНЦЕФАЛІТИ**

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, Сімферополь

При гнійних менінгітах і вірусних енцефалітах у дітей активується перекисне окислення ліпідів, білків і знижується активність антиоксидантної системи. Включення мексидолу в комплексну терапію таких хворих перешкоджає наростанню вільнорадикального окислення ліпідів, білків і підвищує антиоксидантну активність у крові, а також сприяє швидшому зникненню симптомів загальноінфекційного синдрому, ранній нормалізації апетиту і діурезу, а

також регресу менінгеального і вогнищового синдромів та зменшує тривалість перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії на ранніх етапах захворювання.

Ключові слова: перекисне окислення ліпідів, перекисне окислення білків, антиоксидантна активність, гнійні менінгіти, вірусні енцефаліти, антиоксидант мексидол.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гострі нейроінфекції на сьогодні залишаються однією з актуальних проблем у педіатрії. Це пов'язано з тим, що біля 1/3 всієї патології нервової системи складають саме нейроінфекції [1, 2], які, як і раніше, займають значне місце в структурі захворюваності (кожного року в Україні захворює на менінгіти від 800 до 1200 дітей [3], а енцефаліти складають 20-30 % серед всіх нейроінфекцій [4] і дитячої смертності [5-7]. Важливою медичною проблемою є також можливі тяжкі наслідки та інвалідизація після перенесеного захворювання [5, 7], що визначає значний соціально-економічний збиток, який завдається суспільству цією тяжкою патологією.

Саме тому з'ясування загальних закономірностей патогенезу нейроінфекцій у дітей має важливе теоретичне і практичне значення для обґрунтування нових та удосконалення нині існуючих видів патогенетичної терапії. Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні епідеміології, патоморфології, клініки і терапії нейроінфекцій [8], залишаються недостатньо вивченими питання регуляції метаболічного стану клітини – процесів пероксидації ліпідів, білків і антиоксидантної системи (АОС), а також застосування направленої коригуючої терапії. Встановлено, що однією з важливих регуляторних систем, яка бере участь у підтримці гомеостазу внутрішнього середовища організму, адаптації до несприятливих впливів, регуляції метаболічних процесів у клітинах, слід вважати прооксидантну – перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), білків (ПОБ) і антиоксидантну системи [9-10]. Виявилось, що найбільш інтенсивне й тривале підсилення реакції вільнорадикального окислення ліпідів і білків спостерігається при гіпоксії, запальних та інфекційних процесах у ЦНС [11-14].

Питання щодо ролі перекисного окислення білків у патогенезі нейроінфекцій вивчені недостатньо, в тому числі й у дітей, що створює передумови для глибшого вивчення патогенетичного зв'язку вільнорадикального окислення ліпідів і білків з антиоксидантною системою захисту організму.

У зв'язку з цим актуальними є також і пошуки способів корекції порушень у прооксидантній та антиоксидантній системах, які підвищують клінічну ефективність комплексної терапії нейроінфекцій у дітей. З цією метою нами був вибраний мексидол – синтетичний антигіпоксанти з антиоксидантними властивостями.

Мексидол за хімічною структурою відповідає емоксипіну янтарної кислоти, будучи похідним 3-

оксипіридину, належить до групи антигіпоксанти з ноотропними властивостями та антиоксидантною дією. Має широкий спектр фармакологічної активності: є антигіпоксичним, стреспротективним, ноотропним, протисудомним препаратом, що пригнічує вільнорадикальні процеси окислення ліпідів, зв'язуючи перекисні радикали ліпідів, активно реагує гідроксильними радикалами пептидів і білків, володіє прямою мембранотропною дією, здатний відновлювати ультраструктурні зміни гранулярної ендоплазматичної мережі та мітохондрій, модулює роботу рецепторних комплексів, здатний пригнічувати ферментативне і неферментативне ПОЛ. Володіє антигіпоксичною дією, робить мембрану менш ригідною і стабільною через зміни в'язкості, а також прямого вбудовування в мембрану, де веде себе як стабілізатор клітинних мембран. Суттєво перебудовує клітинні мембрани, що призводить до зміни синаптичної передачі, поліпшення інтегративної діяльності мозку, пластичності ЦНС. Мексидол підвищує активність антиоксидантних ферментів, відповідальних за утворення і витрачення активних форм кисню, зокрема, супероксиддисмутази [15, 16].

Матеріали і методи

Було обстежено 50 хворих дітей з ураженням нервової системи при інфекційних захворюваннях, які лікувалися стаціонарно в дитячій клінічній інфекційній лікарні м. Сімферополя. Для порівняння ефективності застосування запропонованого способу корекції з використанням препарату мексидолу всі діти були розподілені на наступні групи.

Основна група (20 дітей) – це хворі з нейроінфекціями, яким додатково до основної терапії було призначено мексидол у відповідних вікових дозуваннях внутрішньовенно – крапельно або струменево 2 рази на день, впродовж перших 4 днів. З гострим гнійним менінгітом було 11 хворих, із яких з діагнозом «менінгококова інфекція, генералізована змішана форма, менінгококцемія, менінгококовий менінгіт, тяжкий перебіг» було 6 дітей, з діагнозом «гострий гнійний менінгіт невстановленої етіології, тяжкий перебіг» – 5 хворих. З діагнозом «гострий герпетичний енцефаліт, тяжкий перебіг» було двоє хлопчиків віком 7 і 10 років.

Група порівняння (30 дітей) – це хворі на менінгіти та енцефаліти, які отримували препарати основної терапії залежно від етіології, форми і ступеня тяжкості хвороби.

Усім хворим визначали: продукти ПОЛ у реакції з тіобарбітуровою кислотою за методом І.Д. Стальної та співавт. [17]; загальні ліпіди (ЗЛ) в сироватці крові –

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

згідно з інструкцією до набору реактивів для визначення загальних ліпідів; окисну модифікацію білка – за методом Є.Є. Дубініної та спіавт. [18]; загальний білок (ЗБ) – за допомогою кумаси брильянтового голубого [19]; антиокисну здатність сироватки крові людини – за методом В.Л. Семенова та спіавт. [20].

Стан процесів ПОЛ, ПОБ і АОС було вивчено у 26 практично здорових дітей. За статевим і віковим складом вони не відрізнялись від обстежених хворих (середній вік – 4-10 років).

Забір крові здійснювали до початку лікування при ушпиталенні та після лікування.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою стандартних методів варіаційного аналізу і включали підрахунок середньоарифметичного значення кожного з показників (М), середньоквадратичне відхилення (s). Оцінка вірогідності результатів передбачала визначення середньої помилки середньої арифметичної (m), вірогідності відмінностей за t-критерієм Стьюдента. Математичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel-98».

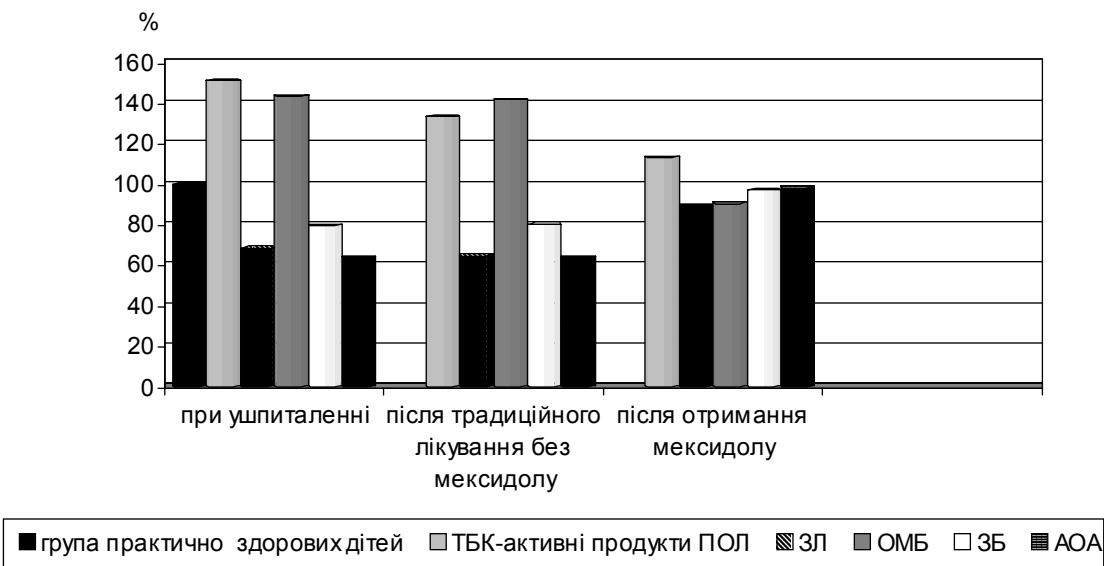
Результати досліджень та їх обговорення

Як показали дослідження, у дітей, хворих на гнійні менінгіти та вірусні енцефаліти (мал. 1), на момент госпіталізації, а також у гострому періоді захворювання були підвищені показники ПОЛ (ТБК-активних продуктів ПОЛ), ПОБ (ОМБ). У той же час виявлено значне зниження вмісту загальних ліпідів і білків, а також зниження антиоксидантної активності системи (АОА). У період реконвалесценції відмічалась тенденція до покращен-

ня показників, однак повної їх нормалізації не спостерігалось. Це свідчить про те, що, незважаючи на клінічне одужання, процеси пероксидації активуються, прогресують і зберігаються після зникнення клініки недуги.

Після застосування мексидолу у дітей з гнійними менінгітами та енцефалітами вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові вірогідно знижувався на 37,3 % порівняно з таким показником при госпіталізації (P<0,0001) і на 24,1 % – порівняно з показником у гострому періоді гнійного менінгіту у хворих, які отримували тільки основну терапію, що не включала мексидол (P<0,05), але вірогідно не відрізнявся від показника у практично здорових дітей. Рівень ЗЛ у хворих, які отримували коригуючу терапію мексидолом, суттєво підвищувався, відповідно на 40,8 і 43,9 % (P<0,05) порівняно з такими показниками при госпіталізації і у хворих у гострому періоді захворювання, які отримували тільки основну терапію, а порівняно з показником ЗЛ у практично здорових дітей даний показник суттєво не відрізнявся, тобто наближався до нормальних величин. Ймовірно, дана динаміка показників ПОЛ була пов'язана з антиоксидантними властивостями мексидолу.

Рівень ОМБ у хворих, які отримували додатково до основної терапії мексидол, зменшувався і був відповідно на 35,5 і 33,4 % нижчим порівняно з показниками при ушпиталенні і в гострому періоді захворювання у пацієнтів, які не отримували мексидолу (P<0,01).



Мал. 1. Динаміка показників ПОЛ, ПОБ і АОА у сироватці крові дітей, хворих на гнійні менінгіти та енцефаліти.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Разом з тим, величина ОМБ у хворих, які отримували препарат, вірогідно не відрізнялась від показника в групі порівняння ($P>0,05$). У хворих, котрі отримували лікування мексидолом, кількість ЗБ підвищилась і була вище на 18,9 % ($P<0,01$) порівняно з показником у хворих на момент госпіталізації і на 18,5 % ($P<0,05$) вище, ніж у хворих, які не отримували препарат у гострому періоді недуги.

Рівень ЗБ у хворих, які отримували коригуючу терапію мексидолом, вірогідно не відрізнявся від показника в групі практично здорових дітей ($P>0,05$). Зазначені зміни ПОБ у хворих на гнійні менінгіти та енцефаліти зумовлені, ймовірно, дією препарату як антиоксиданта, здатного пригнічувати вільнорадикальні процеси окислення не тільки ліпідів, але й білків, зв'язувати перекисні радикали, які призводять до модифікації білка, тобто до утворення дефектних білків зі змінами на всіх рівнях їх структури і складу білкових комплексів.

Після застосування у хворих на нейроінфекції мексидолу АОА підвищувалась і була відповідно на 36,8 % вища, ніж при ушпиталенні ($P<0,01$) і у хворих, лікування яких складала тільки основна терапія ($P<0,05$). Разом з тим, АОА у хворих на гнійні менінгіти та енцефаліти після застосування мексидолу вірогідно не відрізнялась від показника у групі практично здорових дітей ($P>0,05$). Підвищення і нормалізація АОА у хворих після застосування мексидолу в гострому періоді захворювання, ймовірно, зумовлені антиоксидантними властивостями препарату, який підвищує активність антиоксидантних ферментів.

Антиоксидантний ефект мексидолу корелює і з позитивним впливом на клінічний стан хворих. Так, у дітей, хворих на гнійні менінгіти та вірусні енцефаліти, застосування мексидолу в перші 4 дні недуги сприяє швидшому зникненню симптомів загальноінфекційного синдрому, ранній нормалізації апетиту і діурезу, а також регресу менінгального та енцефалічного синдрому і зменшує тривалість перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії.

Висновки

1. У дітей, хворих на гнійні менінгіти та енцефаліти, в гострому періоді захворювання активується ПОЛ і ПОБ, що характеризується підвищенням рівня ТБК-активних продуктів ПОЛ і ОМБ в сироватці крові і зниженням кількості загальних ліпідів і білків. У гострому періоді захворювання

спостерігалось зниження антиокисної активності, що свідчить про ранню дезінтеграцію процесів прооксидантної і антиоксидантної систем захисту на мембранно-клітинному рівні.

2. Зміни показників перекисного окислення ліпідів, білків і антиоксидантної системи перебувають у прямій залежності від тяжкості недуги та не залежать від виду збудника і локалізації ураження ЦНС (менінгіти, енцефаліти).

3. Істотний патофізіологічний дисбаланс окисної та антиокисної систем у дітей, хворих на менінгіти та енцефаліти, призводить до деструктивного впливу на нервову тканину, клітини глії, нейрони, порушення гомеостазу, що, у свою чергу, поглиблює запальні процеси в ЦНС і вимагає направленої коригуючої терапії.

4. Відсутність нормалізації показників ПОЛ, ПОБ і антиоксидантної системи на момент клінічного видужання розцінюється як патофізіологічне обґрунтування доцільності корекції дисбалансу окисної й антиокисної систем у дітей, хворих на менінгіти та енцефаліти.

5. Використання препарату антиоксидантної дії мексидолу покращує клінічну ефективність корекції дисбалансу окисної та антиокисної систем у дітей, хворих на менінгіти та енцефаліти.

6. Особливістю дії мексидолу є його вплив на процеси пероксидації ліпідів і білків, а також на АОА саме на ранніх етапах захворювання.

Література

1. Деконенко Е.П. Актуальные проблемы нейроинфекций // Неврол. журн. – 2000. – № 2. – С. 4-7.
2. Деконенко Е.П., Уманский К.Г. Острые вирусные энцефалиты // Клин. медицина. – 1994. – № 5. – С. 67-72.
3. Ершова І.Б., Кузнецов А.В., Гончарова Т.О. та ін. Антибіотикотерапія гнійного менінгіту у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 2. – С. 33.
4. Ярош О.О. Деякі актуальні проблеми нейроінфекцій // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 1. – С. 5-9.
5. Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н. Острые вирусные энцефалиты у детей. – М.: Медицина, 1990. – 256 с.
6. Чернишова Л.І., Волоха А.П., Бондаренко А.В. Гнійні менінгіти у дітей. Діагностика // Сучасні інфекції. – 2003. – № 2. – С. 88-100.
7. Крамарев С.О., Закордонець Л.В., Мартинюк В.Ю. Гнійні менінгіти у дітей: етіологія, патогенез, наслідки // Журн. практ. лікаря. – 2004. – № 2. – С. 18-23.
8. Богадельников И.В., Кубышкин А.В. Поражение нервной системы при инфекционных заболеваниях у детей. – Симферополь: Крым-Фарм.-Трейддинг, 2004. – 655 с.
9. Северин Е.С. Биохимия. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2003. – 784 с.
10. Bhattacharyya J., Chowdhury T.D., Datta A.G. Effect of endotoxin on protein degradation and lipid peroxidation of erythrocytes // J. Physiol. Pharmacol. – 1999. – V.50. – P. 321-326.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

11. Бабінцева А.Г. Гіпоксична енцефалопатія передчасно народжених дітей: стан антиоксидантного захисту організму в ранньому неонатальному періоді // Перинатологія та педіатрія. – 2004. – № 1. – С. 12-14.

12. Caksen H., Cemek M., Dede S. Brief clinical study: lipid peroxidation and antioxidant status in children with acute purulent meningitis and encephalitis // Int. J. Neurosci. – 2004. – V. 114, N 1. – P. 105-111.

13. Крюгер О.О. Показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи як маркери запального процесу при нейроінфекціях у дітей // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (26-27 квітня 2001 року, м. Харків) – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 93-95.

14. Крюгер О.О. Перекисне окислення ліпідів і білків – маркери запального процесу при ураженні нервової системи інфекційного генезу у дітей // Врачебная практика. – 2005. – №1. – С. 52-55.

15. Регистр лекарственных средств России. – М., 2003. – С. 491.

16. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Справочник. – 14-е изд. – М., 2000. – Т.2. – С. 186.

17. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С. 66-68.

18. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О. Определение окислительной модификации белков // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41, Вып. 1. – С. 24-25.

19. Определение белка с помощью кумаси бриллиантового голубого. Практическая химия белка / Под ред. А. Дарбре. – М.: Мир, 1989. – 108 с.

20. Семенов В.Л., Ярош А.М. Метод определения антиокислительной активности биологического материала // Укр. биохим. журн. – 1985. – Т.57, № 3. – С. 50-52.

USE OF PREPARATION WITH ANTI-OXIDANT ACTION MEXIDOLUM AS A CORRECTOR OF KISBALANCE OF OXIDIZING AND ANTI-OXIDIZING SYSTEMS AT CHILDREN WITH MENINGITIS AND ENCEPHALITIS

O.O. Kryuger, I.V. Bogadelnikov, T.A. Diabina, S.A. Pleshtis, L.Kh. Horishniak, O.V. Bobrysheva

SUMMARY. At purulent meningitis and encephalitis in children is observed the increase of activation of lipid and protein oxidation and reduction of antioxidant system activity. Including of mexidolum into the complex therapy of purulent meningitis and encephalitis in children prevents the increase of free-radical lipid and protein oxidation and increases the blood antioxidant activity, and also promotes the faster disappearance of symptoms of general infectious syndrome, early normalization of appetite and diuresis as well as regression of meningial and focal syndrome and decreases the duration of patient's treatment on the early stages of disease.

Key words: lipid peroxidation, protein peroxidation, antioxidant activity, purulent meningitis, viral encephalitis, antioxidant mexidolum.

© Бобровицька А.І., Голубова Т.Ф., Юрінок Н.В., 2007
УДК 616-002.5-036.65-022:612.017]-053.2

А.І. Бобровицька, Т.Ф. Голубова, Н.В. Юрінок
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАГАЛЬНОГО
РЕАКТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ДІТЕЙ З ЧАСТО
РЕЦИДИВУЮЧИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ – ГРУПИ
РИЗИКУ НА ТУБЕРКУЛЬОЗНУ ІНФЕКЦІЮ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького, Український НДІ дитячої курортології і фізіотерапії, м. Донецьк

Вивчено особливості загального реактивного потенціалу у 112 дітей групи ризику стосовно туберкульозу, віком від 1 до 17 років. Встановлено, що клітин-

но-фагоцитарний потенціал організму дітей, контактних щодо туберкульозу, перевищував в 1,7, з віражем туберкулінової проби – в 1,9, тубінфікованих –

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

у 2,0 рази порівняно зі здоровими дітьми, що свідчить про відсутність генералізації запального процесу в організмі. Алергічна настроєність організму була значнішою у дітей з віражем туберкулінової проби і у тубінфікованих порівняно з дітьми, контактними щодо туберкульозу.

Ключові слова: діти, групи ризику з туберкульозу, загальний реактивний потенціал організму.

Туберкульозна інфекція – соціально-обумовлене захворювання. На сучасному етапі збільшення захворюваності на туберкульоз серед дітей – дуже несприятлива ознака, позаяк не слід чекати поліпшення епідеміологічної ситуації. Лише за один рік захворюваність дітей всіма формами туберкульозу зростає в середньому на 3,3 % [1]. Загострення цієї проблеми визначається багаторазовим впливом на організм дитини зовнішнього середовища, соціальними вадами й санітарно-гігієнічними умовами.

В останні роки відмічається значна роль різних факторів і зростання епідеміологічного неблагополуччя при виникненні туберкульозу. Однак досягнення в галузі лікування і профілактики туберкульозу змінили певною мірою епідеміологію туберкульозної інфекції, зокрема, знизивши роль одних і підвищивши значущість інших факторів.

На сучасному етапі значну роль серед факторів ризику розвитку туберкульозної інфекції відіграє наявність в анамнезі життя хронічних неспецифічних захворювань легень, органів травлення. Класифікуючи чинники туберкульозної інфекції, необхідно звернути увагу на те, що частина їх визначається характером збудника, а інші – природною резистентністю макроорганізму. При виникненні й розвитку туберкульозної інфекції найбільше число факторів має безпосередній зв'язок з імунним станом організму. Преморбідний фон, наявність хронічних вогнищ інфекції і фактори, які формують вторинний імунодефіцит – інфекційна захворюваність дихальної, травної систем, вірусні гепатити, ВІЛ-інфікування, впливають на імунологічну реактивність та природну резистентність організму [2, 3].

Під час розвитку туберкульозної інфекції в більшості випадків фіксується багатofакторність. Тому профілактика туберкульозу на сучасному етапі повинна мати громадський підхід і бути спрямована перш за все на істотне зміцнення організму – його імунної системи. У зв'язку з цим необхідне впровадження доступних методів оцінки імун-

ного статусу організму, його корекції на різних етапах життя дитини.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 112 дітей віком від 1 до 17 років включно. Дівчата склали 47,3 %, хлопчики – 52,7 %, тобто часто хворіючі діти групи ризику переважно були хлопчики. Вікова характеристика дітей мала деякі особливості: дітей раннього віку (1-3 роки) було 20,5 %, дошкільного (3-7 років) – 34,9 %, шкільного (7-14 років) – 44,6 %. Частіше хворіли переважно діти дошкільного віку – 55,3 %, з яких дівчата склали 48,4 %, хлопчики – 51,6 %. Усі діти були поділені на 3 групи: 1-а група – 16 дітей, які мають родинний контакт з туберкульозу (дівчата – 9, хлопчики – 7); 2-а група – 25 дітей з віражем туберкулінової проби (дівчата – 8, хлопчики – 17); 3-я група – 32 тубінфіковані дитини (дівчата – 19, хлопчики – 13). Групою порівняння були 39 дітей з частими рецидивними захворюваннями (дівчата – 17, хлопчики – 22).

Оцінку загального реактивного потенціалу організму здійснювали шляхом вивчення якісно-кількісної характеристики гемограм – навантажувально-еритроцитарного коефіцієнту (НЕК), клітинно-фагоцитарного потенціалу (КФП), імуно-лімфоцитарного потенціалу (ІЛП) та алергічного налаштування організму (АНО).

Результати досліджень та їх обговорення

Основні дані про дітей при народженні наведено в таблиці 1.

Діти 1-ї групи при народженні мали в основному нормальну масу тіла і переважно добру оцінку стану за шкалою Апгар за відсутності дітей з високою оцінкою (9-10 балів). Вакцинація БЦЖ в перші 3-5 діб життя не зроблена 12,0 % дітей у зв'язку з малим гестаційним віком (8,0 %) і наявністю ВІЛ-інфекції у матері (4,0 %). Оцінка вакцинації проти туберкульозу у віці 1, 3 і 12 міс. виявила відсутність місцевої реакції у 12,0 % дітей.

81,3 % дітей 2-ї групи мали нормальну масу тіла при народженні. Діти цієї групи також мали переважно оцінку 7-8 балів за відсутності дітей з високою і низькою оцінкою. Вакцинація БЦЖ у перші 3-5 днів життя не зроблена 6,3 % у зв'язку з наявністю у матері туберкульозу. Всі діти мали місцеву реакцію після вакцинації у віці 1, 3 і 12 міс.

Діти 3-ї групи переважно мали нормальну масу тіла. Оцінка стану дітей за шкалою Апгар при народженні була доброю за відсутності високої оцінки. Вакцинація БЦЖ тимчасово була протипоказана 19,4 %. Оцінка вакцинації БЦЖ у дітей віком 1, 3 і 12 міс. виявила відсутність місцевої реакції у 3,2 % осіб.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Основні дані про спостережуваних дітей, %

Параметр	Група			
	1-а (n=16)	2-а (n=25)	3-я (n=32)	Порівняння (n=39)
Стан дітей при народженні				
Маса тіла при народженні, г				
до 2 500 г	8,0	6,3	3,2	2,6
2 500-4 000 г	84,0	81,3	87,1	94,8
>4 000 г	8,0	12,4	9,7	2,6
Оцінка стану за шкалою Апгар, бали				
9-10	-	-	-	5,1
7-8	64,0	87,5	80,6	84,7
4-6	24,0	12,5	12,9	-
1-3	12,0	-	6,5	10,2
Дані про матерів				
Вагітність I	48,0	37,5	61,3	46,2
II-IV	52,0	62,5	38,7	53,8
Вік				
юні	4,0	-	-	-
22-26 років	84,0	100,0	100,0	100,0
старші 30 років	12,0	-	-	-
Пологи				
передчасні	8,0	-	3,2	5,1
строкові	88,0	-	96,8	94,9
запізнені	4,0	-	-	-
фізіологічні	48,0	50,0	45,1	48,7
ускладнені	40,0	43,8	22,6	33,3
патологічні	12,0	6,2	32,3	18,0
Вакцинація БЦЖ у перші 3-5 діб життя				
зроблена	88,0	93,7	80,6	97,4
не зроблена	12,0	6,3	19,4	2,6
Оцінка вакцинації БЦЖ				
відсутність місцевої реакції	12,0	-	3,2	4,1
Вигодовування				
природне	44,0	37,5	45,1	46,1
штучне	44,0	56,2	45,1	51,3
змішане	12,0	6,3	9,8	2,6

Серед дітей з часто рецидивними захворюваннями більшість складала особи з нормальною масою тіла. У них також переважно відмічалась добра оцінка стану при народженні. Своєчасно вакцинація БЦЖ не зроблена у 2,6 % дітей у зв'язку з протипоказаннями. Оцінка вакцинації БЦЖ в строки 1, 3 і 12 міс. виявила відсутність місцевої реакції у 4,1 % дітей.

Таким чином, масою більш 2 500 г народилося дітей з часто рецидивними хворобами серед контактних на туберкульозну інфекцію 84,0 %, з віражем туберкульозної проби – 81,3 %, тубінфікованих – 87,1 %, в той час як серед дітей контрольної групи – 94,8 %. Низька оцінка стану здоров'я при народженні за шкалою Апгар спостерігалася відповідно у 36,0, 12,5, 19,4 і 10,2 %. Діти, які були кон-

тактними з туберкульозу, народилися від першої вагітності 48,0 %; з віражем туберкульозної проби – 37,5 %, серед тубінфікованих – 61,3 %; у контрольній групі – 46,2 %. Серед дітей, контактних з туберкульозу, 84,0 % народилося від жінок віком 22-26 років, а діти інших груп народилися від жінок цього віку у 100 %. Від ускладнених родів народилося відповідно по групах 40,0, 43,8, 22,6 і 33,3 %; від патологічних родів відповідно 12,0, 6,2, 32,3 і 18,0 %, а відсутність місцевої реакції на БЦЖ спостерігалась у 12,0, 0, 3,2 і 4,1 % дітей.

Визначення показників загального реактивного потенціалу організму виявило деякі особливості – різноспрямовані зрушення імунного статусу (табл. 2). Підтвердженням цієї версії є вивчення загального реактивного потенціалу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Показники загального реактивного потенціалу дітей ($M \pm m$)

Показник	Здорові	Група			
		1-а (n=16)	2-а (n=25)	3-я (n=32)	Порівняння (n=39)
НЕК	0,50±0,05	0,40±0,03	0,50±0,02	0,50±0,04	0,50±0,10
КФП	471,2±12,8	783,8±15,3	936,5±13,9	955,8±11,7	692,5±14,9
ІЛП	618,0±17,8	778,3±17,4	611,9±13,1	737,1±11,3	766,3±23,1
АНО	337,0±19,4	340,0±11,3	496,0±19,5	564,1±17,8	372,6±11,8

НЕК – відносний показник, який дозволяє судити про навантаженість еритропоезу, рівень гемоглобіну та опосередковано через нього про кисневу забезпеченість організму, а також елімінацію вуглекислого газу та глибину запального процесу. Облік НЕК базується на припущенні, що при метаболічних порушеннях, пов'язаних з переважанням кровоплину продуктами інтоксикації, запалення, адсорбцією їх на еритроцитах, гемоглобін буде гірше справлятися зі своїми адсорбційно-транспортними функціями. Так, у дітей, контактних з туберкульозу, НЕК в середньому відповідав рівню у здорових дітей.

КФП забезпечується взаємодією клітин крові, що володіють фагоцитарною функцією. З числа клітинних елементів білої крові фагоцитарною активністю володіють паличкоядерні та сегментоядерні нейтрофіли і моноцити. У зазначеної групи КФП перевищував рівень здорових дітей в 1,7 разу, що свідчить про добрий бар'єр на шляху інфекції та відсутність генералізації запального процесу.

Велику роль у забезпеченні специфічного протиінфекційного захисту від проникнення збудника відіграють лімфоцити. Визначення їхньої кількості та відношення їх частки до загальної маси лейкоцитів допомагає в оцінці здатності організму адекватно відповідати на антигенне подразнення. ІЛП дітей, контактних з туберкульозу, в 1,3 разу ($P < 0,05$) перевищував рівень у здорових.

Кількість еозинофілів у периферичній крові – один з показників імунограми, найбільш чутливий до наявності запального процесу в організмі. Відразу після проникнення інфекційного агента в організм вміст у кровоплині еозинофілів, як правило, різко скорочується, практично до повного зникнення. За наявності алергії число еозинофілів піднімається до значень, що істотно перевищують норму, і зберігається навіть у період ремісії захворювання. У формуванні алергії беруть участь багато клітинних елементів, найбільш постійно еозинофіли, базофіли, нейт-

рофіли. В процесі сенсibilізації і реалізації алергічних реакцій, які визначають загальну алергічну налаштованість організму, їх стан відбиває абсолютна кількість і частка в загальній масі лейкоцитів. АНО дітей, контактних з туберкульозу, була на рівні здорових дітей.

Показники загального реактивного потенціалу дітей з віражем туберкулінових проб перевищували рівень у здорових дітей в 1,9 разу за КФП; в 1,5 разу за АНО при збереженні на рівні фізіологічних показників НЕК та ІЛП.

У тубінфікованих дітей ці показники перевищували рівень у здорових дітей в 2,0 рази (КФП), 1,2 (ІЛП) і в 1,6 разу (АНО).

У дітей групи порівняння, які мали часті рецидивні захворювання, показники загального реактивного потенціалу перевищували рівень здорових дітей: КФП – в 1,5 разу, ІЛП – в 1,2, при збереженні на рівні фізіологічних НЕК та АНО.

Висновки

1. Діти з часто рецидивними хворобами за наявності несприятливого фону з туберкульозу частіше мали масу тіла менше 2 500 г: контактні – на 5,4 %, з віражем туберкулінової проби – на 3,7 %, тубінфіковані – на 0,6 % порівняно з дітьми, в яких несприятливого фону стосовно туберкульозу не було.

2. В анамнезі частіше спостерігалися патологічні пологи у тубінфікованих дітей – 32,3 % проти 12,0 % у контактних з туберкульозу, 6,2 % – з віражем туберкулінової проби і 18,0 % у тих, які мали тільки часто рецидивні захворювання.

3. Відсутність місцевої реакції на БЦЖ встановлена частіше у дітей, контактних з туберкульозу – 12,0 % проти 3,2 % осіб з тубінфекцією та у дітей, які мали тільки часто рецидивні захворювання – 4,1 %.

4. Клітинно-фагоцитарний потенціал організму у контактних з туберкульозу перевищував рівень у здорових дітей в 1,7 разу, у дітей з віражем туберкулінової проби – в 1,9, у тубінфікова-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

них – в 2,0, а у дітей, які мали тільки часті та рецидивні захворювання – в 1,5, що свідчить про відсутність генералізації запального процесу в організмі.

5. Алергічна налаштованість організму була вираженою у дітей з віражем туберкулінової проби та у тубінфікованих – АНО перевищувала в 1,5 і 1,6 разу рівень здорових дітей.

Література

1. Покровский В.В. Рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. – М.: ВОЗ, 2004. – 104 с.
2. Чернишова Л.І. Особливості місцевого імунітету у часто хворіючих дітей та у дітей з імунodefіцитом ІgА, можливості корекції його порушень бактеріальними лізатами // Современная педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 49-53.
3. Александріна Т.А. Виявлення, облік, лікування та диспансерне спостереження хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2007. – 19 с.

EPIKEMIKLKGY ANK FEATURES KFG GENERAL REACTIVE PRNTENTIAL KFG CHILKREN WITH FREQUENT RELAPSING KISEASES – RISK GRKUP TK TUBERCULKSIS INFECTION

A.I. Bobrovytska, T.F. Holubova, N.V. Yurinok

SUMMARY. The features of general reactive potential at 112 children of risk group to tuberculosis in the age from 1 till 17 years were studied. It was established that cellular-phagocytic potential of organism at children, contact concerning tuberculosis exceeded in 1,7, with a bend of tuberculin test in 1,9, tuberculosis infected – in 2 times in comparison to the level of healthy children that testifies to the absence of generalization of inflammatory process in the organism. The allergic frend of the organism was more expressed at children with a bend of tuberculin test and at tuberculosis infected in comparison to the children, contact concerning tuberculosis.

Key words: children, tuberculosis risk groups, general reactive potential of the organism.

© Колектив авторів, 2007
УДК 61:612.017:615.371

А.Ю. Волянський, Ю.В. Никитченко, Л.Л. Симиренко, Т.І. Іщенко, І.Ю. Кучма СТАНПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГОБАЛАНСУ УЩУРІВРІЗНОГОВІКУЗАУМОВІМУНІЗАЦІЇ АДП-АНАТОКСИНОМ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, Харків

Досліджено вміст гідроперекисів ліпідів, ферментативно-активного церулоплазміну, супероксиддисмутазу та глутатіонпероксидазу активності у сироватці крові інтактних самців щурів лінії Вістар 1-, 3-, 12-, 24- і 32-місячного віку та динаміку зміни цих показників у щурів 3- та 20-місячного віку у процесі формування імунної відповіді до дифтерійного та правцевого анатоксинів АДП-вакцини. Визначено порушення стану прооксидантно-антиоксидантної системи крові щурів синільного віку порівняно з тваринами середнього віку. Активність ферментів анти-

оксидантної системи та вміст ферментативно-активного церулоплазміну у сироватці крові щурів мали вікові розбіжності як до імунізації, так і у динаміці процесу формування антитоксичної імунної відповіді на АДП-вакцину.

Ключові слова: прооксидантно-антиоксидантний баланс, АДП-анатоксин, щури, вік.

Імунна система тісно пов'язана з адаптацією організму до стресорних впливів. Механізми імунного захисту втрачають свою ефективність за умов

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

дії шкідливих факторів довкілля (іонізуюча радіація, цитотоксичні хімічні впливи, інфекційні збудники) та внутрішніх факторів (порушення ендокринної системи, виникнення автоімунних процесів, розвиток оксидантного стресу). Вік може сприяти підвищенню чутливості імунної системи до пошкоджуючих впливів, визначати розповсюдженість і глибину порушень, а також здатність до компенсації та відновлення. У процесі розвитку організму змінюється його здатність до продукції антитіл. З віком сповільнюється процес формування антиоксидантної імунної відповіді на АДП-анатоксин і знижується стимулювальний ефект імунізації щодо синтезу дифтерійних і правцевих антиоксидантинів [1-3]. Проведені дослідження свідчать, що диференційований за віком підхід щодо імунізації може сприяти вдосконаленню процесу раціонального використання вакцин.

З точки зору вільнорадикальної теорії старіння [4-6], з віком зростає вміст продуктів вільнорадикального пошкодження ліпідів [7, 8], білків [9] і ДНК [10], знижується активність ряду антиоксидантних ферментів [11, 12] і концентрація природних антиоксидантів [13, 14]. У той же час, нами було показано, що вміст продуктів перекисного окислення ліпідів у крові щурів був максимальним на ранній стадії онтогенезу, а в середньому віці істотно знижувався [15, 16].

Активність неферментативної антиоксидантної системи у сироватці крові з віком монотонно знижувалась і була в цілому найнижчою у старих ссільних тварин [15-17]. Разом з тим, виявлено, що активність ферментативної антиоксидантної системи 1-місячних тварин була мінімальною (селен-залежна глутатіонпероксидаза плазми, еритроцитів, глутатіон-S-трансфераза плазми, супероксиддисмутаза плазми, церулоплазмін плазми) порівняно з дорослими та старими тваринами [15, 16, 18].

У зв'язку з тим, що інтенсивність вільнорадикальних процесів тісно пов'язана з віком та імунним статусом організму, метою роботи було дослідження вікових особливостей стану прооксидантно-антиоксидантної системи крові інтактних щурів і за умов імунізації АДП-анатоксином, що може бути використано для удосконалення критеріїв оцінки ефективності імунізації.

Матеріали і методи

Експеримент ставили на інтактних самцях щурів лінії Вістар 3-, 12-, 20- і 32-місячного віку (7-8 тварин у кожній групі). Щурів 3- та 20-місячного віку було імунізовано

АДП-анатоксином. У досліді імунізації було 14 груп тварин: 1-а та 8-а групи були контрольними (3- та 20-місячного віку відповідно), 2-7-а групи – піддослідні 3-місячні щури, 9-14 групи – піддослідні 20-тимісячні щури. Щури 2-ї та 9-ї груп отримували 0,25 мл фізіологічного розчину; іншим піддослідним тваринам вводили АДП-анатоксин у дозі 15 ЛФ дифтерійного та 5 ОЗ правцевого анатоксинів у 0,25 мл препарату. Цю дозу як мінімально ефективну було обрано у попередньому дослідженні при розробці моделі імунної відповіді на АДП-анатоксин [19]. Вакцину вводили підшкірно, о 10-й годині ранку. Кожна група складалася з 3 тварин. Дослідження проводили у динаміці імунної відповіді: до імунізації та через 3, 7, 14, 21 та 28 діб після щеплення. Кров для аналізу відбирали після декапітації. Тварин 1-, 2-, 8- та 9-ї груп забивали на 3-ю добу після імунізації.

Вимірювання концентрації гідроперекисів ліпідів проводили за методом *Asakawa et al.* [20]. Спектр поглинання забарвленого продукту реєстрували на двопробному спектрофотометрі *Specord UV VIS* та вимірювали різницю екстинкції при 535 и 520 нм. Вміст гідроперекисів ліпідів розраховували в еквівалентній кількості малонового діальдегіду, приймаючи коефіцієнт молярної екстинкції рівним $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Глутатіонпероксидазну активність (КФ 1.11.1.9) визначали [21] у 50 мМ K^+ , Na^+ -фосфатному буфері (рН 7,4), який містив 1 мМ ЕДТА, 0,1 мМ NADPH, 1 од. глутатіонредуктази дріжджів, перекис водню 0,4 мМ, 0,2 % тритон X-100 та 3 мМ азиду Na для інгібіції каталази. Реакцію проводили при температурі 37 °C та постійному перемішуванні. Глутатіонпероксидазну активність реєстрували при 340 нм на спектрофотометрі *Specord UV VIS* (Німеччина). Активність виражали в нмоль NADPH/мл сироватки з урахуванням коефіцієнту молярної екстинкції $6,22 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Оцінку супероксиддисмутазної активності (СОД) сироватки крові проводили за визначенням ступеня інгібіції реакції відновлення нітротетразолію синього супероксидними радикалами, які генеруються з певною швидкістю в ксантин-ксантинооксидазній реакції [22]. За одиницю СОД приймали 50 % інгібіцію швидкості відновлення нітротетразолію синього при температурі 37 °C. СОД реєстрували при 560 нм на спектрофотометрі *Specord UV VIS* і розраховували в умовних одиницях (ум. од.) активності на 1 мл сироватки крові. Вміст ферментативно-активного церулоплазмину (ЦП) сироватки крові визначали у середовищі, яке містило 0,1 М ацетатного буферу, рН 5,5 та 0,1 % парафенілендіамін [23]. Активність забарвлених зразків реєстрували на спектрофотометрі *Specord UV VIS* при 530 нм, вміст ЦП означали в мг/100 мл сироватки крові.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували на ПК за допомогою пакету прикладних про-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

грам *Excel*. Експерименти виконано у відповідності до Європейської конвенції з питань етики із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей (Страсбург, 1986).

Результати досліджень та їх обговорення

Вміст гідроперекисів ліпідів у сироватці дорослих і старих тварин виявився вірогідно нижчим, ніж у молодих статевозрілих тварин (табл. 1). У дуже старих сенільних щурів, вік яких відповідав більш ніж 85 % рівню їх вимирання, рівень цих продуктів ПОЛ вірогідно зростав порівняно з 12- і 20-місячними тваринами.

Збільшення вмісту продуктів ПОЛ у сироватці 32-місячних щурів відносно тварин середнього віку узгоджується з даними інших авторів [24], які спостерігали значне збільшення інтенсивності хемілюмінесценції сироватки крові 34-місячних щурів порівняно з 24-місячними. Зростання вмісту гідроперекисів ліпідів у сироватці крові 32-місячних щурів, яке ми спостерігали, може дійсно свідчити про активацію ПОЛ. З іншого боку, причиною таких змін може бути й порушення процесів утилізації гідроперекисів.

Дослідження глутатіонпероксидазної активності сироватки крові свідчать, що її величина

Таблиця 1
Стан прооксидантно-антиоксидантного балансу сироватки крові щурів різного віку (M±m)

Вік, міс.	Показник			
	Гідроперекиси ліпідів, нмоль МДА/мл	Глутатіон-пероксидаза, мкмоль NADPH/хвхмл	Супероксиддисмутаза, ум.од./мл	Церулопламін, мг/100 мл
3	3,29±0,22	1,52±0,08	271,9±8,0	15,0±0,9
12	1,59±0,09*	3,26±0,18*	365,3±12,7*	28,8±2,3*
20	2,48±0,17*.*	1,99±0,36**	274,3±9,5**	26,3±2,0*
32	3,60±0,17*.*.*	1,91±0,19**	278,1±15,1**	18,9±1,0*.*.*.*

Примітки: * – P<0,05 порівняно з 3-місячними щурами; ** – з 12-місячними щурами; *** – з 20-місячними щурами.

значно збільшувалась до 12-місячного віку щурів. У подальшому, до 32-місячного віку, глутатіонпероксидазна активність достовірно знижувалась порівняно з 12-місячними щурами. Разом з тим, величина активності у 32-місячних тварин перевищувала на 25,7 % рівень активності 3-місячних тварин.

Супероксиддисмутазна активність у сироватці крові 12-місячних тварин зростала на 34,4 % відносно молодих, 3-місячних, щурів. Пізніше, до 20- та 32-місячного віку, активність дослідженого ферменту знижувалась. При цьому за абсолютним рівнем супероксиддисмутазна активність у старих і дуже старих щурів залишалась на рівні молодих тварин.

Подібна вікова спрямованість виявлена також при дослідженні вмісту ферментативно-активного церулоплазміну. Показник цей зростав до 12-місячного віку на 92,4 %, а у тварин 32-місячного віку істотно знижувався, але залишався вірогідно вищим рівня 3-місячних тварин.

Таким чином, отримані дані свідчать, що стан прооксидантно-антиоксидантної системи дуже старих тварин характеризується підвищеним рівнем вмісту продуктів вільнорадикального окислювання та зниженою активністю антиоксидантних ферментів.

При дослідженні вмісту гідроперекисів ліпідів у сироватці крові щурів молодого віку в процесі формування імунної відповіді до дифтерійного та правцевого анатоксинів у складі вакцини АДП встановлено, що через 3 доби після введення фізіологічного розчину контрольна група) цей показник істотно не відрізнявся від рівня продуктів ПОЛ у тварин в нормі (табл. 2). Не виявлено також вірогідних змін на 3-ю, 7-у, 14-у, 21-у та 28-у добу після введення АДП-вакцини.

Активність супероксиддисмутази вірогідно не змінювалась на 3-ю добу після введення фізіологічного розчину та АДП-анатоксину. На 7-у добу після введення АДП-анатоксину супероксиддисмутазна активність у сироватці крові молодих тварин зростала (0,05<P<0,1) порівняно з нормою та контролем. У подальшому, на 14-у добу після введення АДП-анатоксину, активність ферменту вірогідно знижувалась порівняно з такою на 7-у добу. Виявлено також, що і на 21-у добу після імунізації активність дослідженого ферменту була вірогідно нижчою порівняно з групою тварин на 7-у добу. При цьому важливо відмітити, що за абсолютним значенням активність супероксиддисмутази на 14-та 21-у добу після введення АДП-анатоксину віро-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Стан прооксидантно-антиоксидантного балансу сироватки крові щурів 3-місячного віку в динаміці імунної відповіді до АДП-вакцини (M±m)

Час після імунізації, доба	Показник			
	Гідроперекиси, ліпідів, нмоль МДА/мл	Глутатіон-пероксидаза, мкмоль NAD PH/хв×мл	Супероксид-дисмутаза, ум.од./мл	Церулоплазмін, мг/100 мл
До імунізації (контроль)	3,20±0,40	1,50±0,07	271,0±10,4	14,1±1,3
3	2,58±0,27	1,29±0,07	273,7±14,0	23,5±3,7*
7	3,30±0,28	1,52±0,05	305,1±14,7	18,5±1,4*
14	3,43±0,32	1,35±0,11**	242,2±11,7***	15,8±1,8
21	3,25±0,22	1,32±0,11	232,9±18,0***	13,1±1,2
28	3,23±0,42	1,48±0,17	257,2±41,3	15,5±3,8

Примітки: * – P<0,05 порівняно з контрольною групою; ** – з групою на 3-ю добу; *** – з групою на 7-у добу після введення АДП-анатоксину.

гідно не відрізнялась від активності у нормі та контролі. На 28-у добу після введення АДП-анатоксину активність цього ферменту вірогідно не відрізнялась від його рівня у всіх інших експериментальних груп тварин.

Вміст ферментативно активного церулоплазміну у відповідь на введення молодим щурам АДП-анатоксину виявляв значніші зміни, ніж активність супероксиддисмутази. Так, вже на 3-ю добу після введення анатоксину активність церулоплазміну збільшувалась на 60 % та 67 % порівняно з нормою та контролем. Істотно підвищеною активність церулоплазміну була і на 7-у добу після вакцинації. На 14-у, 21-у та 28-у добу, вміст ферментативно активного церулоплазміну знижувався до рівня у контрольних щурів.

Дослідження активності селензалежної глутатіонпероксидази дозволило встановити, що цей показник у молодих щурів знижувався на 3-ю добу після введення АДП-анатоксину (0,05<P<0,1 порівняно з нормою та контролем) і надалі зростав на 7-у добу (P<0,05 порівняно з групою на 3-ю добу). На 14-у, 21-у та 28-у добу експерименту активність селензалежної глутатіонпероксидази вірогідно не відрізнялася порівняно з нормою та контролем.

При дослідженні впливу АДП-вакцини на прооксидантно-антиоксидантний баланс у сироватці крові 20-місячних щурів виявлено, що вміст гідроперекисів ліпідів старих тварин, як і у молодих щурів, вірогідно не змінювався в жодній з експериментальних груп. При дослідженні супероксиддисмутазної активності виявлено, що вона дещо знижувалась на 3-ю та 7-у добу після введення АДП-вакцини, після чого зростала до рівня контрольних та інтактних тварин. Важливо підкреслити, що на

14-у добу після введення АДП-вакцини супероксиддисмутазна активність у сироватці крові старих щурів була вірогідно вище порівняно з рівнем на 3-ю та 7-у добу експерименту. У молодих тварин на 14-у та 21-у добу активність ферменту була суттєво нижчою порівняно з ранніми термінами (7-а доба) експерименту. Вміст ферментативно-активного церулоплазміну сироватки крові старих щурів у відповідь на введення АДП-вакцини вірогідно зростав на 14-у добу експерименту та в подальшому знижувався. І в цьому випадку треба відмітити, що у молодих тварин активність церулоплазміну, як і супероксиддисмутази, була максимальною в ранніх термінах експерименту (табл. 2). Активність селензалежної глутатіонпероксидази сироватки крові старих щурів у відповідь на введення АДП-вакцини знижувалась на 7-у добу експерименту, а на 14-у, 21-у та 28-у добу зростала до рівня у контрольній та інтактних групах. При порівнянні динаміки вікових змін селензалежної глутатіонпероксидазної активності у відповідь на введення АДП-вакцини виявлено, що найнижча активність ферменту у піддослідних старих тварин на 7-у добу експерименту відповідає вищій активності глутатіонпероксидази у молодих щурів.

Визначена реакційноздатність антиоксидантної системи крові за умов імунізації АДП-анатоксином робить доцільним подальше вивчення її взаємозв'язку з антитілогенезом з метою розробки додаткових тестів ефективності імунізації.

Висновки

1. Визначено порушення стану прооксидантно-антиоксидантної системи крові у щурів сенильного віку порівняно з тваринами середнього віку.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Активність ферментів антиоксидантної системи та вміст ферментативно-активного церулоплазміну у сироватці крові щурів має вікові розбіжності як до імунізації, так і у динаміці процесу формування антитоксичної імунної відповіді на АДП-вакцину.

Література

1. Волянський А.Ю., Симиренко Л.Л., Кучма І.Ю. та ін. Вікові особливості глюкокортикоїдного статусу щурів за умов імунізації АДП-анатоксином // Биол. вестник. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 113-116.
2. Волянський А.Ю., Симиренко Л.Л., Палій І.Г. та ін. Вікові особливості тиреоїдного статусу щурів за умов імунізації АДП-анатоксином // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2006. – № 7. – Р. 159-164.
3. Волянский А.Ю. Влияв АДП-анатоксину на глюкокортикоїдний статус щурів різного віку // Аналі Мечниківського інституту. – 2006. – № 3. – Web: <http://hniimi.da.ru.-Journal>.
4. Harman D. Free-radical theory of aging: increasing the functional life span // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1994. – V. 717. – Р. 1-15.
5. Emanuel N.M. Kinetics and free-radical mechanisms of ageing and carcinogenesis // Age-related factors in carcinogenesis / Likhachev A., Anisimov V., Montesano R., Eds. (IARC Sci. Publ. N 58). IARC: Lyon. – 1985. – Р. 127-149.
6. Обухова Л.К. Вклад академика Н.М. Эмануэля в развитие отечественной геронтологии: свободнорадикальные механизмы в процессе старения // Успехи геронтологии. – 1999. – Вып. 3. – С. 27-31.
7. Pamplona R., Barja G., Portero-Otin M. Membrane fatty acid unsaturation, protection against oxidative stress, and maximum life span: a homeoviscous-longevity adaptation // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2002. – V. 959. – Р. 475-490.
8. Zhu Y., Carvey P.M., Ling Z. Age-related changes in glutathione and glutathione-related enzymes in rat brain // Brain Res. – 2006. – V. 1090, N 1. – Р. 35-44.
9. Stadtman E.R. Protein oxidation in aging and age-related diseases // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2001. – V. 928. – Р. 22-38.
10. Lopez-Torres M., Gredilla R., Sanz A., Barja G. Influence of aging and long-term caloric restriction on oxygen radical generation and oxidative DNA damage in rat liver mitochondria // Free Radic. Biol. Med. – 2002. – V. 32, N 9. – Р. 882-889.
11. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.Ю. и др. Влияние пептидных биорегуляторов и мелатонина на показатели биологического возраста и продолжительности жизни мышей // Успехи геронтологии. – 2000. – Вып. 4. – С. 88-96.
12. Vohra B.P., Sharma S.P., Kansal V.K. Age-dependent variations in mitochondrial and cytosolic antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different regions of central nervous system of guinea pigs // Indian J. Biochem. Biophys. – 2001. – V. 38, N 5. – Р. 321-326.
13. Паранич А.В. Возрастные особенности становления и стабилизации антиокислительного гомеостаза у крыс // Биол. вестник. – 1997. – Т. 1, № 2. – С. 43-47.
14. Rebrin I., Forsterb M.J., Sohal R.S. Effects of age and caloric intake on glutathione redox state in different brain regions of C57BL/6 and DBA/2 mice // Brain Res. – 2007. – V. 1127. – Р. 10-18.
15. Никитченко Ю.В. Перекисное окисление липидов и его регуляция при действии факторов, влияющих на скорость старения // Биол. вестник. – 1997. – Т. 1, № 2. – С. 26-31.
16. Nikitchenko Yu.V., Tregubova N.V., Bondar V.V. Age-dependent features of lipid peroxidation regulation in blood of rats // School Fundamental Med. J. – 1998. – V. 4, N 2. – Р. 19-21.

17. Никитченко Ю.В., Дзюба В.Н., Золотухина А.А. и др. Прооксидантно-антиоксидантный баланс в тканях щурів на пізніх етапах онтогенеза // Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека: Сб. трудов IV нац. науч.-практ. междунар. конф. (26-30 сентября 2005 г.). – Смоленск, 2005. – С. 69-71.

18. Природные антиоксиданты (биотехнологические, биологические и медицинские аспекты) /. Кричовская Л.В., Донченко Г.В., Чернышов С.И. и др. – Харьков: ОАО «Модель Вселенной», 2001. – 376 с.

19. Волянський А.Ю., Симиренко Л.Л., Кучма І.Ю. и др. Моделювання процесу специфічного антитілогенезу за умов імунізації щурів АДП-анатоксином // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 4. – С. 62-66.

20. Asakawa T., Matsushita S. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides // Lipids. – 1980. – V. 15, N 3. – Р. 137-140.

21. Ланкин В.З., Гуревич С.М. Ингибирование переокисления липидов и детоксикация липоперекисей защитными ферментными системами (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и глутатион-редуктаза) при экспериментальном злокачественном росте // Докл. АН СССР. – 1976. – Т. 226, № 3. – С. 705-708.

22. Beavchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels // Anal. Biochem. – 1971. – V. 44, N 1. – Р. 276-287.

23. Мжельская Т.И., Завалишин И.А., Иванова-Смоленская И.А. Активность церулоплазмина крови при прогрессирующих заболеваниях центральной нервной системы // Лаб. бор. дело. – 1989. – № 11. – С. 12-16.

24. Серкиз Я.И., Чеботарев Е.Е., Барабой В.А. та ін. Хемилюминесценция крови в экспериментальной и клинической онкологии. – К.: Наукова думка, 1984. – 184 с.

THE STATE OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN DIFFERENT AGE RATS IN CERULOPLASMIN AND GLUTATHIONE IMMUNIZATION

A.Yu. Voliansky, Yu.V. Nykytchenko, L.L. Symyrenko, T.I. Ishchenko, I.Yu. Kuchma

SUMMARY. *The contents of lipid hydroperoxides and enzymatically active ceruloplasmin, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in blood serum of 1-, 3-, 12-, 24- and 32-month old control male Wistar rats, and dynamics of change of these parameters in 3- and 20-month old rats during the forming of immune response to diphtheria and tetanus anatoxins of ADT-vaccine were investigated. There was observed the disturbance the state of prooxidant-antioxidant system in blood of senile rats compared with middle-aged rats. The activity of antioxidant system enzymes and enzymatically active ceruloplasmin level in rat blood serum were revealed both before immunization and in dynamics of forming of antitoxic immune response to ADT-vaccine.*

Key words: *prooxidant-antioxidant balance, ADT-anatoxin, rats, age.*

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

© Салманов А.Г., 2007
УДК 616-036.22+616.94:617.55

А.Г. Салманов

УДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ІНФЕКЦІЯМИ В ДІЛЯНЦІ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ В УКРАЇНІ

Департамент державного санітарно-епідеміологічного нагляду МОЗ України, м. Київ

Розроблено стратегію боротьби з інфекціями в галузі хірургічного втручання (ІГХВ), яка вимагає впровадження системи епідеміологічного нагляду (ЕН) за ними, що дозволить уніфікувати стандарти визначення випадків ІГХВ, сприятиме повноцінному проведенню оперативного і ретроспективного аналізу щодо епідемічної ситуації в окремому стаціонарі та країні в цілому, а також своєчасно розробити заходи профілактики і знизити рівень захворюваності та соціально-економічних збитків від цих інфекцій.

Ключові слова: епідеміологічний нагляд, інфекції в галузі хірургічного втручання.

ІГХВ є найбільш поширеним і частим ускладненням оперативного лікування хірургічних хворих, які у структурі внутрішньолікарняних інфекцій (ВЛІ) можуть становити від 15 % у розвинених країнах і до 60 % в країнах, що розвиваються. В Україні цей показник складає до 67 % (2006 р.). Частота виникнення ІГХВ за останні роки залишається досить високою і не має тенденції до зниження. За даними літератури, в країнах СНД частота ІГХВ на 100 операцій складає в середньому 35-45 % [1], в Україні коливається у межах від 3 до 29 % [2-4]. ІГХВ погіршують ефективність лікування та завдають значних соціально-економічних збитків суспільству [5, 6].

У той же час, за даними державної статистичної звітності, цей показник складає 0,07 %, що не віддзеркалює реальні масштаби поширення ІГХВ у хірургічних стаціонарах країни. Це ускладнює оцінку епідемічної ситуації та ефективність заходів, спрямованих на запобігання виникненню ІГХВ, внаслідок чого епідемічний процес стає неконтрольованим. Незважаючи на актуальність і клінічне значення, проблема ІГХВ в Україні недостатньо розроблена як в науковому, так і в організаційному плані.

Епідеміологічний нагляд – це система динамічної комплексної оцінки стану епідемічної ситу-

ації і тенденції розвитку епідемічного процесу в просторі та часі серед різних груп населення з урахуванням впливу на його активність соціальних і природних факторів, кінцевою метою якої є розробка й реалізація науково-обґрунтованих профілактичних та протиепідемічних заходів боротьби з інфекціями [7].

Основними проблемами ЕН за ІГХВ в Україні є: ЕН за ІГХВ передбачає не активне виявлення хворих, а пасивний ЕН, що здійснюється ретроспективно за даними державної статистичної звітності; відсутня достовірна інформація щодо кількості хворих і частоти виникнення ІГХВ; реєстрація ІГХВ ведеться лише в абсолютних показниках і включає неповний перелік можливих нозологічних форм, а оперативна інформація взагалі відсутня; не проводиться епідеміологічний аналіз даних про етіологічну структуру та біологічні властивості, зокрема резистентність до антибіотиків; збудники ІГХВ відображені лише в оригінальних наукових роботах, що ускладнює розробку профілактичних заходів, спрямованих на зниження рівня ІГХВ; санітарно-бактеріологічні дослідження, що проводяться СЕС та лабораторіями хірургічних стаціонарів, малоінформативні, епідеміологічно необґрунтовані та збиткові, дозволяють оцінити переважно якість дезінфекції, а не ступінь активізації епідемічного процесу; відсутня координація взаємодії санітарно-епідеміологічної служби та хірургічних стаціонарів щодо виявлення, реєстрації ІГХВ.

Система обліку та реєстрації ВЛІ в Україні є ефективною, коли йдеться про «традиційні» інфекційні хвороби, які занесені в стаціонар. Для виявлення рівня частоти виникнення ІГХВ, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ), ця система не ефективна, потребує перегляду та науково-обґрунтованого удосконалення. Основними недоліками цієї системи є те, що вона не враховує дію на епідемічний процес не лише

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

природних механізмів передачі збудника, а й потужних, штучно створених медичних механізмів, пов'язаних із оперативним втручанням, та визначальної ролі УПМ у розвитку епідемічного процесу у хірургічних стаціонарах.

ВООЗ вважає, що ефективна боротьба з поширенням ІГХВ і зниження частоти їх виникнення можливі лише за умови налагодження обліку та реєстрації цих інфекцій. Ця робота здійснюється шляхом збору даних, які можуть бути проаналізовані з метою удосконалення заходів боротьби з поширенням ІГХВ у закладах охорони здоров'я [8]. Тому вирішення проблеми ІГХВ вимагає насамперед відвертості, об'єктивності та конструктивності як з боку лікувально-профілактичних закладів, так і державної санітарно-епідеміологічної служби країни.

У кожній країні, з урахуванням її особливостей, розробляються свої базові програми ЕН за ІГХВ, які адаптуються під умови конкретного закладу охорони здоров'я і можливості мікробіологічної лабораторії. Досвід багатьох країн світу показує, що вирішення проблеми ІГХВ можливе за умови розробки і впровадження в практику охорони здоров'я сучасної системи ЕН, який базується на результатах епідеміологічної діагностики – процесу постановки епідеміологічного діагнозу певної епідемічної ситуації шляхом аналізу даних, їх інтерпретації та виявлення причинно-наслідкових зв'язків.

На сьогодні в Україні ЕН за ІГХВ здійснюється фахівцями державної санітарно-епідеміологічної служби (СЕС) шляхом збору та аналізу даних, що надходять від закладів охорони здоров'я (пасивний ЕН). У той же час ВООЗ вважає, що ЕН за ІГХВ буде ефективним, якщо ця робота здійснюється як на державному рівні фахівцями СЕС (пасивний ЕН), так і на рівні закладів охорони здоров'я (активний ЕН) – силами госпітальних епідеміологів, основним із напрямків діяльності яких є епідеміологічна діагностика [8].

З урахуванням світового досвіду та рекомендації ВООЗ, нами розроблена система ЕН за ІГХВ на двох рівнях – на державному (СЕС) та лікарняному. ЕН на лікарняному рівні передбачає створення Комісії інфекційного контролю (КІК), яка забезпечує активне виявлення (активний ЕН) хворих на ІГХВ, облік та їх реєстрацію. Передбачається введення в штат хірургічного стаціонару лікаря-епідеміолога, який є координатором організації та здійснення заходів, спрямованих на боротьбу з ІГХВ у закладі. Збір даних здійснюють

підготовлені члени КІК згідно з критеріями визначень ІГХВ, розроблених нами критеріїв, які призначені для ЕН за ІГХВ. Збір даних для ЕН проводиться згідно з переліком хвороб, затвердженого МОЗ України, що відповідає анатомічній локалізації ІГХВ.

Епідеміологічна діагностика в системі ЕН передбачає використання розроблених нами стандартних критеріїв визначень ІГХВ та термінів їх розвитку, які є необхідним елементом для організації цієї роботи. Саме критерії, якими визначається внутрішньолікарняна природа інфекції, а також єдність у визначенні ІГХВ різної локалізації мають велике значення для інтерпретації даних. При розробці критеріїв визначень ІГХВ враховані рекомендації та досвід розвинених країн світу, у т.ч. CDC, HELICS, KISS та ін. [9, 10]. Проте існують певні відмінності, що відповідають особливостям вітчизняної системи організації медичної допомоги.

Критерії визначень ІГХВ об'єднують специфічні клінічні дані, результати лабораторних аналізів та інших видів досліджень, сформульовані у вигляді алгоритмів. Стандартні визначення випадку ІГХВ – це сукупність клінічних, мікробіологічних, лабораторних та інших показників, необхідних для підтвердження наявності інфекції. Стандартні критерії визначення випадку ІГХВ призначені для епідеміологічної діагностики і не використовуються для постановки клінічного діагнозу та вибору лікування.

У зв'язку з тим, що ІГХВ можуть бути ендогенного або екзогенного походження, нами передбачено, що дані, на підставі яких виявляється і потім класифікується ІГХВ, є різними комбінаціями клінічних ознак, а також результатів лабораторних та інших видів діагностичних досліджень. Клінічні дані отримують шляхом безпосереднього спостереження за станом хворого або вивчення медичної картки пацієнта, чи іншої статистичної документації, які є в стаціонарі. Лабораторні дані включають результати бактеріологічних і бактеріоскопічних методів досліджень. Додаткові дані забезпечуються іншими методами діагностичних досліджень: рентгенографії, ультразвуковими (УЗД), ендоскопії, біопсії або пункції тощо.

Прийнятним критерієм щодо наявності інфекції є діагноз хірурга, заснований на результатах безпосереднього спостереження під час хірургічного втручання, ендоскопічного дослідження чи іншої діагностичної процедури, а також поставлений на підставі клінічних даних, якщо немає доведених даних, що заперечують подібний діагноз. Однак

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

для інфекцій деяких локалізацій діагноз лікаря повинен бути обґрунтований з призначенням відповідної антимікробної терапії.

Інфекція розцінюється як нозокоміальна також у випадку, коли вона виникає у хірургічному стаціонарі, а проявляється після виписки протягом 30 днів. До категорії ІГХВ не відносяться випадки, якщо інфікування відбувається в умовах, коли інфекція є ускладненням або подовженням інфекції чи інфекцій, які були наявні в момент госпіталізації хворого, за винятком випадків, коли виявлення нового патогенного мікроорганізму або зміни характеру клінічної симптоматики дозволяє з високим ступенем вірогідності припускати можливість приєднання нової інфекції.

Таким чином, у кожному конкретному випадку походження інфекції слід визначити лише в аспекті даних, які можуть підтвердити факт інфікування в стаціонарі у зв'язку з хірургічним лікуванням хворого.

Нами визначена номенклатура клінічних форм захворювань на ІГХВ за анатомічною локалізацією патологічного процесу, порядок їх обліку, реєстрації та державної звітності. ІГХВ (понад 80 клінічних форм), які підлягають реєстрації, включені до Міжнародної класифікації хвороб Х перегляду, прийнятої 43-ю Асамблеєю ВООЗ, яка адаптована для України. Передбачено мікробіологічний моніторинг за епідемічно значущими об'єктами внутрішнього стаціонарного середовища, циркуляцією та формуванням госпітальних штамів УПМ, забезпечення розшифровки етіологічної структури окремих випадків, створення комп'ютерної бази даних для епідеміологічного аналізу та прогнозування поширення провідних збудників, появи у них факторів патогенності та інших біологічних властивостей, зокрема стійкості до антибактерійних препаратів.

Здатність лікарів-хірургів та лікарів-епідеміологів визначити інфекцію як нозокоміальну і правильно ідентифікувати її має велике значення. Використання стандартних критеріїв визначень для системи ЕН за цими інфекціями є обов'язковим, якщо дані одного закладу охорони здоров'я, відділення порівнюються з іншими або з базою даних, такою як NNIS-система у США або KISS – у Німеччини, тощо. Значущість профілактики ІГХВ різко підвищується під час переходу медицини на принципи соціального страхування. Безумовно, цьому сприяють і акредитація, і ліцензування медичних установ, оскільки ліцензія на право медичної діяльності покладає на них не тільки

лікарську, але й юридичну відповідальність за кожний випадок ІГХВ стаціонарного або амбулаторного хворого.

Отже, стратегія боротьби з ІГХВ вимагає впровадження системи ЕН за ІГХВ, яка дозволить уніфікувати стандарти визначення випадків ІГХВ, сприятиме повноцінному проведенню оперативного і ретроспективного аналізу щодо епідемічної ситуації в окремому стаціонарі та країні в цілому, а також своєчасно розробити заходи профілактики і знизити рівень захворюваності та соціально-економічних збитків від цих інфекцій.

Література

1. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. – М.: Литера, 2003. – 667 с.
2. Годлевський А.І., Каніковський О.Є., Багрій О.С., Даченко А.В. Рання діагностика гнійно-запальних ускладнень загоєння операційної рани // Клінічна хірургія. – 2003. – № 4-5. – С. 16-17.
3. Гринчук Ф.В. Профілактика нагноєння операційної рани у пацієнтів з гострими хірургічними захворюваннями // Там само. – 2002. – № 11-12. – С. 23-24.
4. Инфекционный контроль в хирургии / Шалимов А.А., Грубник В.В., Ткаченко А.И. и др. – Изд. 3-е. – К., 2001. – 181 с.
5. Акимкин В.Г. Система профилактики внутрибольничных инфекций в России. Служба госпитальных эпидемиологов: итоги и перспективы развития // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 1. – С. 4-8.
6. Graves N. Economics and Preventing Hospital-acquired Infection // Emerg. Infect. Dis. – 2004. – V. 10, N 4. – P. 561-566.
7. Беляков В.Д. Эпидемиологический надзор – основа современной организации противозидемической работы // Журн. микробиол. – 1985. – № 5. – С. 53-58.
8. Бюлетень ВООЗ CD NEWS. Шаги в направлении сокращения распространенности внутрибольничных инфекций // Ежеквартальный отчет по инфекционным заболеваниям. – № 38, сентябрь, 2005. – www.euro.who.int/surveillance/cooperation/20050707_1;
9. Horan T.C. et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definition of surgical wound infections // Am. J. Infect. Control. – 1992. – V. 13. – P. 606-608.
10. Деміховська О.В. Система нагляду за нозокоміальними інфекціями: Європейський вибір // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 1. – С. 85-92.

IMPROVEMENT OF SYSTEM OF EPIDEMIOLGIC SUPERVISION OF INFECTIONS IN THE BRANCH OF SURGICAL INTERVENTION IN UKRAINE

A.H. Salmanov

SUMMARY. The strategy of struggle with infections in the branch of surgical intervention (IBSI) has been

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

developed. It demands the introduction of system of epidemiologic supervision (ES) which allows to unify the standards of definition of IBSI cases and promotes valuable performance of operative and retrospective analysis of epidemiologic situation both in separate

hospital and all over the country as well as timely development of prophylactic measures and to lower the morbidity level and social-economic losses caused by these infections.

Key words: *epidemiologic supervision, infections in the branch of surgical intervention.*

Первое информационное сообщение

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ЕВРО-АЗИАТСКИЙ КОНГРЕСС
ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

Витебск
4-6 июня 2008



www.vgmu.vitebsk.by
www.infectology.ru

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

© Колектив авторів, 2007
УДК 616-006.6-022.7

К. Алібек, Л.А. Гречаний, Т.П. Клименко, С.В. Олішевський, А.Л. Севко БАКТЕРІЇМОЖУТЬСПРИЧИНЯТИРАК:ОЧЕВИДНОЧИ НЕЙМОВІРНО?

Науково-виробничий онкологічний і кардіологічний центр «Макс-Велл», Бориспіль

Хронічні інфекційні захворювання, спричинені різними патогенними бактеріями і часто супроводжувані в'яло перебігаючим запаленням, підвищеною клітинною проліферацією, пригніченим апоптозом і стимульованим ангіогенезом, є потенційними чинниками ризику розвитку раку. Наведений аналіз експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень щодо участі хронічних бактерійних інфекцій в ініціації або промоції пухлинного росту. Основну увагу сфокусовано на різних аспектах поведінки бактерій, а також можливої канцерогенної ролі їх метаболітів, що підтверджує очевидність залежності розвитку неопластичних процесів від персистенції бактерій в організмі людини.

Ключові слова: бактерійні інфекції, бактерійні токсини, злоякісна трансформація, канцерогенез, рак, проліферація, хронічне запалення.

Припущення про те, що бактерійні інфекції можуть спричиняти рак, вперше було зроблено ще в кінці XVIII століття. Проте протягом майже 100 років дослідження в цьому напрямі характеризувалися лише випадковими спостереженнями і розрізненими фактами виявлення різних патогенних бактерій в нормальних і пухлинних тканинах організму, через що не можливо було сформулювати і науково обґрунтувати теорію бактерійного канцерогенезу.

Нижче наведена історична довідка про формування уявлень про роль бактерій в розвитку раку.

1890 р. – патологоанатом В. Расселл (W. Russell), Шотландія, вперше знайшов у клітинах пухлин людини мікроорганізми, яких назвав «фуксиновими тільцями» [1].

1899 р. – опублікована стаття «Parasite Cancer» [2], в якій В. Расселл ставить під сумнів висунуту ним паразитарну теорію виникнення раку.

1920 р. – акушер Дж. Янг (J. Young), Шотландія, неодноразово виділяв і вирощував плеоморфні бактерії зі зразків різних пухлин [3].

1925 р. – лікар Дж. Нузум (J. Nuzum), США, виділив з тканини пухлини молочної залози бактерії кокової форми [4], а хірург М. Скотт (M. Scott), США, підтвердив знахідку Дж. Янга і вказав, що досліджуваний ним мікроорганізм має три стадії життєвого циклу: кока, палички і спорангія [5].

1930 р. – В. фон Бремер (W. von Brehmer), Німеччина, описав мікроорганізми, виявлені в крові онкологічних хворих [6].

1941 р. – лікар Г. Мазет (G. Mazet), Франція, знайшов плеоморфні бактерії в крові у хворих з лімфомою Ходжкіна, а пізніше підтвердив свої спостереження, досліджуючи інші форми злоякісних новоутворень, включаючи лейкоз [6].

1950 р. – клітинний біолог І. Диллер (I. Diller), США, знайшла грибоподібні мікроорганізми в пухлинних клітинах людини і мишей [7].

1960-1965 рр. – біохімік Ф. Сайберт з колегами (F. Seibert), США, знайшла плеоморфні кислотостійкі мікроорганізми, схожі на збудника туберкульозу, в різних пухлинах людини [8].

1950-1970 рр. – лікар В. Лівінгстон-Вілер (V.W.-C. Livingston-Wheeler), США, і мікробіолог Е. Александер-Джексон (E. Alexander-Jackson), США, розробили метод забарвлення для ефективного виявлення мікроорганізмів у нормальних і пухлинних клітинах [9, 10].

1970-1978 рр. – мікробіолог Тадеші з колегами (G. Tadeschi), Італія, знайшли в еритроцитах периферичної крові здорових і хворих на рак людей «гранули», які виявилися бактеріями і були культивовані в лабораторних умовах [6].

Бактерії і рак: сучасний стан питання

Згідно з результатами численних епідеміологічних досліджень, захворюваність людини злоякісними новоутвореннями, в етіології яких провідну роль відіграють різні інфекційні агенти, складає від 20 до 25 % у країнах, що розвиваються, і від 7 до 10 % випадків у державах з високим рівнем життя [11]. Деякі дослідники схильні вва-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

жати, що хронічні інфекції причетні до виникнення не менше третини всіх реєстрованих випадків виникнення раку в світі [12].

Механізми індукції злоякісної трансформації клітин і розвитку пухлини в організмі під впливом бактерій, особливо молекулярно-біологічні аспекти бактерійного канцерогенезу, з'ясовані не до кінця і не зовсім зрозумілі [13, 14]. На сьогодні достовірно відомо, що бактерія *Helicobacter pylori* призводить до розвитку виразки, а потім – до виникнення раку шлунка [15] або пухлин лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою MALT-лімфом (MALT – *mucosa-associated lymphoid tissue*) [16, 17]. У 1994 р. робоча група Міжнародного агентства з дослідження раку віднесла *H. pylori* до канцерогенних агентів I ступеня [18]. Таким чином, на сьогодні *H. pylori* є єдиною бактерією, участь якої в процесі канцерогенезу у людини доведена і визнана офіційно.

Для доказу існування зв'язку між *H. pylori* і виникненням раку шлунка у людини були використані експериментальні тварини, інфіковані *H. pylori* або іншими спорідненими бактеріями роду *Helicobacter* [19]. На моделі гелікобактерної інфекції, яка найбільш адекватно відображає процес розвитку вказаного захворювання у людини, було встановлено, що дана бактерія здатна індукувати аденокарциному шлунка [20]. У дослідженнях з використанням лабораторних тварин, інфікованих *H. mustelae* і *H. felis*, було доведено участь цих бактерій у процесах розвитку хронічного запалення і лімфомогенезу [21, 22]. Одним з важливих доказів ролі *H. pylori* у виникненні злоякісних пухлин є їх регресія під впливом антибіотиків [23, 24].

Паралельно з *H. pylori* вивчалися також інші бактерії на предмет їх можливої причетності до виникнення раку [14, 25-28]. В експериментальних модельних системах з використанням наकाутних мишей, дефіцитних за геном IL-10, одержані докази ролі деяких кишкових бактерій в процесі злоякісної трансформації клітин. Показано, що три основні види бактерій – *Citrobacter rodentium*, *H. hepaticus* і *Enterococcus faecalis*, колонізуючих кишечник у мишей, посилюють розвиток хронічного ентероколіту, проте не здатні самостійно призводити до розвитку неопластичного процесу [29]. Виявлено, що *C. rodentium* має виражений стимулювальний вплив на 2-диметилгідразин-індукований канцерогенез [30], а також значно підвищує появу аденом кишечника в генетично схильних до цього мишей [31]. *H. hepaticus* – бактерія,

що призводить до розвитку хронічного гепатиту, раку печінки і ентериту у мишей, може бути причиною виникнення колоректального раку, але тільки в умовах вже існуючого хронічного запального процесу [32]. Подібні відомості отримано й відносно опортуністичного кишкового патогену *E. faecalis*, раніше відомого як стрептокок групи D, або *Streptococcus faecalis* [33]. Крім того, *Salmonella typhimurium* [34] і облігатний внутрішньоклітинний бактерійний патоген *Lawsonia intracellularis* [35] також часто асоціюються з гіперпроліферацією кишкового епітелію і відомі як потенційні «біомаркери ризику» виникнення раку.

Слід зазначити, що пошук доказів участі *H. pylori* в процесі канцерогенезу в шлунку людини ускладнювався наступними обставинами. По-перше, через різноманітність ізолятів *H. pylori*, здатних мутувати в межах одного інфікованого індивіда, одна людина могла бути інфікована декількома квазі-видами цієї бактерії, що володіють різною вірулентністю. Це значно утруднювало визначення ведучої ролі тих або інших вірулентних чинників у патогенезі спричиненого *H. pylori* захворювання [26]. По-друге, генетичний поліморфізм у популяції людей визначає різну сприйнятливість «господаря» до інфекції *H. pylori*, що відповідно відображається на частоті виникнення раку [36].

З початку 90-х років XX століття було опубліковано більше 30 ретроспективних сероепідеміологічних досліджень методом «випадок-контроль», в яких був виявлений зв'язок між титром IgG до *H. pylori* і ризиком виникнення раку шлунка. На жаль, не в усіх цих дослідженнях проводилося коректування до таких відомих чинників ризику розвитку раку шлунка, як низький соціально-економічний статус, харчування, куріння і т.ін. [16, 37, 38]. Метааналіз 10 проспективних когортних досліджень, в яких вивчалися зразки крові, узяті у здорових людей, в яких надалі розвинувся рак шлунка, і контрольної групи, яка також представляла членів когорти, показав, що у інфікованих *H. pylori* індивідів статистично достовірно підвищений ризик розвитку раку шлунка. Ця асоціація виявилася найбільш вираженою у разі раку дистального відділу шлунка. Таким чином, на підставі епідеміологічних досліджень, які в цілому показали, що інфікованість *H. pylori* більш ніж у 2 рази підвищує ризик виникнення аденокарциноми шлунка, роль *H. pylori* в етіології раку шлунка можна визнати доведеною [39-41].

Інфікування *H. pylori* також є причиною виникнення MALT-лімфоми шлунка [17, 42, 43]. Численні

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

дослідження вказують на те, що більше 90 % хворих на лімфому шлунка є носіями *H. pylori*, а інфікування цією бактерією в 3 рази і більше підвищує ризик розвитку MALT-лімфом [40, 42, 43]. Подібний зв'язок між інфекцією, спричиненою *H. pylori*, і виникненням лімфом інших локалізацій не був підтверджений [44-46]. Слід зазначити, що автори однієї з останніх робіт вперше представили статистично достовірні дані також про можливу асоціацію між інфікуванням *H. pylori* матері й ризиком подальшого розвитку лейкозу в дитини [47].

Високий ступінь асоціації *H. pylori* і MALT-лімфоми шлунка привів до формування гіпотези, що даний мікроорганізм забезпечує хронічну антигенну стимуляцію, сприяючи розвитку лімфоми в шлунку, тому останнім часом антибіотики часто включаються в схему комплексного лікування хворих з новоутвореннями такого роду [48]. Встановлено, що антибіотикотерапія може приводити до гістологічної регресії MALT-лімфом у більшості пацієнтів з інфекцією *H. pylori* [24, 49, 50]. Проте деякі дослідники все ж таки вважають, що з ряду методичних причин ефективність вживання антибіотиків у даної категорії хворих не можна визнавати остаточно доведеною [51].

Механізми розвитку раку під впливом бактерій

Канцерогенез, або виникнення і розвиток в організмі злоякісних новоутворень, є багатоетапним процесом, що складається з трьох основних стадій: ініціації, промоції і прогресії [13]. На даний момент можна виділити декілька основних механізмів, які беруть участь у виникненні або прогресії раку під впливом бактерій або продуктів їх метаболізму: хронічне запалення, порушення нормального функціонування імунної системи організму «господаря», модуляція проліферативно-антипроліферативних й інших шляхів сигнальної трансдукції, а також індукція нестабільності геному клітин «господаря» [14, 26, 27, 52, 53].

Хронічне запалення. Розвиток хронічного запалення часто є характерною картиною, яка супроводжує багато інфекційних процесів. Основною ознакою інфекції *H. pylori* є розвиток хронічного запалення слизової оболонки шлунка, яке супроводжується локальною продукцією великих кількостей таких цитокінів, як IL-1 β , TNF- α і IL-8 [54, 55]. Показано, що у інфікованих *H. pylori* хворих на рак шлунка в сироватці крові спостерігаються також підвищені рівні супероксиддисмутази і малонового діальдегіду, що може свідчити про участь реактивних форм кисню й оксиду азоту, що вивільняєть-

ся під час хронічного запалення, в процесі індукованого *H. pylori* канцерогенезу [56, 57].

Показано, що в процесі хронічного запалення, спричиненого *H. pylori*, важливу роль відіграє вакуолізуючий токсин VacA, який індукує посилення секреції прозапальних цитокінів [58]. В експериментах *in vitro* виявлено, що білок CagA, кодований острівцем патогенності *cag*, індукує експресію COX-1 (*cyclooxygenase*), а також підвищує експресію IL-8 [58]. Крім того, результати останніх досліджень свідчать про те, що в процесі індукованого *H. pylori* канцерогенезу можуть брати участь епігенетичні механізми регуляції експресії генів, зокрема, інфекція *H. pylori* індукує метилювання ряду генів у клітинах слизової оболонки шлунка, серед яких – ген COX-2 [59].

Порушення балансу між мікроорганізмами, що колонізують кишечник, також може призводити до розвитку запальних процесів [60]. Патогенетична роль нормальної кишкової мікрофлори в розвитку ентероколіту і раку кишечника була встановлена в експериментах з використанням C57Bl/6 IL-10-нокаутних мишей, введення яким пробіотичних бактерій штаму *Lactobacillus salivarius* spp. *salivarius* UCC118 значно знижувало інтенсивність запального процесу, а також частоту появи пухлин кишечника – з 50 до 10 % [61]. В експериментах *in vitro* виявлена здатність токсину *A. Clostridium difficile* викликати гіперпродукцію клітинами раку кишечника такого медіатора хронічного запалення, як IL-8 [62].

Порушення нормального функціонування імунної системи організму «господаря». Персистуючи в організмі, патогенні бактерії здатні викликати хронічну антигенну модуляцію імунної системи «господаря» для того, щоб уникнути розпізнавання й елімінації імунокомпетентними клітинами. Хронічна імуномодуляція часто негативно відображається на функціонуванні системи імунобіологічного нагляду організму; остання втрачає здатність зупинити проліферацію і клональну експансію виникаючих пухлинних клітин. До основних стратегій, за допомогою яких патогенні бактерії уникають впливу імунної системи, належать: утворення і вироблення різних варіантів бактерійних антигенів, пригнічення ряду важливих білків в організмі «господаря» (наприклад, антигенів гістосумісності), втручання в процесинг антигенів, інактивація комплементу, пригнічення функції антитіл та ін. [52].

Механізм модулюючої дії бактерій на імунну систему задіяний, наприклад, на перших етапах

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

патогенезу MALT-лімфом, що розвиваються під впливом хронічної антигенної стимуляції з боку *H. pylori* [16, 17]. Також було показано, що колонізація *H. pylori* слизової оболонки шлунка може викликати утворення автоантитіл до парієтальних клітин, виробляючих кислоту, що призводить до постійної загибелі останніх і супроводжується гіперпроліферацією стовбурових клітин слизової оболонки шлунка, неминуче призводячи до формування аденоматозних вогнищ [63].

Модуляція проліферативно-антипроліферативних та інших шляхів сигнальної трансдукції в клітині. Процес хронічного запалення, як правило, характеризується підвищеною проліферативною активністю клітин запаленої ділянки, необхідною для швидкого відновлення пошкодженої клітинної популяції [64]. Тривала стимуляція поділу клітин може призвести до виникнення пухлини за рахунок накопичення мутацій в генах, які кодують білки, що відіграють важливу роль у процесах сигнальної трансдукції, клітинного циклу і забезпечують контроль проліферації клітин [53]. Одержані докази того, що *H. pylori* призводить до активації генів JNK (*c-Jun amino-terminal kinase*) [65] і фосфоліпази A₂ [66]. Експресія гену *cagE* *H. pylori* забезпечує опосередковану через мітоген-активовану протеїнкіназу підвищену активацію цикліну D1 [67], що асоціюється з у край несприятливим прогнозом відносно виникнення раку легень і кишечника [68, 69]. Виявлено, що токсин *H. pylori* *VacA*, крім індукції вакуолізації й апоптозу, призводить до активації в клітинах p38 і ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) [58].

Запальний процес не завжди є типовою картиною бактерійної інфекції, що супроводжується активною клітинною проліферацією. Як приклади можна навести викликану *C. rodentium* гіперплазію слизової оболонки кишечника, яка лише зрідка супроводжується запальною реакцією [70]. *L. intracellularis* також викликає інфекційний процес, що індукує підвищену клітинну проліферацію з мінімальними ознаками запалення [71]. Подібно цьому, інфекція, викликана *Pasteurella multocida*, індукує гіперпроліферацію клітин при повній відсутності якого-небудь прояву імунної відповіді, звичайно характерного для розвитку запального процесу [72]. Важливою особливістю *P. multocida* є утворення мітогенного токсину PMT (*Pasteurella multocida toxin*), який, проникаючи в клітини, примушує їх долати контактне гальмування ймовірно за рахунок активації одного або декількох гетеромерних G-білків, що призводить до стимуляції

різних сигнальних шляхів регуляції клітинного поділу з участю цілого ряду протоонкогенів [58].

У патогенезі захворювань судин, спричинених представниками бактерій роду *Bartonella*, також присутній процес посиленої проліферації клітин. *Bartonella bacilliformis*, *B. quintana* або *B. henselae*, інфікуючи ендотелій судин людини, призводять до підвищеної проліферації ендотеліальних клітин, що клінічно виявляється у вигляді утворення пухлин судин, особливо в ситуації зниженого функціонування імунної системи організму [73, 74]. Крім того, пілі *B. henselae* індукують продукцію VEGF (*vascular endothelial growth factor*), що є потенційним мітогеном і стимулятором пухлинного ангіогенезу, що також може мати важливі наслідки як для ініціації, так і прогресії пухлинного росту [75].

Висловлено припущення, що *S. bovis* продукує канцероген, який викликає рак кишечника [76]. Ellmerich із співавторами [77] у своїх дослідженнях показали, що *S. bovis*, а також антигени клітинної стінки цієї бактерії здатні підвищувати не тільки продукцію IL-8 клітинами слизової оболонки кишечника у щурів, але й посилюють експресію таких проліферативних маркерів, як клітинний ядерний антиген проліферації і поліаміни. Дослідження Biarc із співавторами [78] продемонстрували, що антигени *S. bovis* мають високий ступінь спорідненості з багатьма мікробними патоген-асоційованими молекулярними патернами і після сполучення з відповідними розпізнавальними рецепторами на поверхні клітин можуть впливати на різні шляхи сигналіну, індукуючи запальну відповідь, проліферацію і трансформацію клітин.

Виявлено, що багато людських ізолятів *Escherichia coli* експресують цитотоксичний некротизуючий чинник (CNF), здатний активувати всі білки родини Rho, запускаючи каскад сигнальних подій, що призводять до поділу клітин, які до того перебували у стані спокою [79]. Епідермальний чинник пригнічення диференціювання (EDIN – *epidermal differentiation-inhibiting factor*), який експресується деякими штамами *Staphylococcus aureus*, при підшкірному введенні також здатний модифікувати Rho-білки і викликати транзиторну гіперплазію епідермісу [80]. Токсин *Bacteroides fragilis* (BFT) є металопротеазою, яка розщеплює E-кадгерин – білок, що відіграє важливу роль у міжклітинних взаємодіях. Крім того, BFT взаємодіє з цитоскелетом клітини через α - і β -катеніни, які мігрують з цитоплазми в ядро, зв'язуються з транскрипційними факторами й активують експресію

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

генів *c-myc* і цикліну D, що призводить до посиленої клітинної проліферації [81].

Порушення регуляції апоптозу у бік пригнічення або повної блокади цього процесу також є одним з важливих моментів, за рахунок якого бактерії проявляють свій онкогенний потенціал. Відомо, що інфікування клітин *Mycoplasma spp.* призводить до NF-κB (*nuclear factor κB*)-залежного пригнічення апоптозу, при цьому в клітинах відзначається підвищена експресія онкогенів H-ras і *c-myc* [26]. Підвищення активації COX2, спостережуване при ряді хронічних бактерійних інфекцій, наприклад, при викликаному *H. pylori* запальному процесі, також призводить до пригнічення апоптозу. Показано, що гіперекспресія COX2 у клітинах молочної залози трансгенних мишей викликає розвиток пухлин за рахунок гіперекспресії Bcl-2 і пригнічення апоптозу [82]. Бактерії роду *Bartonella* використовують подібні *H. pylori* стратегії для запобігання апоптозу інфікованих клітин [83]. За рахунок індукції IL-10 *C. pneumoniae* також викликає зниження регуляції апоптозу, що веде до хронізації інфекційного процесу [84, 85].

Індукція нестабільності геному клітин «господаря». Індукція нестабільності геному є ключовою подією в процесі канцерогенезу, призводячи до трансформації клітин з подальшою їх малігнізацією. Незважаючи на те, що цей механізм є більш характерним для канцерогенної дії агентів вірусної етіології, все ж таки є окремі повідомлення про те, що деякі бактерії і мікоплазми [86, 87] також можуть порушувати стабільність клітинного геному. Так, в експериментах *in vitro* показано дозозалежне утворення мікроядер у клітинах, інкубованих з лізатом *H. pylori* [88].

Є численні відомості про те, що багато бактерійних токсинів, які володіють ферментативною активністю, здатні безпосередньо пошкоджувати ДНК, інші опосередковано беруть участь у порушенні цілісності ДНК, провокуючи процес запалення, що супроводжується утворенням генотоксичних реактивних форм кисню й азоту [89]. Деякі бактерійні токсини володіють вираженою інгібіцією процесів репарації ДНК в клітині [58].

У пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою цей механізм задіяний у виникненні й прогресії раку жовчних проток. Lowenfels [90] відзначив наявність зв'язку між неспецифічною бактерійною колонізацією жовчного міхура і розвитком жовчнокам'яної хвороби, а також злоякісних пухлин жовчного міхура. При цьому він припустив, що у хворих на калькульозний холецистит вторинна

бактерійна інфекція бере участь в утворенні метаболітів жовчних кислот з потенційною онкогенною активністю [91], тоді як Kinoshita і Gelboin [92] показали, що при дії бактерійної глюкуронідази на поліциклічні вуглеводні глюкуроніди жовчі утворюється активний проміжний продукт, який, зв'язуючись з ДНК, проявляє безпосередній генотоксичний ефект. Відносно недавно був знайдений і охарактеризований токсичний метаболіт *S. typhi* (CDT), який утворюється лише у разі внутрішньоклітинної локалізації цієї бактерії [93]. Роль зазначеного токсину в канцерогенезі жовчного міхура і печінки остаточно не з'ясована, хоча припускають, що CDT *S. typhi* реалізує онкогенний потенціал за рахунок безпосереднього генотоксичного ефекту [58].

Багато грамнегативних бактерій також утворюють CDT, субодиниця CdtB якого є ДНК-азою і, подібно до дії радіаційного випромінювання, спричинює двониткові розриви ДНК, що призводить до запуску репаративних механізмів і викликає зупинку клітинного циклу в точці G2, що супроводжується акумуляцією фосфорильованої форми циклін-залежної кінази 2 (*cyclin dependent kinase 2*, Cdc2), яка взаємодіє з цикліном B [94, 95].

Комплексність механізмів бактерійного канцерогенезу. Якщо розглядати канцерогенний вплив на організм людини і тварин окремо взятого виду бактерій, стає очевидним, що процес бактерійного канцерогенезу здійснюється якщо не за всіма, то за декількома з описаних вище механізмів, що згодом призводять до виникнення і прогресії раку. Один з цих механізмів може бути провідним, інші ж безпосередньо або опосередковано задіяні у здійсненні інших етапів канцерогенезу або ко-канцерогенезу. Типовим прикладом може бути *Campylobacter jejuni*, який, як було показано на моделі мишей-гнотобіонтів, персистуючи в пейєрових бляшках і мезентеріальних лімфатичних вузлах, секретує токсин CdtB, що ушкоджує ДНК в ядрах лімфоїдних клітин [96]. Разом з цим, *C. jejuni* здатний значно посилювати вироблення IgA B-лімфоцитами слизової оболонки кишечника. Хронічна персистуюча інфекція *C. jejuni* супроводжується безперервною стимуляцією секреторної активності B-клітин, що, у свою чергу, призводить до експансії клонів B-лімфоцитів, секретуючих IgA, і селекції клону, секретуючого α-важкі ланцюги IgA. Було показано, що ерадикація джерела персистуючого антигену за допомогою антибактерійної терапії може зупинити інтенсивну проліферацію популяції плазматичних клітин [97,

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

98]. Більше того, існує думка, що *C. jejuni* взагалі не відіграє первинної ролі у процесі лімфомогенезу в тонкому кишечнику, а може тільки сприяти процесу малігнізації в сприятливих умовах, що вже склалися [99].

Асоціативний зв'язок деяких інфекційних станів, викликаних бактерійними патогенами, з розвитком неопластичних процесів

Роль *S. typhi* у виникненні раку жовчного міхура і печінки. Найбільш доведеним прикладом асоціації інфекції з подальшим виникненням раку, за винятком *H. pylori*, є *S. enterica*, серовар *Typhi* (*S. typhi*) – бактерія, яка спричиняє черевний тиф і здатна призводити до хронічного інфікування жовчного міхура [100]. Порівняльні епідеміологічні дослідження, проведені Welton із співавторами [101], показали, що частота смертності від гепатобіліарного раку у жителів Нью-Йорка, які мали в анамнезі хронічне носійство *S. typhi*, була в 6 разів вища порівняно з перехворілими на тиф індивідами, в яких не формувалося хронічне бактеріоносієство. За допомогою подальших епідеміологічних досліджень вдалося підтвердити спостережувану закономірність [102, 103]. Подібний зв'язок між хронічним носійством *S. typhi/paratyphi* у людей, які перенесли вказані інфекції, і ризиком виникнення раку печінки був відзначений при дослідженні мешканців Великобританії з тифом в анамнезі [104, 105]. Більше того, автори відзначають, що для цих хворих характерний значний ризик розвитку не тільки раку жовчних проток і печінки, але й злоякісних новоутворень інших локалізацій, серед яких пухлини підшлункової залози, легень і прямої кишки [104, 105]. Strom із співавторами [106] також повідомили про підвищений в 12 разів ризик виникнення раку жовчного міхура у хворих з Болівії і Мексики, які перенесли черевний тиф. Подібна ситуація була відзначена і в Північній Індії, де спостерігається дуже висока частота спалахів тифу [107, 108]. Крім того, Nath із співавторами [107] у своїх дослідженнях показали, що при аналізі мікробіологічних посівів жовчі пацієнтів з раком жовчного міхура і хворих з жовчнокам'яною хворобою за відсутності ознак неоплазії *S. typhi* набагато частіше виявлялася в першому, ніж у другому випадку.

Причетність *Chlamydia psittaci* до виникнення злоякісної лімфоми ока. Питання щодо ролі *C. psittaci* у виникненні й розвитку лімфоми ока залишається не до кінця з'ясованим. В 2004 р. Ferreri із співавторами [109] повідомили про те,

що ДНК *C. psittaci* була знайдена в 87 % випадків проаналізованих зразків тканини лімфоми придатків ока, і висунули припущення про безпосередню причетність даної бактерії до злоякісної трансформації лімфоїдної тканини. Це припущення підтверджувалося тим, що у 48 % пацієнтів з передбачуваною асоціацією між інфекцією *C. psittaci* і виникненням лімфоми ока спостерігалася повна або часткова ремісія пухлинного процесу після проведення антибіотикотерапії з використанням доксицикліну [110]. Подібний факт був підтверджений також у дослідженнях Moslehi із співавторами [111]. Проте однозначне тлумачення результатів, одержаних Ferreri із співавторами [110], значно утруднює той факт, що у хворих з лімфомою ока і невиявленою інфекцією *C. psittaci* також спостерігалася позитивна клінічна відповідь пухлини на терапію доксицикліном. Це наводить на думку про можливе існування інших чутливих до доксицикліну бактерій, що беруть участь в патогенезі лімфоми ока. Крім того, більшість інших епідеміологічних досліджень також не дозволяє встановити чіткий зв'язок між інфекцією, викликану *C. psittaci*, і виникненням злоякісної лімфоми ока [112-116]. Проте одні з останніх результатів досліджень, одержані Chanudet із співавторами [117], все ж таки підтверджують асоціативний зв'язок між *C. psittaci* і розвитком MALT-лімфом ока, однак при цьому вказують на надзвичайно високу варіабельність зазначеного явища.

Роль *C. pneumoniae* в розвитку раку легень. Достатньо успішними можна вважати дослідження щодо виявлення асоціації між *C. pneumoniae* і раком легень. Laurila із співавторами [118] в 1997 р. вперше припустили, що *C. pneumoniae* може брати участь у процесі канцерогенезу в легенях. Підставою для цього послужили два тісно зв'язаних між собою спостереження: по-перше, інфікування *C. pneumoniae* веде до підвищеного ризику хронічного бронхіту і бронхіальної астми [118, 119]; по-друге, такі умови створюють сприятливий ґрунт для підвищеного ризику розвитку раку легень [120]. У результаті було зроблено припущення про те, що в патогенезі раку легень провідну роль, очевидно, відіграє викликаний *C. pneumoniae* хронічний процес з участю основних медіаторів запалення [121]. Можлива асоціація хронічної інфекції *C. pneumoniae* і виникнення раку легень була вивчена щонайменше в 6 незалежних епідеміологічних дослідженнях у індивідів із серологічно підтвердженою інфекцією

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

C. pneumoniae в анамнезі. Аналіз результатів цих досліджень з високим ступенем достовірності вказує на значний ризик (від 50 до 100 %) розвитку раку легень у пацієнтів з підвищеним титром IgA до даної бактерії, що свідчить про її участь у патогенезі такої пухлини [122-124].

Інфікованість *C. pneumoniae* також значно підвищує ризик виникнення раку легень в індивідів, які курять, що свідчить про синергізм канцерогенної дії двох різних етіологічних чинників [123].

Роль *C. trachomatis* в утворенні злоякісних пухлин шийки матки і яєчника. Відомо, що *C. trachomatis* є одним з найпоширеніших патогенних агентів, що передається статевим шляхом. Тому цілий ряд досліджень був спрямований на вивчення можливої ролі цієї бактерії в патогенезі інвазивного раку шийки матки [125, 126]. Результати порівняно недавно опублікованих досліджень підтвердили існування високого ризику виникнення сквамозноклітинної карциноми шийки матки при інфікуванні *C. trachomatis*, проте з раніше встановленою в анамнезі інфекцією, викликаною вірусом папіломатозу [127]. Koskela із співавторами [128] виявили, що рівень антитіл до *C. trachomatis* серотипу G асоціюється, принаймні, з подвоєним ризиком виникнення раку шийки матки, враховуючи поправку на можливий вплив куріння і папіломавірусної інфекції. Дана асоціація пізніше була підтверджена і для інших серотипів *C. trachomatis* [129].

У наймасштабнішому дослідженні 117 жінок з раком яєчника Ness із співавторами [130] відзначили надзвичайно високу вірогідність виникнення раку в жінок, у цитологічних препаратах яких були знайдені елементарні тільця хламідій, а також у разі виявлення високого рівня антитіл до хламідійного білка теплового шоку 60-1. Проте, всупереч попередньому повідомленню, автори двох останніх досліджень не змогли підтвердити наявність асоціативного зв'язку між хламідійною інфекцією і розвитком раку яєчника [126, 131].

Участь *Mycoplasma sp.* у виникненні злоякісних новоутворень. Мікоплазми – дуже маленькі за розміром мікроорганізми з внутрішньоклітинним способом паразитування. Ці мікроорганізми призводять до формування в інфікованих клітинах різних хромосомних аномалій, наділяючи такі клітини певним онкогенним потенціалом [86, 87, 132, 133]. За допомогою методу ПЛР ДНК *Mycoplasma sp.* була виявлена в клітинах пухлин різної локалізації: рак шлунка – в 56 % випадків,

рак кишечника – в 55 %, рак стравоходу – в 51 %, рак легень – в 53 %, рак молочної залози і гліоми – в 40 % [134], рак нирки – в 71 % [135] і рак яєчника – в 59,3 % випадків [136]. У дітей з гострим лімфобластним лейкозом досліджувана частота була дуже низькою і коливалася в межах від 1,2 до 13 % [137]. Незважаючи на високий ступінь контамінації пухлин мікоплазмами, остаточна роль цих мікроорганізмів як ініціаторів або промоторів пухлинного росту не доведена. Хоча, як було показано, за рахунок розвитку синдрому набутого імунodefіциту пацієнтам з ослабленою імунною системою властиве надзвичайно високе інфікування *M. fermentans* і *M. penetrans*, індуючих клітинну трансформацію [87], а також *M. hyorhinis*, яка здатна підвищувати інвазивність пухлинних клітин і пригнічувати їх контактне гальмування [138]. Результати деяких досліджень указують також на асоціацію між інфекцією *M. pneumoniae* у матері та подальшим ризиком виникнення лейкозу у дитини [137, 139, 140]. Разом з цим, є роботи, які не виявили статистично достовірної кореляції цих двох явищ [47].

Причетність *Propionibacterium acnes* до розвитку раку простати. Як свідчать дані багатьох досліджень, запальні процеси в простаті також часто можуть бути асоційовані з інфекціями [141]. Хоча асоціація між *P. acnes* і простатитом не може свідчити про безпосередню участь цієї бактерії в індукції раку простати, сучасні дослідження свідчать про те, що хронічному запаленню належить провідна роль у розвитку такого типу раку [142]. Порівняно недавно Cohen et al. [143] повідомили про статистично достовірний зв'язок між запаленням, ступенем його прояву і частотою виявлення *P. acnes* в простаті у пацієнтів з необструктивним раком простати. Спостереження Shannon et al. [144] також указують на причетність хронічного запалення, викликаного *P. acnes* в урогенітальному каналі чоловіків, до розвитку раку простати. Канцерогенна роль *P. acnes* була підтверджена в іншому ретроспективному дослідженні, в ході якого у цитологічному матеріалі хворих з гіперпластичними змінами епітелію простати і подальшим розвитком раку з високою частотою (біля 23 %) була виявлена 16S РНК даної бактерії [145].

Роль мікрофлори травного каналу у виникненні злоякісних новоутворень. Ще в 1970 р. було висунуте припущення про участь бактерійної мікрофлори травного каналу в патогенезі злоякісних новоутворень кишечника [146]. Незважаючи на те, що ще в 1951 р. McCoy і Mason [147]

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

вперше припустили існування взаємозв'язку між раком кишечника і інфекційним ендокардитом, тільки в 1974 р. асоціація між *S. bovis* і розвитком неопластичних процесів у прямій кишці була остаточно підтверджена [148-150]. Waisberg із співавторами [151] повідомляють про те, що, за даними різних авторів, частота асоціації між раком кишечника й інфекцією *S. bovis* складає від 25 до 80 %. При цьому показано, що злаякісні новоутворення можуть виникати в кишечнику через багато років після бактеріємії або інфекційного ендокардиту [152, 153]. Доведено, що високий рівень антитіл до *S. bovis* у сироватці крові може служити маркером, який вказує на ризик розвитку в майбутньому раку кишечника [154, 155].

Більше того, як виявилось, ендокардит, спричинений іншими стрептококами, серед яких *S. faecalis* і *S. equines* [151], а також бактеріємія, викликана *S. sanguis*, *S. equines*, *S. salivaris* і *S. Milleri*, також мають зв'язок з розвитком неопластичних процесів у кишечнику [156-160]. Одержані дані, які вказують ще й на можливу асоціацію між *Escherichia coli* і підвищеним ризиком виникнення колоректального раку [161].

Численними дослідженнями виявлена причетність популяцій *Bacteroides vulgatus*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus torques*, *S. hansenii*, *Bifidobacterium longum*, *R. albus*, *Peptostreptococcus productus*, *B. stercoris*, *B. angulatum*, *E. eligens*, *R. gnavus*, *Fusobacterium prausnitzii*, *E. cylindroids* до ризику появи і розвитку неопластичних утворень в кишечнику [60]. Проте факт, який свідчить про те, що *B. longum* і *B. angulatum*, а також загальна кількість біфідобактерій можуть бути асоційовані з високим ризиком виникнення раку кишечника, безпосередньо суперечить спостереженням, які підтверджують, що вживання препаратів на основі біфідобактерій може підвищувати захист проти виникнення пухлинного росту. Як виявилось, тільки *Lactobacillus* S06 і *E. aerofaciens*, а також загальна кількість лактобацил статистично достовірно асоційовані з низьким ризиком розвитку малігнізації в кишечнику [162, 163].

Участь інших бактерій у процесі злаякісної трансформації клітин. У пошуку доказів можливої причетності бактерій до виникнення раку група учених з Великобританії спробувала виділити й ідентифікувати бактерії із зразків пухлинної тканини, одержаних від хворих зі сквамозноклітинною карциномою ротової порожнини [164]. У результаті в пухлинній тканині було знайдено й ідентифіковано надзвичайно широку не тільки за

видовою, але й за родовою приналежністю різноманітність бактерій. Більш того, як припускають дослідники, декілька видів бактерій були відкриті вперше. Чіткі відмінності при порівнянні видового складу бактерій, ізольованих з пухлинної тканини порівняно з контрольними зразками нормальних тканин, свідчать про певну специфічність колонізуючої пухлину мікрофлори, що також не виключає можливої участі її представників в якомусь-небудь з етапів ініціації або прогресії злаякісного росту.

Дуже цікавими є дослідження Fujiki із співавторами [165], вказуючі на існування в ротовій порожнині людини резистентного до тютюнового диму штаму *S. aureus*, володіючого вираженим канцерогенним потенціалом. Більш того, як показують результати досліджень цих авторів, куріння призводить не тільки до пригнічення росту більшості бактерій, що колонізують ротову порожнину, але й до спрямованої селекції не чутливих до тютюнового диму бактерій, здатних викликати рак.

Swidsinski із співавторами [166] при визначенні бактерій в зразках біопсії кишечника здорових людей і онкологічних хворих за допомогою методу ПЛР відзначали підвищену колонізацію внутрішньоклітинної *E. coli* слизової оболонки кишечника у пацієнтів з колоректальним раком порівняно з нормальною слизовою оболонкою.

В літературі останніх років описано декілька випадків виникнення пухлин, асоційованих з лімфоїдною тканиною бронхів – BALT-лімфом у хворих, інфікованих мікобактеріями [76, 167, 168]. Ці поодинокі випадки вказують на те, що хронічне запалення, викликане *Mycobacterium avis* або *M. tuberculosis*, може бути стимулом для розвитку даної онкопатології.

Показано, що *Borrelia burgdorferi* і *C. jejuni* досить часто асоціюються з MALT-лімфомами шкіри [169-172] і тонкого кишечника [45, 173] відповідно. Проте разом з цим, дані досліджень не дозволяють стверджувати про причетність *B. burgdorferi* до виникнення В-клітинної лімфоми шкіри, ймовірно, вказуючи на різний онкогенний потенціал різних штамів даної бактерії [174]. Причетність *C. jejuni* до виникнення лімфоми тонкого кишечника була доведена в дослідженнях із застосуванням методу ПЛР з праймерами до універсальної бактерійної 16S рДНК, а також FISH та імуногістохімічного методів аналізу. На користь певної ролі цієї бактерії у виникненні лімфопроліферативних новоутворень тонкого кишечника свідчать також спостереження стрімкої регресії захворювання у хво-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

рих після проведення курсу антибактерійної терапії [45].

Порівняно недавно з'явилися дані щодо *B. quintana* як причини виникнення пухлин судин у процесі перебігу бацилярного ангіоматозу у хворих на СНІД або осіб зі зниженим імунітетом [83]. Показано, що існування і ріст індукованих *Bartonella* судинних новоутворень залежать від присутності в пухлинному вогнищі даної бактерії, а у разі використання антибактерійної терапії часто вдається досягти ремісії або повної регресії пухлини [175].

Незважаючи на те, що *H. hepaticus* раніше вважалася бактерією, патогенною для мишей, в дослідженні Pradhan і Dali [176] показано, що ця бактерія також може мати відношення до виникнення раку жовчного міхура у людини. Із 7 пацієнтів з виявленою аденокарциномою жовчного міхура носіями інфекції, викликаної *H. hepaticus*, виявилися 6 (85,7 %) пацієнтів, і лише в одного хворого ця бактерія не була знайдена.

Виявлена асоціація між інфікуванням *Clostridium septicum* і розвитком злоякісних новоутворень кишечника і гемобластозів, які відзначені у 81 % обстежених пацієнтів [177]. Також в літературі описаний єдиний випадок асоціації викликаного *C. trachomatis* кон'юнктивіту і MALT-лімфоми ока [178].

Таким чином, представлені дані численних досліджень щодо ролі бактерійних інфекцій у процесі канцерогенезу часто дуже суперечливі, хоча більшість з них все ж таки підтверджує існування асоціативного зв'язку між деякими збудниками інфекційних захворювань і раком. У тих випадках, коли цей зв'язок можливий, але недостатньо достовірний, на допомогу можуть прийти масштабні епідеміологічні дослідження, а також більш глибоке вивчення механізмів участі бактерій у патогенезі раку, що, ймовірно, дозволить наблизитися до остаточного висновку про участь цілого ряду бактерійних інфекцій у процесі канцерогенезу.

Подвійна роль процесу запалення в імунобіологічному нагляді організму. Запалення є одним з можливих захисних механізмів з боку імунної системи, що запускаються у відповідь на вторгнення в організм інфекційного агента або фізико-хімічне пошкодження васкуляризованої тканини. Гостра запальна реакція, яка здатна запобігти розвитку генералізованого інфекційного процесу й обмежити розповсюдження патогену в організмі, є багатоступінчастим процесом, що починається з активації резидентних клітин неспе-

цифічного імунного захисту і каскаду комплементу, що приводить до вироблення і вивільнення ряду прозапальних цитокінів, протеаз і перфоруєчих мембрану агентів, рекрутуванню й активації інших запальних клітин з периферії, неспецифічному лізису і фагоцитозу чужорідних клітин і бактерій [64, 179].

Проте досить часто запалення набуває хронічної форми і при цьому характеризується млявим безсимптомним перебігом, а також відсутністю яких-небудь клінічних проявів. При цьому виникає великий ризик виникнення супутньої патології, у тому числі і злоякісних новоутворень. Одним з найочевидніших механізмів канцерогенної дії мікроорганізмів є запалення, зумовлене хронічною інфекцією [64, 179].

Припущення про те, що рак виникає в місцях хронічного запалення, було зроблено ще в 1863 р. Рудольфом Вірховим, який вважав, що різні «подразники» спочатку викликають пошкодження тканини, що спричиняє за собою запальний процес і, як наслідок, підвищену проліферацію клітин [64, 180, 181]. Показано, що хронічне запалення, викликане рядом бактерійних [18], вірусних [182] і паразитарних [18, 144] патогенів, безпосередньо причетне до виникнення раку. Якщо при проникненні якого-небудь інфекційного агенту в організмі не розвивається ефективна імунна відповідь, спрямована на знищення останнього, розвивається хронічний процес, і, чим довше він триває, тим вище вірогідність виникнення раку [18, 182, 183].

Гістопатологічні особливості хронічного запалення характеризуються превалюванням макрофагів і лімфоцитів, інтенсивним ростом структурно-гетерогенних і добре проникних малих кров'яних судин, фіброзом і некрозом [179]. Тривала стимуляція імунної системи антигенами мікробного походження, як правило, супроводжується надмірним синтезом і вивільненням клітинами імунної системи ряду медіаторів біологічної відповіді, таких як цитокіни, ферменти, простагландини, реактивні форми кисню й оксиду азоту, що бере участь в реалізації різних етапів запального процесу [64, 179]. Утворення цих субстанцій в організмі асоціюється з такими процесами, як підвищена клітинна проліферація, мутагенез, активація онкогенів і стимуляція ангіогенезу [184]. Багато які з цих субстанцій можуть брати безпосередню участь в процесі багатостадійного канцерогенезу. Різні реактивні форми кисню й азоту можуть пошкоджувати ДНК в окремих клітинах, які

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

надалі продукують клони генетично аномальних клітин унаслідок посиленої проліферації [64].

Клітини, що беруть активну участь в запаленні, у великих кількостях вивільняють метаболіти арахідонової кислоти, або так звані ейкозаноїди, включаючи лейкотрієни і простагландини, синтез яких регулюється COX-2. Показано, що клітини, які беруть участь в запаленні, а також трансформовані клітини характеризуються підвищеним рівнем експресії ізоформи COX-2. При цьому метаболіти арахідонової кислоти, що утворюються під контролем даного ферменту, мають вплив на різні шляхи канцерогенезу [179]. Результати ряду епідеміологічних досліджень свідчать про те, що нестероїдні протизапальні препарати, основною мішенню яких є COX-2, значно знижують ризик розвитку злоякісних новоутворень травного каналу [185, 186]. Разом з цим є повідомлення про підвищену експресію зазначеного ферменту в клітинах колоректального раку, яка складає до 85 % випадків [187]. Через продукцію простагландинів COX-2 сприяє клітинній проліферації [188], ангиогенезу [189], а також пригніченню апоптозу [190].

За рахунок своїх виражених ангиогенних властивостей IL-8 також діє як промотор пухлинного росту в разі недрібноклітинного раку легень у людини [123]. Деякі вчені вважають, що індукована бактеріями активація експресії гену TNF- α часто може бути важливим біомаркером канцерогенезу в організмі людини [191].

Велика кількість експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень свідчить про те, що багато бактерійних субстанцій володіють вираженою протипухлинною дією за рахунок індукції в організмі неспецифічної імунної відповіді, що супроводжується гострою запальною реакцією [27]. Ще в 1934 р. С. Jacobsen [192] стверджував, що зростання частоти виникнення раку на початку XX століття пов'язане з очевидним прогресом у боротьбі з гострими інфекційними хворобами. Ця думка була неодноразово підтверджена іншими дослідниками, які відзначали, що в країнах з підвищеною смертністю від інфекційних хвороб, населення яких постійно стикається із загрозою перенесення гострих інфекційних захворювань, захворюваність і смертність від раку набагато нижчі [193, 194].

Роль гострого запалення, зумовленого інфекційними агентами або продуктами їх метаболізму, в гальмуванні пухлинного росту і формуванні протективного протипухлинного імунітету відома ще

з часів відкриття, зробленого в 1880 р. нью-йоркським хірургом W. Coley, який поклав початок так званої «імуностимулюючої» терапії раку [195]. Цей лікар-онколог вперше застосував абсолютно нову для свого часу стратегію лікування онкологічних хворих: він вводив живі бактерії *S. pyogenes* окремо або разом із *Serratia marcescens* безпосередньо в пухлину, а також достатньо успішно застосовував неочищені бактерійні екстракти, що одержали назву «токсини Coley». А. Krieg з колегами в середині 90-х років XX століття знайшли виражені імуностимулюючі і протипухлинні властивості бактерійної ДНК [196]. Для пояснення імуностимулювальної активності ДНК, що містить неметильовані CpG-последовності, була висунута теорія «сигналу небезпеки», згідно з якою бактерійна ДНК, потрапивши в організм, сприймається імунною системою як патогенний агент, здатний викликати інфекційний процес [197]. Реакція організму на CpG ДНК, у першу чергу, полягає в стрімкій і могутній активації різних неспецифічних механізмів імунного захисту, що є першою «лінією оборони» проти інфекційних збудників, паразитів і трансформованих клітин [198, 199]. Це відкриття на сьогодні дозволило створити цілий ряд синтетичних олігонуклеотидних аналогів CpG ДНК, що ефективно застосовуються в імунотерапії різних захворювань і раку в тому числі [198, 199, 200].

Таким чином, активація імунної відповіді, характерної для гострого запалення, що розвивається в організмі у відповідь на попадання потенційно небезпечного інфекційного агента, не тільки спрямована на запобігання загрози розвитку інфекції, але також може використовуватися як успішна стратегія для боротьби з раком, тоді як процес хронічного запалення достатньо часто є однією з провідних причин виникнення раку в організмі.

Висновок

Незважаючи на численні докази участі ряду патогенних бактерій у виникненні й розвитку раку в організмі людини, на сьогодні тільки *H. pylori* включений робочою групою Міжнародного агентства з вивчення раку у список потенційно небезпечних канцерогенів бактерійної етіології. Проте результати багатьох експериментальних і клінічних досліджень дозволяють не тільки говорити про причетність багатьох збудників хронічних інфекційних захворювань до розвитку в організмі неопластичних змін, але й віднести їх до категорії важливих біомаркерів ризику виник-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

нення злоякісних новоутворень. Залишається загадкою, чому, враховуючи велику кількість існуючих збудників бактерійних інфекцій у людини, тільки в небагатьох випадках вдалося простежити асоціативний зв'язок з розвитком раку. Передбачуваних пояснень цьому може бути декілька: а) рак і більшість хронічних бактерійних інфекцій характеризуються тривалим безсимптомним періодом, протягом якого на патогенез цих захворювань може впливати багато ендо- або екзогенних чинників, здатних як посилювати, так і ослабляти канцерогенний ефект хронічного запалення; б) вплив на організм хворих різних ксенобіотиків у процесі лікування зумовлює участь у процесі канцерогенезу інших чинників ризику виникнення раку; в) роль генетичного поліморфізму, що пояснює різну сприйнятливість окремих індивідів людської популяції до інфекційних агентів і відповідну схильність до подальшого виникнення неоплазії.

Багато з одержаних на сьогодні фактів канцерогенної дії бактерій або їх метаболітів вимагають подальшого підтвердження з використанням більш адекватних експериментальних модельних систем, наприклад, трансгенних тварин, що володіють генетичною схильністю до розвитку різних злоякісних новоутворень. Це дозволить більш точно встановити можливу дію бактерійних агентів на процес канцерогенезу.

Одним з багатьох невирішених питань залишається можливість зміни природної історії розвитку раку в організмі шляхом проведення корекції мікрофлори кишечника за допомогою вживання пробіотиків і вакцинних препаратів.

Подальше виявлення й ідентифікація інфекційних агентів бактерійної природи, здатних призводити до виникнення і розвитку в організмі раку, а також глибше вивчення механізмів бактерійного канцерогенезу в майбутньому дозволять розробити нові стратегії в діагностиці та лікуванні онкологічних хворих.

Література

1. Russell W. An address on a characteristic organism of cancer // Br. Med. J. – 1890. – N 2. – P. 1356-1360.
2. Russell W. The parasite of cancer // Lancet. – 1899. – V. 153, N 3948. – P. 1138-1141.
3. Young J. Description of an organism obtained from carcinomatous growths // Edinburgh. Med. J. (New Series). – 1921. – N 27. – P. 212-221.
4. Nuzum J.W. The experimental production of metastasizing carcinoma in the breast of the dog and primary epithelioma in man by repeated inoculation of a micrococcus isolated from human breast cancer // Surg. Gynecol. Obstet. – 1925. – N 11. – P. 343-352.
5. Scott M.J. The parasitic origin of carcinoma // Northwest Med. – 1925. – N 24. – P. 162-166.
6. Cantwell A.R.Jr. The Cancer microbe: the hidden killer in cancer, AIDS, and other immune diseases. – Los Angeles: Aries Rising Press. – 1990. – 210 p.
7. Diller I.C. Growth and morphologic variability of pleomorphic, intermittently acid-fast organisms isolated from mouse, rat, and human malignant tissues // Growth. – 1962. – N 26. – P. 181-209.
8. Seibert F.B., Yeomans F., Baker J.A. et al. Bacteria in tumors // Trans. N.Y. Acad. Sci. – 1972. – V. 34, N 6. – P. 504-533.
9. Alexander-Jackson E. A specific type of microorganism isolated from animal and human cancer: Bacteriology of the organism // Growth. – 1954. – N 18. – P. 37-51.
10. Livingston-Wheeler V.W.C., Wheeler O.W. The Microbiology of Cancer. – San Diego: Livingston Wheeler Medical Clinic Publication. – 1977.
11. Pisani P., Parkin D.M., Munoz N., Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990 // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1997. – V. 6, N 6. – P. 387-400.
12. Ames B.N., Gold L.S. The causes and prevention of cancer: gaining perspective. Environ. Health Perspect. – 1997. – V. 105, Suppl. 4. – P. 865-873.
13. Канцерогенез: Руководство / Под ред. Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
14. Vogelmann R., Amieva M.R. The role of bacterial pathogens in cancer // Curr. Opin. Microbiol. – 2007. – V. 10, N 1. – P. 76-81.
15. Zhang C., Yamada N., Wu Y.L. et al. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer // World J. Gastroenterol. – 2005. – V. 11, N 6. – P. 791-796.
16. Hsu P.I., Lai K.H., Hsu P.N. et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric malignancy // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – V. 102, N 4. – P. 725-730.
17. Wotherspoon A.C., Ortiz-Hidalgo C., Falzon M.R., Isaacson P.G. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma // Lancet. – 1991. – V. 338. – P. 1175-1176.
18. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, Liver Flukes, and Helicobacter pylori // Lyon: IARC. – 1994. – V. 61. – P. 177-240.
19. Nedrud J.G. Animal models for gastric Helicobacter immunology and vaccine studies // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 1999. – N 24. – P. 243-250.
20. Watanabe T., Tada M., Nagai H. et al. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils // Gastroenterology. – 1998. – V. 115. – P. 642-648.
21. Blaser M.J., Perez-Perez G.I., Kleanthous H. et al. Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach // Cancer Res. – 1995. – N 55. – P. 2111-2115.
22. Peek R.M., Moss S.F., Tham K.T., et al. Helicobacter pylori cagA⁺ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis // J. Natl. Cancer Inst. – 1997. – N 89. – P. 863-868.
23. Erdman S.E., Correa P., Coleman L.A. et al. Helicobacter mustelae associated gastric MALT lymphoma in ferrets // Am. J. Pathol. – 1997. – N. 151. – P. 273-280.
24. Montalban C., Santon A., Boixeda D., Bellas C. Regression of gastric high-grade mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma after Helicobacter pylori eradication // Gut. – 2001. – N 49. – P. 584-587.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

25. Caygill C.P.J. Bacterial infection and human cancer: association or causation? // *Commun. Dis. Rep. CDR Rev.* – 1992. – V. 2, N 1. – P. 7-9.
26. Lax J.L., Thomas W. How bacteria could cause cancer: one step at a time // *Trends Microbiol.* – 2002. – V. 10, N 6. – P. 293-299.
27. Mager D. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review // *J. Transl. Med.* – 2006. – N 4. – P. 14-31.
28. Parsonnet J. Bacterial infection as a cause of cancer // *Env. Health Perspect.* – 1995. – N 103, Suppl. 8. – P. 263-268.
29. Kuhn R., Lohler J., Rennick D. et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis // *Cell.* – 1993. – V. 75. – P. 263-274.
30. Barthold S.W., Jonas A.M. Morphogenesis of early 1, 2-dimethylhydrazine-induced lesions and latent period reduction of colon carcinogenesis in mice by a variant of *Citrobacter freundii* // *Cancer Res.* – 1977. – V. 37. – P. 4352-4360.
31. Newman J.V., Kosaka T., Sheppard B.J. et al. Bacterial infection promotes colon tumorigenesis in *ApcMin/+* mice // *J. Infect. Dis.* – 2001. – V. 184. – P. 227-230.
32. Ward J.M., Anver M.R., Haines D.C., Benveniste R.E. Chronic active hepatitis in mice caused by *Helicobacter hepaticus* // *Am. J. Pathol.* – 1994. – V. 145. – P. 959-968.
33. Balish E., Warner T. *Enterococcus faecalis* induces inflammatory bowel disease in interleukin-10 knockout mice // *Am. J. Pathol.* – 2002. – V. 160. – P. 2253-2257.
34. Abrams G.D., Schneider H., Formal S.B., Spintz H. Cellular renewal and mucosal morphology in experimental enteritis // *Lab. Invest.* – 1963. – V. 12. – P. 1241-1248.
35. McOrist S., Gebhart C.J., Lawson G.H. Enterocyte proliferation and intracellular bacteria in animals // *Gut.* – 1994. – V. 35. – P. 1483-1486.
36. Magnusson P.K.E., Enroth H., Eriksson I. et al. Gastric cancer and human leukocyte antigen: distinct Dq and DR alleles are associated with development of gastric cancer and infection by *Helicobacter pylori* // *Cancer Res.* – 2001. – N 61. – P. 2684-2689.
37. Минушкин О.Н., Бурков С.Г., Бурдина Е.Г., Сербин А.М. Некоторые аспекты взаимосвязи хеликобактерной инфекции, полипоза и рака желудка // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол.* – 2001. – № 3. – С. 7-10.
38. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – V. 345, N 11. – P. 784-789.
39. Роккасс Ф. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка: современные доказательства // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.* – 2002. – № 3. – С. 66-70.
40. Фишелева Е.Л. *Helicobacter pylori* и злокачественные опухоли желудка // Там же. – 1996. – Том 6, № 4. – С. 23-25.
41. Peek R.M.J., Crabtree J.E. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia // *J. Pathol.* – 2006. – V. 208, N 2. – P. 233-248.
42. Bouzourene H., Haefliger T., Delacretaz F., Saraga E. The role of *Helicobacter pylori* in primary gastric MALT lymphoma // *Histopathology.* – 1999. – V. 34, N 2. – P. 118-123.
43. Gisbert J.P., Aguado B., Luna M. et al. Gastric MALT lymphoma: clinical characteristics and prevalence of *H. pylori* infection in a series of 37 cases // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2006. – V. 98, N 9. – P. 655-665.
44. Grunberger B., Wohrer S., Streubel B. et al. Antibiotic treatment is not effective in patients infected with *Helicobacter pylori* suffering from extragastric MALT lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – V. 24, N 9. – P. 1370-1375.
45. Lecuit M., Abachin E., Martin A. et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni* // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 350, N 3. – P. 239-248.
46. Malekzadeh R., Kaviani M.J., Tabei S.Z. et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and immunoproliferative small intestinal disease // *Arch. Iran Med.* – 1999. – N 2. – P. 1-4.
47. Lehtinen M., Ogmundsdottir H.M., Bloigu A. et al. Associations between three types of maternal bacterial infection and risk of leukemia in the offspring // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – V. 162, T 7. – P. 662-667.
48. Bertoni F., Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal zone lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – T. 23. – P. 6415-6420.
49. Fischbach W., Goebeler-Kolve M.E., Dragosics B. et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series // *Gut* – 2004. – V. 53, T. 1. – P. 34-37.
50. Zucca E., Bertoni F., Roggero E., Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type // *Blood.* – 2000. – V. 96. – P. 410-419.
51. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // *Практ. онкол.* – 2001. – №3 (7). – С. 3-8.
52. Herrera L.A., Benitez-Bribiesca L., Mohar A., Ostrosky-Wegman P. Role of infectious diseases in human carcinogenesis // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2005. – V. 45, N 2-3. – P. 284-303.
53. Moore M.A., Tsuda H. Chronically elevated proliferation as a risk factor for neoplasia // *Eur. J. Cancer Prev.* – 1998. – V. 7, N 5. – P. 353-385.
54. Crabtree J.E., Shallcross T.M., Heatley R.V., Wyatt J.I. Mucosal tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis // *Gut.* – 1991. – V. 32. – P. 1473-1477.
55. Crabtree J.E., Wyatt J.I., Trejdosiewicz L.K. et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal and neoplastic gastroduodenal mucosa // *J. Clin. Pathol.* – 1994. – V. 47. – P. 61-66.
56. Khanzode S.S., Khanzode S.D., Dakhale G.N. Serum and plasma concentration of oxidant and antioxidants in patients of *Helicobacter pylori* gastritis and its correlation with gastric cancer // *Cancer Lett.* – 2003. – V. 195, N 1. – P. 27-31.
57. Naito Y., Yoshikawa T. Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation and oxidative stress // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – V. 33, N 3. – P. 323-336.
58. Lax A.J. Opinion: Bacterial toxins and cancer – a case to answer? // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2005. – V. 3, N 4. – P. 343-349.
59. Ushijima T. Epigenetic field for cancerization // *J. Biochem. Mol. Biol.* – 2007. – V. 40, N 2. – P. 142-150.
60. Yang L., Pei Z. Bacteria, inflammation, and colon cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – V. 12, N 42. – P. 6741-6746.
61. O'Mahony L., Feeney M., O'Halloran S. et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – V. 15. – P. 1219-1225.
62. Jung H.C., Eckmann L., Yang S.K., et al. A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion // *J. Clin. Invest.* – 1995. – V. 95, N 1. – P. 55-65.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

63. Guruge J.L., Falk P.G., Lorenz R.G. et al. Epithelial attachment alters the outcome of *Helicobacter pylori* infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – V. 95. – P. 3925-3930.
64. Infection and inflammation: impacts on oncogenesis / Ed. by T. Dittmar, K.S. Zaenker, A. Schmidt, Karger. – 2006. – 246 p.
65. Mitsuno Y., Yoshida H., Maeda S. et al. *Helicobacter pylori* induces transactivation of SRE and AP-1 through the ERK signalling pathway in gastric cancer cells // *Gut.* – 2001. – V. 49. – P. 18-22.
66. Nardone G., Holicky E.L., Uhl J.R. et al. In vivo and in vitro studies of cytosolic phospholipase A2 expression in *Helicobacter pylori* infection // *Infect. Immun.* – 2001. – V. 69. – P. 5857-5863.
67. Hirata Y., Maeda S., Mitsuno Y. et al. *Helicobacter pylori* activates the cyclin D1 gene through mitogenactivated protein kinase pathway in gastric cancer cells // *Ibid.* – 2001. – V. 69. – P. 3965-3971.
68. Jin M., Inoue S., Umemura T., et al. Cyclin D1, p16 and retinoblastoma gene product expression as a predictor for prognosis in non-small cell lung cancer at stages I and II // *Lung Cancer.* – 2001. – V. 34. – P. 207-218.
69. Pasz-Walczak G., Kordek R., Faflik M. P21 (WAF1) expression in colorectal cancer: correlation with p53 and cyclin D1 expression, clinicopathological parameters and prognosis // *Pathol. Res. Pract.* – 2001. – V. 197. – P. 683-689.
70. Luperchio S.A., Schauer D.B. Molecular pathogenesis of *Citrobacter rodentium* and transmissible murine colonic hyperplasia // *Microbes Infect.* – 2001. – N 3. – P. 333-340.
71. Smith D.G.E., Lawson G.H.K. *Lawsonia intracellularis*: getting inside the pathogenesis of proliferative enteropathy // *Vet. Microbiol.* – 2001. – V. 82. – P. 331-345.
72. Lax A.J., Grigoriadis A.E. *Pasteurella multocida* toxin: the mitogenic toxin that stimulates signalling cascades to regulate growth and differentiation // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2001. – V. 291. – P. 261-268.
73. Dehio C. Interactions of *Bartonella henselae* with vascular endothelial cells // *Curr. Opin. Microbiol.* – 1999. – N 2. – P. 78-82.
74. Dehio C. Recent progress in understanding *Bartonella*-induced vascular proliferation // *Ibiol.* – 2003. – V. 6, N 1. – P. 61-65.
75. Kempf V.A., Volkmann B., Schaller M. et al. Evidence of a leading role for VEGF in *Bartonella henselae*-induced endothelial cell proliferations // *Cell Microbiol.* – 2001. – N 3. – P. 623-632.
76. Klein T.O., Soll B.A., Issel B.F., Fraser C. Bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma and *Mycobacterium tuberculosis* infection: an unusual case and a review of the literature // *Respir. Care.* – 2007. – V. 52, N 6. – P. 755-758.
77. Ellmerich S., Schuller M., Duranton B. et al. Promotion of intestinal carcinogenesis by *Streptococcus bovis* // *Carcinogenesis.* – 2000. – V. 21, N 4. – P. 753-756.
78. Biarc J., Nguen I.S., Pini A. et al. Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formely *S. bovis*) // *Ibiol.* – 2004. – V. 25, N 8. – P. 1477-1484.
79. Landraud L., Pulcini C., Gounon P. et al. *E. coli* CNF1 toxin: a two-in-one system for host-cell invasion // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2004. – V. 293, N 7-8. – P. 513-518.
80. Sugai M., Hashimoto K., Kikuchi A. et al. Epidermal cell differentiation inhibitor ADP-ribosylates small GTP-binding proteins and induces hyperplasia of epidermis // *J. Biol. Chem.* – 1992. – V. 267, N 4. – P. 2600-2604.
81. Wu S., Morin P.J., Maouyo D., Sears C.L. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation // *Gastroenterology.* – 2003. – V. 124, N 2. – P. 392-400.
82. Liu C.H., Chang S.H., Narko K. et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice // *Biol. Chem.* – 2001. – V. 276, N 21. – P. 18563-18569.
83. Dehio C. *Bartonella*-host-cell interactions and vascular tumour formation // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2005. – V. 3, N 8. – P. 621-631.
84. Fan T., Lu H., Hu H. et al. Inhibition of apoptosis in chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation // *J. Exp. Med.* – 1998. – V. 187, N 4. – P. 487-496.
85. Geng Y., Shane R.B., Berencsi K. et al. *Chlamydia pneumoniae* inhibits apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells through induction of IL-10 // *J. Immunol.* – 2000. – V. 164, N 10. – P. 5522-5529.
86. Leung W.K., Kim J.J., Kim J.G. et al. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer // *Am. J. Pathol.* – 2000. – V. 156, N 2. – P. 537-543.
87. Tsai S., Wear D.J., Shih J.W., Lo S.C. *Mycoplasmas* and oncogenesis: persistent infection and multistage malignant transformation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – V. 92, N 22. – P. 10197-10201.
88. Schmausser B., Mueller S.O., Eck M. et al. *Helicobacter pylori* induces DNA damage in vitro // *Cancer Lett.* – 2000. – V. 152, N 2. – P. 145-149.
89. Haqqani A.S., Sandhu J.K., Birnboim H.C. Expression of interleukin-8 promotes neutrophil infiltration and genetic instability in mutatact tumors // *Neoplasia.* – 2000. – N 2. – P. 561-568.
90. Lowenfels A.B. Does bile promote extra-colonic cancer? // *Lancet.* – 1978. – V. 2, N 8083. – P. 239-241.
91. Lowenfels A.B., Domellöf L., Lindström C.G. et al. Cholelithiasis, cholecystectomy, and cancer: a case-control study in Sweden // *Gastroenterology.* – 1982. – V. 83, N 3. – P. 672-676.
92. Kinoshita N., Gelboin H.V. β -glucuronidase catalysed hydrolysis of benzo[a]pyrene-3-glucuronide and binding to DNA // *Science.* – 1978. – V. 199. – P. 307-310.
93. Haghighi E., Galán J.E. *Salmonella typhi* encodes a functional cytolethal distending toxin that is delivered into host cells by a bacterial-internalization pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – V. 101, N 13. – P. 4614-4619.
94. Frisan T., Cortes-Bratti X., Thelestam M. Cytolethal distending toxins and activation of DNA damage-dependent checkpoint responses // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2002. – V. 291, N 6-7. – P. 495-499.
95. Hassane D.C., Lee R.B., Pickett C.L. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin promotes DNA repair responses in normal human cells // *Infect. Immun.* – 2003. – V. 71, N 1. – P. 541-545.
96. Lara-Tejero M., Galón J.E. A bacterial toxin that controls cell cycle progression as a deoxyribonuclease I-like protein // *Science.* – 2000. – V. 290, N 5490. – P. 354-357.
97. Ogra P.L., Lamm M.E., Mestecky J., et al. *Mucosal immunology.* – 2nd ed.— San Diego: Academic Press. – 1999. – V. 1.
98. Skirrow M.B., Blaser M.J. *Campylobacter jejuni* // *Blaser M.J., Smith P.D., Ravdin J.I., Greenberg H.B., Guerrant R.L.,*

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

eds. Infections of the gastrointestinal tract. – New York: Raven Press, 1995. – P. 825–848.

99. Parsonnet J., Isaacson F.R., Path C. Bacterial infection and MALT lymphoma // N. Engl. J. Med. – 2004. – V. 350, N 3. – P. 213-215.

100. Lazcano-Ponce E.C., Miquel J.F., Mutoz N. et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer // CA Cancer J. Clin. – 2001. – V. 51. – P. 349-364.

101. Welton J.C., Marr J.S., Friedman S.M. Association between hepatobiliary cancer and typhoid carrier state // Lancet. – 1979. – N 1. – P. 791-794.

102. El-Zayadi A., Ghoneim M., Kabil S.M. et al. Bile duct carcinoma in Egypt; possible etiological factors // Hepato-Gastroenterol. – 1991. – V. 38. – P. 337-340.

103. Mellemaard A., Gaarsley K. Risk of hepatobiliary cancer in carriers of Salmonella typhi // J. Natl. Cancer Inst. – 1988. – V. 80. – P. 288.

104. Caygill C.P.J. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers // Lancet. – 1994. – N 343. – P. 83-84.

105. Caygill C.P.J., Braddick M., Hill M.J. et al. The association between typhoid carriage, typhoid infection and subsequent cancer at a number of sites // Eur. J. Cancer Prev. – 1995. – N 4. – P. 187-193.

106. Strom B.L., Soloway R.D., Rios-Dalenz J.L. et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study // Cancer. – 1995. – V. 76, N 10. – P. 1747-1756.

107. Nath G., Singh H., Shukla V.K. Chronic typhoid carriage and carcinoma of the gallbladder // Eur. J. Cancer Prev. – 1997. – N 6. – P. 557-559.

108. Shukla V.K., Singh H., Pandey M. et al. Carcinoma of the gallbladder – is it a sequel of typhoid? // Dig. Dis. Sci. – 2000. – N 45. – P. 900-903.

109. Ferreri A.J., Guidoboni M., Ponzoni M. et al. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas // J. Natl. Cancer Inst. – 2004. – V. 96, N 8. – P. 586-594.

110. Ferreri A.J., Ponzoni M., Guidoboni M., et al. Bacteria-eradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: a multicenter prospective trial // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – V. 98, N 19. – P. 1375-1382.

111. Moslehi R., Devesa S.S., Schairer C., Fraumeni J.F. Rapidly increasing incidence of ocular non-hodgkin lymphoma // Ibiol. – 2006. – V. 98, N 13. – P. 936-939.

112. Gracia E., Froesch P., Mazzucchelli L., et al. Low prevalence of Chlamydia psittaci in ocular adnexal lymphomas from Cuban patients // Leuk. Lymphoma. – 2007. – V. 48, N 1. – P. 104-108.

113. Mulder M.M., Heddema E.R., Pannekoek Y. et al. No evidence for an association of ocular adnexal lymphoma with Chlamydia psittaci in a cohort of patients from the Netherlands // Leuk. Res. – 2006. – V. 30, N 10. – P. 1305-1307.

114. Rosado M.F., Byrne G.E., Ding F., et al. Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with Chlamydia psittaci // Blood. – 2006. – V. 107, N 2. – P. 467-472.

115. Vargas R.L., Fallone E., Felgar R.E. et al. Is there an association between ocular adnexal lymphoma and infection with Chlamydia psittaci? The University of Rochester experience // Leuk. Res. – 2006. – V. 30, N 5. – P. 547-551.

116. Zucca E., Bertoni F. Chlamydia or not Chlamydia, that is the question: which is the microorganism associated with MALT lymphomas of the ocular adnexa? // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – V. 98, N 19. – P. 1348-1349.

117. Chanudet E., Zhou Y., Bacon C.M., et al. Chlamydia psittaci is variable associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions // J. Pathol. – 2006. – V. 209. – P. 344-351.

118. Laurila A.L., Von Hertzen L., Saikku P. Chlamydia pneumoniae and chronic lung diseases // Scand. J. Infect. Dis. Suppl. – 1997. – N 104. – P. 34-36.

119. Hammerschlag M.R. Chlamydia pneumoniae and the lung // Eur. Respir. J. – 2000. – V. 16, N 5. – P. 1001-1007.

120. Littman A.J., Thornquist M.D., White E. et al. Prior lung disease and risk of lung cancer in a large prospective study // Cancer Causes Control. – 2004. – V. 15, N 8. – P. 819-827.

121. Laurila A.L., Anttila T., Laara E. et al. Serological evidence of an association between Chlamydia pneumoniae infection and lung cancer // Int. J. Cancer. – 1997. – V. 74, N 1. – P. 31-34.

122. Kocazeybek B. Chronic Chlamydia pneumoniae infection in lung cancer, a risk factor: a case-control study // J. Med. Microbiol. – 2003. – V. 52, N 8. – P. 721-726.

123. Littman A.J., Jackson L.A., Vaughan T.L. Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2005. – V. 14, N 4. – P. 773-778.

124. Littman A.J., White E., Jackson L.A. et al. Chlamydia pneumoniae infection and risk of lung cancer // Ibid. – 2004. – V. 13, N 10. – P. 1624-1630.

125. Кисина В.И., Новикова Е. Г., Михалко О.Е. и др. Роль инфекционных агентов в патологии шейки матки // Рос. онкол. журн. – 2000. – № 2. – С. 18-26.

126. Мухтарулина С.В., Ашрафян Л.А., Киселев В. и др. Вирусная и бактериальная инфекции при злокачественных эпителиальных опухолях яичников // Там же. – 2006. – № 3. – С. 11-15.

127. Smith J.S., Munoz N., Herrero R. et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines // J. Infect. Dis. – 2002. – V. 185, N 3. – P. 324-321.

128. Koskela P., Anttila T., Bjorge T. et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer // Int. J. Cancer. – 2000. – V. 85, N 1. – P. 35-39.

129. Anttila T., Saikku P., Koskela P. et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma // JAMA. – 2001. – V. 285, N 1. – P. 47-51.

130. Ness R.B., Goodman M.T., Shen C., Brunham R.C. Serologic evidence of past infection with Chlamydia trachomatis, in relation to ovarian cancer // J. Infect. Dis. – 2003. – V. 187, N 7. – P. 1147-1452.

131. Wong A., Maclean AB., Furrows S.J., et al. Could epithelial ovarian cancer be associated with chlamydial infection? // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2007. – V. 28, N 2. – P. 117-120.

132. Cimolai N. Do mycoplasmas cause human cancer? // Can. J. Microbiol. – 2001. – V. 47, N 8. – P. 691-697.

133. Feng S.H., Tsai S., Rodriguez J., Lo S.C. Mycoplasma infections prevent apoptosis and induce malignant transformation of interleukin-3-dependent 32D hematopoietic cells // Mol. Cell Biol. – 1999. – V. 19, N 2. – P. 7995-8002.

134. Huang S., Li J.Y., Wu J. et al. Mycoplasma infections and different human carcinomas // World J. Gastroenterol. – 2001. – V. 7, N 2. – P. 266-269.

135. Pehlivan M., Pehlivan S., Onay H., et al. Can mycoplasma-mediated oncogenesis be responsible for formation of conventional renal cell carcinoma? // Urology. – 2005. – V. 65, N 2. – P. 411-414.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

136. Chan P.J., Seraj I.M., Kalugdan T.H., King A. Prevalence of mycoplasma conserved DNA in malignant ovarian cancer detected using sensitive PCR-ELISA // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – V. 63, N 2. – P. 258-260.

137. Alexander F.E. Is Mycoplasma pneumonia associated with childhood acute lymphoblastic leukemia? // *Cancer Causes Control.* – 1997. – V. 8, N 5. – P. 803-811.

138. Schmidhauser C., Dudler R., Schmidt T., Parish R.W. A mycoplasmal protein influences tumour cell invasiveness and contact inhibition in vitro // *J. Cell Sci.* – 1990. – V. 95, N 3. – P. 499-506.

139. Hall J.E., Cox F., Krauss J.S. et al. Mycoplasma pneumonia in acute childhood leukemia // *Pediatr. Pulmonol.* – 1985. – V. 1, N 6. – P. 333-336.

140. Petridou E., Dalamaga M., Mentis A. et al. Evidence on the infectious etiology of childhood leukemia: the role of low herd immunity (Greece) // *Cancer Causes Control.* – 2001. – V. 12, N 7. – P. 645-652.

141. Kohnen P.W., Drach G.W. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study // *J. Urol.* – 1979. – V. 121, N 6. – P. 755-760.

142. Platz E.A., De Marzo A.M. Epidemiology of inflammation and prostate cancer // *Ibiol.* – 2004. – V. 171, N 2. – P. 36-40.

143. Cohen R.J., Ahannon B.A., McNeal J.E. et al. Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? // *Ibid.* – 2005. – V. 173. – P. 1969-1974.

144. Shannon B.A., Garrett K.L., Cohen R.J. Links between Propionibacterium acnes and prostate cancer // *Future Oncol.* – 2006. – V. 2, N 2. – P. 225-232.

145. Alexeyev O., Bergh J., Marklund I., et al. Association between the presence of bacterial 16S RNA in prostate specimens taken during transurethral resection of prostate and subsequent risk of prostate cancer (Sweden) // *Cancer Causes Control.* – 2006. – V. 17, N 9. – P. 1127-1133.

146. Hill M.J., Drasar B.S., Hawksworth G., et al. Bacteria and aetiology of cancer of large bowel // *Lancet.* – 1971. – V. 1, N 7690. – P. 95-100.

147. McCoy W.C., Mason J.M. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case // *J. Med. Assoc. State. Ala.* – 1951. – V. 21, N 6. – P. 162-166.

148. Keusch G.T. Opportunistic infections in colon carcinoma // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1974. – V. 27, N 12. – P. 1481-1485.

149. Klein R.S., Recco R.A., Catalano M.T., et al. Association Streptococcus bovis with carcinoma of the colon // *N. Engl. J. Med.* – 1977. – V. 279. – P. 800-802.

150. Lepout C., Bure A., Lepout J., Vilde J.L. Incidence of colonic lesions in Streptococcus bovis and enterococcal endocarditis // *Lancet.* – 1987. – V. 1, N 8535. – P. 748.

151. Waisberg J., Matheus C.O., Pimenta J. Infectious endocarditis from Streptococcus bovis associated with colonic carcinoma: case report and literature review // *Arq. Gastroenterol.* – 2002. – V. 39, N 3. – P. 177-180.

152. Friedrich I.A., Wormser G.P., Gottfrid E.B. The association of remote Streptococcus bovis bacteremia with colonic neoplasia // *Am. J. Gastroenterol.* – 1982. – V. 77. – P. 82-84.

153. Zarkin B.A., Lillimoe K.D., Cameron J.L. et al. The triad of Streptococcus bovis bacteremia, colonic pathology and liver disease // *Ann. Surg.* – 1990. – V. 211. – P. 786-792.

154. Beeching N.J., Chirstmas T.L., Ellis-Pegler R.B., Nicholson Gl. Streptococcus bovis bacteremia requires rigorous

exclusion of colonic neoplasia and endocarditis // *QJM.* – 1985. – V. 56. – P. 439-450.

155. Darjee R., Gibb A.P. Serological investigation into the association between Streptococcus bovis and colonic cancer // *J. Clin. Pathol.* – 1993. – V. 46. – P. 1116-1119.

156. Macaluso A., Simmang C., Anthony T. Streptococcus sanguis bacteremia and colorectal cancer // *South. Med. J.* – 1998. – V. 91, N 2. – P. 206-207.

157. Marinella M.A. Streptococcus sanguis bacteremia associated with cecal carcinoma: case report and review of the literature // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. – V. 92, N 9. – P. 1541-1542.

158. Roses D.F., Richman H., Localio S.A. Bacterial endocarditis associated with colorectal carcinoma // *Ann. Surg.* – 1974. – V. 179, N 3. – P. 190-191.

159. Siegert C.E., Overbosch D. Carcinoma of the colon presenting as Streptococcus sanguis bacteremia // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – V. 90, N 9. – P. 1528-1529.

160. Smit E.F., Wijnja L., Manson W.L. Bacteremia caused by Streptococcus salivarius and S. Milleri, and colonic carcinoma // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 1994. – V. 138, N 30. – P. 1529-1531. (Article in Dutch).

161. Martin H.M., Campbell B.J., Hart C.A. et al. Enhanced Escherichia coli adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer // *Gastroenterology.* – 2004. – V. 127, N 1. – P. 80-93.

162. Brady L.J., Gallaher D.D, Busta F.F. The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer // *J. Nutr.* – 2000. – V. 130. – P. 410-414.

163. Moore W.E, Moore L.H. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1995. – V. 61. – P. 3202-3207.

164. Hooper S.J., Crean S.J., Lewis M.A. et al. Viable bacteria present within oral squamous cell carcinoma tissue // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – V. 44, N 5. – P. 1719-1725.

165. Fujiki H., Takeuchi H., Nishitani N. et al. Carcinogenic potential of tobacco tar-resistant Staphylococcus aureus in the buccal cavity // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2004. – V. 130. – P. 301-305.

166. Swidsinski A., Khilkin M., Kerjaschki D. et al. Association between intraepithelial Escherichia coli and colorectal cancer // *Gastroenterology.* – 1998. – V. 115, N 2. – P. 281-286.

167. Gaur S., Trayner E., Aish L., Weinstein R. Bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma arising in a patient with bronchiectasis and chronic Mycobacterium avium infection // *Am. J. Hematol.* – 2004. – V. 77, N 1. – P. 22-25.

168. Inadome Y., Ikezawa T., Oyasu R., Noguchi M. Malignant lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) coexistent with pulmonary tuberculosis // *Pathol. Int.* – 2001. – V. 51, N 10. – P. 807-811.

169. Goodlad J.R., Davidson M.M., Hollowood K. et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and Borrelia burgdorferi infection in patients from the Highlands of Scotland // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2000. – V. 24, N 9. – P. 1279-1285.

170. Goodlad J.R., Davidson M.M., Hollowood K. et al. Borrelia burgdorferi-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of B. burgdorferi-associated B-cell proliferation in the skin // *Histopathology.* – 2000. – V. 37, N 6. – P. 501-508.

171. Grange F., Wechsler J., Guillaume J.C. et al. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – V. 47, N 4. – P. 530-534.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

172. Roggero E., Zucca E., Mainetti C. et al. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin // *Hum. Pathol.* – 2000. – V. 31, N 2. – P. 238-263.
173. Peek R.M. Discussion 1267-8. Intestinal malignancy and *Campylobacter jejuni* // *Gastroenterology.* – 2004. – V. 127, N 4. – P. 1266-1267.
174. Wood G.S., Kamath N.V., Guitart J. et al. Absence of *Borrelia burgdorferi* DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States // *J. Cutan. Pathol.* – 2001. – V. 28, N 10. – P. 502-507.
175. Koehler J.E., Tappero J.W. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus // *Clin. Infect. Dis.* – 1993. – V. 17, N 4. – P. 612-624.
176. Pradhan S.B., Dali S. Relation between gallbladder neoplasm and *Helicobacter hepaticus* infection // *Kathmandu Univ. Med. J.* – 2004. – V. 2, N 4. – P. 331-335.
177. Kornbluth A.A., Danzig J.B., Bernstein L.H. Clostridium septicum infection and associated malignancy. Report of 2 cases and review of the literature // *Medicine (Baltimore).* – 1989. – V. 68. – P. 30-37.
178. Yeung L., Tsao Y.P., Chen P.Y. et al. Combination of adult inclusion conjunctivitis and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in young adult // *Cornea.* – 2004. – V. 23. – P. 71-75.
179. Schottenfeld D., Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia // *CA Cancer J. Clin.* – 2006. – V. 56, N 2. – P. 69-83.
180. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? // *Lancet.* – 2001. – V. 357, N 9255. – P. 539-545.
181. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer // *Nature.* – 2002. – V. 420, N 6417. – P. 860-867.
182. Payne R.J., Nowak M.A., Blumberg B.S. Analysis of a cellular model to account for the natural history of infection by the hepatitis B virus and its role in the development of primary hepatocellular carcinoma // *J. Theor. Biol.* – 1992. – V. 159. – P. 215-240.
183. Schottenfeld D., Beebe-Dimmer J. Advances in cancer epidemiology: understanding causal mechanisms and the evidence for implementing interventions // *Ann. Rev. Public Health.* – 2005. – V. 26. – P. 37-60.
184. Shacter E., Weitzman S.A. Chronic inflammation and cancer // *Oncology (Williston Park).* – 2002. – V. 16, N 2. – P. 217-226.
185. Giardiello F.M., Hamilton S.R., Krush A.J. et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – V. 328. – P. 1313-1316.
186. Thun M.J., Namboodiri M.M., Calle E.E. et al. Aspirin use and risk of fatal cancer // *Cancer Res.* – 1993. – V. 53. – P. 1322-1327.
187. Kargman S.L., O'Neill G.P., Vickers P.J. et al. Expression of prostaglandin G/H synthase-1 and -2 protein in human colon cancer // *Ibid.* – 1995. – V. 55. – P. 2556-2559.
188. Sheng H., Shao J., Washington M.K., DuBois R.N. Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P. 18075-18081.
189. Gately S. The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis // *Cancer Metast. Rev.* – 2000. – V. 19. – P. 19-27.
190. Sheng H., Shao J., Morrow J.D., et al. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells // *Cancer Res.* – 1998. – V. 58. – P. 362-366.
191. Fujiki H., Suganuma M., Okabe S., et al. Involvement of TNF-alpha changes in human cancer development, prevention and palliative care // *Mech. Ageing Dev.* – 2002. – V. 123, N 12. – P. 1655-1663.
192. Jacobsen C. Chronic irritation of reticulo-endothelial system: a hindrance to cancer // *Arch. Dermatol. Syph.* – 1934. – V. 169. – P. 562-576.
193. Hoption Cann S.A., van Netten J.P., van Netten C. Acute infections as a means of cancer prevention: opposing effects to chronic infections? // *Cancer Detect. Prev.* – 2006. – V. 30, N 1. – P. 83-93.
194. Mastrangelo G., Fadda E., Milan G. Cancer increased after a reduction of infections in the first half of this century in Italy: etiologic and preventive implications // *Eur. J. Epidemiol.* – 1998. – V. 14, N 8. – P. 749-754.
195. Hoption Cann S.A., van Netten J.P., van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future // *Postgrad. Med. J.* – 2003. – V. 79, N 938. – P. 672-680.
196. Krieg A.M., Yi A.-K., Matson S. et al. CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation // *Nature.* – 1995. – V. 374, N 6522. – P. 546-549.
197. Wagner H. Bacterial CpG DNA activates immune cells to signal infectious danger // *Adv. Immunol.* – 1999. – V. 73. – P. 329-368.
198. Krieg A.M. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – V. 20. – P. 709-760.
199. Olishesky S.V., Kozak V.V., Yanish Y.V., Shlyakhovenko V.A. Immunostimulatory CpG DNA in cancer vaccinotherapy // *Exp. Oncol.* – 2003. – V. 25, N 2. – P. 83-92.
200. Олишевский С.В., Козак В.В., Яниш Ю.В. и др. Иммуностимулирующая CpG ДНК: перспективы клинического применения в онкологии // *Онкология.* – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 209-217.

BACTERIA CAN CAUSE CANCER: EVIDENTLY & INCREDIBLY?

K. Alibek, L.A. Hrechany, T.P. Klymenko, S.V. Olishesky, A.L. Sevko

SUMMARY. *Chronic infectious diseases that are caused by various pathogenic bacteria and often associated with low-grade inflammation, elevated cellular proliferation, suppressed apoptosis and promoted angiogenesis are well established as risk factors for cancer development. Analysis of experimental, clinical and epidemiological studies concerning actual involvement of chronic bacterial infections into initiation or promotion of tumor growth is presented in the article. Moreover, this paper concentrates attention on various aspects of bacteria behavior and possible carcinogenic role of their metabolites that can provide real evidence of relation between bacteria and human neoplasia.*

Key words: *bacterial infections, bacterial toxins, cancer, carcinogenesis, chronic inflammation, malignant transformation, proliferation.*

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

© Богадельніков І.В., 2007
УДК 572-573.4

І.В. Богадельніков

ЛЮДИНА І МІКРООРГАНІЗМИ – ЗАКИМ МАЙБУТНЄ?

Кримський медичний університет ім. С.І. Георгієвського, м. Сімферополь

Людина тільки на 1-3 % володіє інформацією про мікробний світ, що її оточує, а людський геном складає всього 1 % від сукупного геному «людина+мікроорганізми». Тож наше життя значною мірою визначається ферментними системами, гени яких локалізовані не в людських хромосомах, а в геномах мікробів. Проте це не заважає людині поводитися з оточуючими її мікробами непродумано й зухвало. І як результат – людство має величезну захворюваність інфекційними недугами, які призводять до летального висліду, активації колись «спокійних» інфекцій, до стійкої появи нових збудників особливо небезпечних інфекцій, виникнення яких не можна ні передбачити, ні своєчасно діагностувати, ані ефективно лікувати.

Ключові слова: мікроорганізми, еволюція. геном, людство.

Визнаючи роль Творця у створенні світу, важко собі уявити, щоб в такій роботі мікроорганізмам відводилася роль «ідеальних вбивць», які б цей світ могли відразу знищити. Простому смертному негоже давати оцінку роботі Творця, але заради справедливості слід звернути увагу на деякі істотні відмінності між людиною і мікроорганізмами, якими вони були наділені спочатку. Основними з них є питання смерті та кількісних взаємостосунків.

Як відомо за Біблією, людина після спокушання Адама Євою стала смертною. Тривалість життя людини зараз становить у середньому від 50 до 85, а теоретично – до 160 років. Відтворення окремої особини займає 9 місяців, тобто для зміни одного покоління необхідні в середньому 50 років. Швидкість розмноження мікроорганізмів значно більша і становить у середньому 30 хвилин. Бактерії розмножуються поділом, віруси реплікуються, використовуючи ферментний апарат клітини хазяїна. Цей процес не має обмежень в часі й просторі і є, по суті, нескінченним, а отже, мікроорганізми безсмертні.

Тепер про співвідношення. Нині доведено, що в біоценозах людини живе 10^{14} - 10^{15} мікроор-

ганізмів, які припадають на 10^{13} клітин макроорганізму. Тобто на кожну людську клітину припадає 10-100 мікробних клітин (Н.В. Белобородова, 1998). При цьому площа стикання внутрішнього середовища макроорганізму з мікроорганізмами величезна і лише для тонкої кишки становить 180-220 м². Але й ці дані є відносними. Наші сьогоднішні уявлення про мікробний світ, що населяє людину, базуються на знаннях про мікроорганізми, вирощені на штучних середовищах [1]. Але виявилось, що більшість існуючих у природі мікроорганізмів на штучних середовищах не росте, а в кишечнику людини вони складають більшість, на сьогодні їх налічують не менше 300 видів. Це так звані некультивовані мікроби. Більше того, з числа мікроорганізмів, що населяють нашу планету і контактують з людиною, науці відомі тільки 1-3 %, деякі автори наводять цифру 15 % [2]. І останнє: виявилось, що в сукупному геномі «людина + мікроорганізми» частка людського геному складає не більше 1 % [3].

Ці факти не залишають сумніву в тому, що зародження й підтримка життя здійснюються спільною та злагодженою роботою геному людини і геномами всіх мікроорганізмів, що населяють людину. Усі мікроорганізми, як відомо, успішно живуть тільки в оточенні один одного й окремо, як і людина, не можуть існувати без цього оточення. Причому це не просто паралельне співіснування, а потреба в забезпеченні собі живлення й отриманні життєво необхідних засобів, створенні умов для розмноження, можливостей захисту і т.д.

Проте найбільшу стурбованість людини завжди викликали мікроорганізми, які безпосередньо призводили до інфекційних захворювань і загибелі людей. З моменту можливості діагностики інфекційних хвороб їх збудники були оголошені ворогами, з якими велася боротьба не тільки організаційними методами, але й іншими ефективними засобами, кількість яких постійно збільшувалася: карантинні заходи, антибіотики, лікувальні сироватки, вакцинація та ін. [4, 5]. На

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

перших порах, протягом 20-50 років успіх був очевидний. Ліквідовували або навчилися управляти майже 10 інфекціями (чума, натуральна віспа, поліомієліт, дифтерія та ін.). Проте сьогодні доводиться констатувати, що успіху як такого немає. А там, де нібито був успіх 10-50 років тому, навпаки, виникли ще більші проблеми.

Таку оцінку боротьби з інфекційними хворобами дозволяють зробити наступні підстави:

1. Повернення й активація «старих» інфекцій, захворюваність якими була значно знижена, а деякі з них навіть «ліквідовані». Найбільш наочно феномен активації «старих» інфекцій демонструє спалах «мавпячої віспи» у травні 2003 р., яка, як вважає ряд дослідників, є не чим іншим, як варіантом натуральної віспи. З'явилися віспа корів, верблюдов. У цілій низці країн зникнення або значне зменшення кількості захворювань на кашлюк, дифтерію, кір сприяло зменшенню контролю і навіть припиненню масової вакцинації, що призвело до спалахів хвороб у 1975-1980 рр. в Японії (кашлюк), у 1993-1996 рр. в Росії (дифтерія), у 2000-2002 рр. в Латинській Америці (кір) [6].

2. Стійкість мікроорганізмів до етіотропної терапії, що досягає 90 % [7].

3. Набуття здатності умовно-патогенної флори викликати захворювання [8].

4. Поява нових інфекційних хвороб (гарячка Ебола, ВІЛ-інфекція, гепатити Е, С й ін.), всього близько 30 [9].

5. Зниження імунореактивності у 50-70 % людей, які населяють планету [10].

Якщо поглянути на ці дані, то складається враження, що людство погано уявляє собі загрозу, яка таїться усередині людини і в навколишньому світі в цілому. Задовольняючись тимчасовими короточасними успіхами (в історичному плані навіть 10-50 років термін невеликий), людство безграмотними діями створює собі все значніші проблеми. Однією з них є те, що більшість новоз'явлених збудників або які проявили свою активність останніми роками, володіє найвищою патогенністю, що поєднується з постійною природною еволюцією, і вимагають для свого розвитку тільки наявності клітин хазяїна. Нові патогени володіють здатністю викликати ураження клітин хазяїна, яке важко піддається логічному осмисленню [11]. Так, після реплікації вірусної РНК і виходу з клітини хазяїна на поверхні останньої залишаються оболонкові глікопротеїди, які є мішенями для захисних специфічних імуноглобулінів макроорганізму, що ініціює автоімунний процес. Віруси, що спри-

чинюють геморагічні гарячки, здатні змінювати відомі захисні реакції організму. При розвитку аргентинської і болівійської гарячок інтерферон утворюється в кількості, яка в десятки і сотні разів перевищує його рівень при інших вірусних інфекціях. Як результат, захисний протівірусний білок стає ендogenous чинником патогенезу.

І, нарешті, найголовніше – низька точність реплікації геному РНК-вмісних вірусів зумовлює високу частоту мутацій, що перевищує частоту мутацій ДНК в 100 000 разів. Мутації, що виникають і нагромаджуються в ході мікроеволюції геному, зрештою призводять до макроеволюції на рівні штамів або виду з появою патогенів, істотно відмінних за своїми властивостями від батьківських. Виходить, що в природі є матеріальна основа для невичерпного утворення патогенів, перед якими людська популяція виявляється беззахисною. Імунна система організму окремої людини не в змозі «поспіти» за появою нових штамів і не встигає забезпечити йому імунний захист.

У зв'язку з цим виникає запитання про те, звідки беруться «ідеальні вбивці», до яких вже сьогодні можна віднести збудників туберкульозу, СНІДу, гепатиту С, гарячки Ебола та ін. Чому «старі» збудники інфекційних хвороб набувають більш агресивних властивостей, чому з'являються нові, мабуть, дрімаючи збудники інших інфекційних захворювань?

Не викликає сумнівів, що така ситуація є справою рук людських. Тут хотілося б зупинитися на деяких причинах.

1. Дія людини на мікробний світ. Безсумнівно, величезна різноманітність мікробного світу тісно взаємозв'язана не тільки з людиною, але й між собою. Ці взаємостосунки трапляються не в будь-якому поєднанні, а в суворо певних кількісних формах, утворюючи конкретні співжиття. Такий механізм налагоджувався протягом тисячоліть. І зрозуміло, що виключення із взаємопов'язаних між собою організмів (біоценозу) одного або декількох збудників призводить до дисбалансу, на який мікроби реагують відповідним чином.

На сьогодні в багатьох країнах світу за допомогою вакцинації, використання інших препаратів (протівірусних, антибіотиків та ін.) з біоценозного середовища вдається значно подавити або навіть виключити на довгий час (десятки років) цілий ряд збудників інфекційних хвороб. Це призводить до дисбалансу у взаємостосунках між мікроорганізмами і появи нових або виникнення якісно інших властивостей у збудників інфекційних хвороб. Тобто очевидно, що тривале (на де-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

сятиріччя) виключення окремих його представників з біоценозу неминуче призведе до нових проблем.

2. Вплив на імунну систему організму. Хотілося б підкреслити, що крім екологічних та інших масштабних катаклізмів, що обрушуються на людину, ми сьогодні спостерігаємо безпрецедентну фармакологічну дію різного роду ліків на імунну систему. Сьогодні практично немає препарату, в інструкції якого не вказувалася б імуномодульвальна або імуностимульвальна дія. Прикладом може також служити щорічна кампанія з вакцинації проти грипу, яка в умовах відсутності епідемії останніми роками була невиправданою. Проте ніхто не може або не бажає підняти питання про наслідки щорічної вакцинації та її вплив на імуногенез і стан здоров'я в цілому.

3. Недостатнє філософське осмислення взаємодій між людиною і мікроорганізмами і як наслідок – відсутність відповідної стратегії поведінки. Яскравим прикладом цього є наявність «свербіння» боротьби за зникнення інфекційних хвороб, яке було настільки сильне в минулому столітті, що й зараз світова спільнота ставить перед собою завдання повної ліквідації деяких інфекцій, у тому числі кору – до 2007 р., а також поліомієліту. Припускають знизити рівень захворюваності *Haemophilis influenzae* і дифтерією до 0,1 на 100 000 населення, гепатитом В – на 80 %, вродженою краснухою – менше 0,01 на 1 000, вродженим сифілісом – менше 0,01 на 1 000 новонароджених [12].

Разом з цим припинення циркуляції будь-якого збудника у звичному біоценозі, а також антимікробну дію будь-якого препарату необхідно розглядати не тільки з позицій хвилинної вигоди, але й у плані можливих подальших наслідків.

Життя кожної людини безцінне, але наскільки виправдано, борючись за одну і навіть сотні тисяч життів, піддавати смертельному ризику сотні мільйонів або навіть усе людство? Особливо це стосується мікроорганізмів, що населяють людський організм, у тому числі й тих, які за певних умов можуть бути етіологічною причиною інфекційного захворювання і навіть призводити до смерті [13-15].

У цій ситуації реакції мікроорганізмів на правила гри, запропоновані людиною, виглядають більш продуманими. Створюється враження, що протягом десятиріч і навіть сторіч мікроорганізми враховують досвід «спілкування» з людьми і заходи, до яких людина вдається задля боротьби проти них. Як відомо, патогенні та непатогенні

мікроорганізми є паразитами, що живуть за рахунок людини. Так от, сьогодні очевидно, що мікроорганізми використовують як мінімум три стратегії паразитизму [16].

Перша стратегія. До неї можна віднести збудників з коротким інкубаційним періодом, нетривалою хворобою, що закінчується одужанням або смертю (сибірка, хвороба легіонерів, псевдотуберкульоз тощо). При цих хворобах тривалість інфекційного процесу лімітується імунною системою хазяїна. Для людства таке взаємовідношення виявилось не комфортним. І воно, спочатку примітивно, а у міру накопичення знань все більш активно, почало не тільки боротися з хворобою, але й намагатися їй запобігти. Найбільшого успіху в боротьбі з інфекційними недугами людство досягло в XIX-XX століттях. Використання карантинних заходів, антибактерійних, протівірусних засобів, гормонів, щеплень привели до різкого зменшення частоти попадання в організм людини збудників, що проповідують першу стратегію паразитизму.

Такий хід розвитку відносин між людиною й мікроорганізмами, мабуть, не влаштував останніх. Це призвело до зміни збудників, що визначають патологію людини. Бактерійний збудник (чума) був змінений вірусним збудником з ДНК-геномом (вірус натуральної віспи), а потім – з РНК-геномом (грип, геморагічні гарячки). Передача інфекції через укуси комах (чума) була замінена повітряно-краплинним механізмом розповсюдження (віспа, грип), а потім гематогенним і статевим (гепатити В і С, ВІЛ, герпесвіруси).

Друга стратегія. Мікроорганізми, життя яких обмежено тривалістю життя хазяїна, володіють другою стратегією паразитизму. Їх особливістю є наявність у них гематогенного і статевих шляхів передачі, здатність розповсюджуватися при невисокій густині населення, уміння «вислизати» від імунної відповіді і т.д. Головною рисою цих збудників є не тільки нездатність імунної системи протистояти інфекції, але й поступове і неухильне її руйнування.

В даний час стан здоров'я і тривалість життя людства визначаються в основному збудниками, що сповідують другу стратегію паразитизму (герпесвіруси, ВІЛ). І вже сьогодні вони спровокували сповільнення зростання середньої тривалості життя людини, що почалося в XX ст. Але такий стан не влаштовує людство, яке продовжує битися. Основною зброєю є цитостатики, гормони, імунодепресанти, різноманітні імунокоректори. Але поки

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

всі надії на сучасні технології та схеми лікування себе не виправдали. Підсумком цих зусиль разом з умовами екології, що погіршуються, повсюдним станом стресу (соціального, економічного та ін.), запровадженням нових щеплень є поява мільйонів компактно проживаючих людей, які мають дефект імунної системи. Але людина не здається. Інтенсивно розробляються й упроваджуються нові вакцини, у тому числі й проти ВІЛу, нові технології лікування (стовбурові клітини). Це дає підставу припустити появу мікроорганізмів, що використовують третю стратегію.

Третя стратегія. Згідно з третьою стратегією паразитизму, збудники нових інфекційних хвороб використовуватимуть статевий і спадковий механізми розповсюдження. Інкубаційний період значно перевищуватиме такий при ВІЛ-інфекції. Соматична і спадкова патологія не сприятимуться за інфекційну. Результатом цього може стати депуляція і знищення виду [17].

Таким чином, людина тільки на 1-3 % володіє інформацією про мікробний світ, що її оточує, а людський геном складає всього 1 % від сукупного геному «людина+мікроорганізми», а, отже, обмін речовин, тобто життя людини, значною мірою визначається ферментними системами, гени яких локалізовані не в людських хромосомах, а в геномах мікробів, що населяють і оточують людину. Це не заважає людині поводитися з оточуючими її мікробами непродумано й зухвало. І як результат – людство має величезну захворюваність інфекційними недугами, які призводять до летального вислід, активації колись «спокійних» інфекцій, діагностика і лікування яких проблемні, до стійкої появи нових збудників особливо небезпечних інфекцій, виникнення яких не можна ні передбачити, ні своєчасно діагностувати, ані ефективно лікувати.

Насамкінець хотілося б навести слова відомого російського академіка В. Малеева: „Луї Пастер колись сказав: «Панове, останнє слово буде за мікробами!». Поки що все так і виходить. Але за розумом людським повинне бути останнє слово, я вважаю”. І ми сподіваємося на це...

Література

1. Медицинская микробиология / Под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. – М., 1999. – 1184 с.
2. Angly F.E. et al. The Marine Viromes of Four Oceanic Regions // Plos. Biology. – 2006. – V. 4, Issue II. – P. 368.
3. Gill S.R. et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome // Science. – 2006. – V. 312. – P. 1355-1359.
4. Покровский В.И., Оннщенко Г.Г., Черкацкий Б.Л. Актуальные направления совершенствования профилактики ин-

фекционных болезней // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 1. – С. 44-49.

5. Андерсон Р., Мэй Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль: Пер. с англ. – М.: Мир: Научный Мир, 2004. – 784 с.

6. Семенов Б. От борьбы с болезнями – к сохранению здоровья // Медицинская газета. – 2004. – № 3. – С. 5.

7. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов // Новые антибиотки. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 43-46.

8. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии. – М., 2000. – 288 с.

9. Андрейчин М.А. Нові етіологічні форми інфекційних хвороб // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 1. – С. 59-68.

10. Шабашова Н.В. Иммуитет и «скрытые инфекции» // Русс. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 5 (205). – С. 362-363.

11. Маркин В.А., Махлай А.А., Ющук Н.Д. Вирусные геморрагические лихорадки: проблемы и размышления // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 6. – С. 49-53.

12. Бобылева А.А., Бережной С.П., Мухарская Л.Н. и др. Подходы Всемирной организации здравоохранения по вопросам эпидемиологического контроля за инфекционными болезнями в Европейском регионе // Сучасні інфекції. – 2000. – № 4. – С. 52-56.

13. Богадельников И.В. Что делать герпесвирусам в организме человека? // Здоровье ребенка. – 2006. – № 1. – С. 88-91.

14. Богадельников И.В. Герпесвирусная инфекция в организме – недостаток или утонченное совершенство // Современная педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 96-98.

15. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденныс и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2005. – 216 с.

16. Супотницкий М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. – М., 2005. – 376 с.

17. Супотницкий М.В. Эпидемии следующего тысячелетия // Независимая газета. – 1999. – 15 декабря. – С. 6.

PEOPLE AND MICROORGANISMS – AFTER WHOM IS THE FUTURE?

I.V. Bogadelnikov

SUMMARY. People hold only 1-3 % information about microbial world surrounding them and human genome makes up only 1 % of the total genome «a man + microorganisms». So, our life is defined in considerable degree by fermentative systems, genes of which are not localized in human chromosomes but in genomes of microbes. But it doesn't prevent the people from their unreasonable and provocative behavior with surrounding microbes. And as a result, mankind has a high morbidity rate caused by infectious diseases, leading to lethal outcome, activation of «quiet» infections, stable appearance of new pathogens of especially dangerous infections which can't be forecasted, timely diagnosed or treated effectively.

Key words: microorganisms, evolution, genome, mankind.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Андрейчин М.А., Локай Б.А., Герасименко О.А., 2007
УДК 616.981.553-613.2-099-635.898-079.4

М.А. Андрейчин, Б.А. Локай, О.А. Герасименко

КЛІНІКО-СИНДРОМАЛЬНА ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА БОТУЛІЗМУ ТА ОТРУЄНЬ ТОКСИЧНИМИ ГРИБАМИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги

Наведено класифікацію отруєнь токсичними грибами (ТГ) та їх диференційну діагностику з ботулізмом.

Ключові слова: ботулізм, отруєння токсичними грибами, диференційна діагностика.

Ботулізм і отруєння ТГ належать до різних класифікаційних груп, але мають дуже подібні первинні клінічні прояви, притаманні перебігу ураження травного каналу, які перешкоджають своєчасному встановленню попереднього та клінічного діагнозів.

Ботулізм – гостра хвороба з групи харчових токсикоінфекцій, характеризується тяжким ураженням нервової системи, порушенням гостроти зору, ковтання, мови і вираженою м'язовою слабкістю [1-3].

Отруєння ТГ належить до групи харчових отруєнь, характеризується ураженням травного каналу, печінки, нирок і нервової системи [4].

Збудником ботулізму є паличка ботулізму – суворий анаероб, який утворює спори і виділяє сильний екзотоксин. Розрізняють 7 антигенних типів – А, В, С, D, E, F, G, з яких для людини найбільш патогенними є типи А, В, Е. Бактерії ботулізму заселяють ґрунт, воду, овочі, фрукти, кишечник тварин і людини. Причиною отруєння людини являється вживання в їжу інфікованих ботуліновою паличкою м'ясних, рибних і овочевих продуктів: шинки, сиropокочених окостів, в'яленої, копченої риби, а також м'ясних, овочевих і рибних консервів, які містять екзотоксин цього мікроорганізму і при виготовленні яких порушені правила автоклавування. В останній час почастишали випадки ботулізму від вживання консервованих грибів, огірків й інших овочів домашнього приготування. Контаміновані збудником ботулізму консерви зазвичай здуються (бомбаж). Потрапляючи з їжею в шлунково-кишковий тракт, екзотоксин ботулізму всмоктується в лімфатичну і кровоносну системи і після незворотної фіксації в нервовій тканині спричиняє розви-

ток паралічу скелетної і, меншою мірою, гладкої мускулатури [5, 6].

Отруєння ТГ в Україні займають одне з перших місць у структурі харчових отруєнь небактерійної природи, передусім через різке збільшення їх числа, тяжкий перебіг і високу летальність [7]. Залежно від клінічних проявів отруєння, зумовлених системно-органною тропністю грибної отрути, ТГ поділяють на три групи: 1) гастроентеротропні; 2) нейротропні та 3) гепатонефротропні [8].

Отруйні гриби першої групи містять речовини, які мають місцеву подразнюючу дію на слизові оболонки травного каналу. Хімічний склад цих речовин майже не вивчався. Токсичними складовими нейротропних ТГ є алкалоїди мускарин, мускариндин, іботенова кислота тощо, а також близько 10 біогенних амінів, які мають сильну фізіологічну дію. У вітчизняній літературі, крім блідої поганки, немає описаних випадків отруєнь іншими гепатонефротропними ТГ. Токсичність блідої поганки зумовлена циклічними поліпептидами аманіта- і фаллотоксинами.

За нашими даними, до 10 % пацієнтів з проявами ботулізму споживали консервовані гриби. Тому диференційна діагностика ботулізму з отруєнням часто дуже складна.

Інкубаційний період при ботулізмі й отруєннях ТГ короткий. Захворювання починається, як правило, гостро. Гастроінтестинальний синдром, що проявляється болями в животі, нудотою, блюванням і проносом, спостерігається у всіх пацієнтів з отруєнням ТГ і у 40-60 % хворих на ботулізм і максимумно виражений при отруєнні екзотоксином типу Е, рідше – типом В і зовсім рідко – типом А [5].

Нудота і блювання при ботулізмі тривають не більше доби і не завжди перешкоджають резорбції, що призводить до значної зміни гастроентеритної симптоматики – через 1-2 доби після початку захворювання у хворих спостерігається стійкий закреп, здуття живота, відсутність перистальтики кишечни-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ку. Поява цих симптомів збігається, як правило, з розвитком неврологічної маніфестації ботулізму. Хворі скаржаться на сухість у роті, ослаблення зору, відчуття «сітки» чи «туману» перед очима, двоїння предметів. Офтальмоплегічний синдром проявляється блефароптозом (опускання верхньої повіки), мідріазом (розширення зіниць), косоокістю (страбізм), ністагмом, анізокорією.

Одночасно з’являються і назофарингеальні симптоми: сухість у роті, порушення ковтання і мови. Хворий не може проковтнути їжу, рідка їжа виливається через ніс. Мова стає невиразною, гугнявою, іноді настає повна афонія.

Характерною для ботулізму є наростаюча м’язова слабкість, може настати повна адинамія. Відзначаються дихальні розлади: відчуття стиснення грудної клітки, нестачі повітря, можлива зупинка дихання.

Клінічно захворювання при отруєнні гастроентеротропними грибами характеризується картиною гострого гастроентериту: різкий біль у верхній половині живота, нудота, блювання, пронос. Ознаки загальної інтоксикації виражені по-різному. Видужання настає через 1-2 доби [9].

При отруєнні нейротропними ТГ уражається травний канал (нападоподібний біль у животі, блювання, пронос), але в клінічній картині превалюють симптоми ураження вегетативної нервової системи: при переважному вмісті у грибах *мускарину* спостерігається надмірне пото- і слиновиділення, рясні виділення з носа, міоз, брадикардія (холінергічний синдром); при переважанні *мускаридину* – сухість шкіри, слизових оболонок, порушення свідомості, марення, галюцинації, судоми, мідріаз, тахікардія (холінолітичний синдром) [10].

Латентний період при отруєнні блідою поганкою триває від 6 год до 2 діб і більше. Для отруєння характерні раптово виникаючі та швидко наростаючі симптоми ураження травного каналу: різкі болі в животі (іноді нестерпні, колькоподібні), нудота, блювання, профузний пронос з тенезмами. У блювотних масах і випорожненнях часто можна виявити шматки грибів, слиз і кров. Внаслідок значної втрати води та солей виникають сильна спрага, слабкість, адинамія, розлади кровообігу (акроціаноз, холодні кінцівки, судоми, особливо в литкових м’язах). З першого ж дня з’являються ознаки зниження функціональної

Таблиця 1
Основні клінічні прояви ботулізму та отруєнь токсичними грибами

Клінічний критерій	Ботулізм	Отруєння токсичними грибами		
		гастроентеротропними	нейротропними	гепатонефротропними
Анамнез	Вживання недоброякісних продуктів. Спорадичні захворювання	Вживання свіжозібраних грибів. Частіше сімейні випадки	Вживання свіжозібраних грибів. Частіше сімейні випадки	Вживання свіжозібраних грибів. Частіше сімейні випадки
Сезонність	Відсутня	Весняно-літня	Весняно-літня	Літньо-осіння
Інкубаційний період	2-3 год – 10 діб	20 хв – 2 год	20 хв – 2 год	6 год – 3 доби
Початок хвороби	Гострий	Гострий	Гострий	Гострий
Гастроінтестинальний синдром: блювання біль у животі ентерит коліт тенезми пронос	+ + + - - +	+++ +++ ++ - - ++	+++ ++ + - - +	++++ ++++ ++++ +++ + +++
Гепаторенальний синдром	-	-	-	++++
Назофарингеальний синдром	Сухість слизових оболонок, порушення ковтання, мови, афонія	-	Слиновиділення (переважання мускарину) Сухість слизових оболонок (переважання мускаридину)	-
Офтальмоплегічний синдром	Птоз, двоїння, мідріаз, ністагм, страбізм	-	Мідріаз (переважання мускаридину) Міоз (переважання мускарину)	-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

здатності печінки і нирок, які з 3-ї доби можуть призвести до гострої печінково-ниркової недостатності і коми [11].

Наведені клінічні ознаки ботулізму та отруєнь токсичними грибами (табл. 1) дають змогу надійно провести їх ранню диференційну діагностику. Слід пам'ятати, що при кожному харчовому отруєнні, коли з'являються двоїння в очах або порушується ковтання, діагноз ботулізму стає дуже вірогідним.

Література

1. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диа-
реи. – Киев: Здоров'я, 1998. – 418 с.
2. Постовит В.А. Пищевые токсикоинфекции. – Л.: Ме-
дицина, 1984. – 280 с.
3. Ребенок Ж.А. Пищевая токсикоинфекция. – Мн.: Бел.
наука, 2004. – 271 с.
4. Зерова М.Я., Єлін Ю.Я., Коз'яков С.М. Гриби (їстівні,
умовно їстівні, неїстівні, отруйні). Вид. 3-є, доп. та пере-
робл. – К.: Урожай, 1979. – 232 с.
5. Никифоров В.Н., Никифоров В.В. Ботулизм. – Москва:
Медицина, 1985. – 198 с.
6. Бондарев Л.С., Бондаренко Ю.С. Ботулизм. – Киев,
1990. – 90 с.

7. Циганенко О.І., Матасор І.Т., Григор'єва Л.І. Матеріа-
ли про грибні отруєння серед населення України. – Київ, 1997.
– 100 с.

8. Кузьменко С.А. Клиническая диагностика и лечение
отравлений ядовитыми грибами // Врачеб. дело. – 1975. –
№ 3. – С. 81-85.

9. Бойчук Б.Р. Особливості клінічного перебігу отруєнь
гастроентеротропними грибами // Актуальні питання
клінічної і експериментальної медицини: Тези наук. конф. –
Тернопіль, 1994. – С. 10-12.

10. Лудевиг Р., Лос К. Острые отравления: Пер. с нем. –
М.: Медицина. 1983. – 180 с.

11. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления.
– М.: Медицина, 1989. – 432 с.

CLINICAL-SYNCRMIC DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF BOTULISM AND POISONING BY TOXIC MUSHROOMS

М.А. Andreychyn, В.А. Lokay, О.А. Herasymenko

SUMMARY. *The article presents classification of poisoning by toxic mushrooms and their differential diagnostics with botulism.*

Key words: *botulism, poisoning by toxic mushrooms, differential diagnostics.*

ДО ЮВІЛЕЮ НАТАЛІЇ ПАВЛІВНИ СКОРОДУМОВОЇ



Наталія Павлівна Скородумова народилася в м. Донецьку в інтелігентній сім'ї. Її мати викладала українську мову в школі робітничої молоді. Батько – службовець, інвалід Другої світової війни. У 1965 р. закінчила середню школу, а у 1971 р. – педіатричний факультет Донецького медичного інституту ім. М. Горького. У студентські роки була відмінницею, активно працювала в науковому гуртку і була рекомендована вченою радою інституту на наукову роботу. У 1971-1974 рр. навчалась в аспірантурі при кафедрі патологічної анатомії Донецького медінституту, успішно захистила кандидатську дисертацію на тему «Морфологічні зміни в печінці і підшлунковій залозі при колагенових хворобах» (науковий керівник – проф. К.О. Дикштейн). Після закінчення аспірантури була призначена асистентом кафедри дитячих інфекцій, на якій пройшла шлях до доцента і завідувача цієї кафедри. Саме на кафедрі дитячих інфекцій Наталія Павлівна сформувалась як висококваліфікований інфекціоніст і організатор навчального процесу та лікувальної допомоги дітям. З 1990 по 1995 рр. була головним дитячим інфекціоністом Донецької області, з 2000 р. – куратор будинку дитини, де лікуються ВІЛ-інфіковані та хворі на СНІД. З 2001 р. – керівник дитячого гепатологічного центру Донецької області. Неодноразово залучалась у комісії Міністерства охорони здоров'я для перевірки надання медичної допомоги дітям.

Всі роки вела активну громадську діяльність. У 80-х роках збіглого століття була ведучою все-

української медичної програми «Доброго Вам здоров'я», останні 2 роки – організатор і ведуча медико-філософської телевізійної щотижневої програми «Мій ангел», присвяченої здоров'ю дітей. Її блискучі виступи по радіо і телебаченню та залучення інших фахівців сприяли медичній і санітарно-гігієнічній освіті населення, поліпшенню здоров'я хворих дітей. Двічі виїжджала до Німеччини як керівник делегації і лікар «Поїзду дружби» (під наглядом було 150 дітей).

У 2002 р. була нагороджена дипломом Національного комплексу «Експоцентр України» і Міжнародної федерації ділових жінок «Либідь» за участь у благодійній акції «Скажемо дітям «Так!».

Виконала докторську дисертацію «Рання діагностика, особливості клінічного перебігу, терапії і прогнозування наслідків гострих вірусних нейроінфекцій у дітей в промисловому регіоні». Автор 230 наукових публікацій і 3 патентів на винаходи. Більшість опублікованих праць присвячена саме діагностиці і профілактиці гострих нейроінфекцій у дітей в екологічно несприятливих умовах. Особливо багато уваги Наталія Павлівна приділяє проблемі «добра і зла» в сучасній педіатрії взагалі і дитячій інфектології зокрема. У лікувально-діагностичній практиці завжди керувалась і керується принципом «*Primum non nocere*». У зв'язку з цим вона висловлюється так: «Може колись і не допомогла повною мірою, але точно знаю – не нашкодила».

Наталія Павлівна Скородумова – енергійна, життєрадісна, різнобічно обдарована людина. Вона захоплюється поезією, класичною музикою і живописом. Дуже любить ліс і все у ньому – дерева, гриби, мох, росу, лісових мешканців, багаття з печеною картоплею, пташиний гомін і спокій! Вважає, що ліс – дієвий засіб психотерапії і психопрофілактики. А ще ювілярка любить кувари – добре знає російську, українську, грузинську, єврейську кухні. Зібрала колекцію ангелів, яка налічує більше 200 фігурок.

Вітаємо шановну Наталію Павлівну Скородумову зі славним ювілеєм і бажаємо доброго здоров'я, оптимізму, особистого щастя та нових творчих злетів.

*Правління Асоціації інфекціоністів України,
численні колеги та учні.*

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Колектив авторів, 2007
УДК 61(092)

ДО ЮВІЛЕЮ ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРА, ЗАСЛУЖЕНОГО ЛІКАРЯ УКРАЇНИ К.Л. СЕРВЕЦЬКОГО



Костянтин Леонідович Сервецький народився 4 листопада 1947 р. у м. Одеса. Після закінчення Одеського медичного училища в 1967 р. працював фельдшером, служив в прикордонних військах.

У 1977 р. закінчив Одеський медичний інститут ім. М.І. Пирогова за спеціальністю «лікувальна справа». Вихованець наукової школи професора Л.К. Коровицького. З 1977 по 1987 рр. працював лікарем-дерматовенерологом, потім – завідувачим відділенням, головним лікарем Одеського обласного шкірно-венерологічного диспансеру.

В 1987-1994 рр. очолював управління охорони здоров'я Одеської обласної держадміністрації.

1994-1997 рр. – головний лікар Одеської обласної клінічної інфекційної лікарні.

В 1986-1989 рр. навчався в аспірантурі при кафедрі шкірних і венеричних хвороб Одеського медичного інституту ім. М.І. Пирогова. В 1989 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «Нейродерміти».

В 1989-1994 рр. – асистент кафедри шкірних і венеричних хвороб Одеського державного медичного університету.

1994-1997 рр. – асистент, 1997-1999 рр. – доцент, з 2000 р. – професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Одеського державного медичного університету.

В 1998 р. захистив докторську дисертацію на тему «Посттрансляційні модифікації білків хрома-

тину і стан редокс-системи при різних формах вірусних гепатитів та їх експрес-діагностика».

З 2003 р. – завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Одеського державного медичного університету.

Основні напрямки наукової діяльності: патогенез, клінічні особливості, методи лікування вірусних гепатитів, герпетичної інфекції, ВІЛ-інфекції/СНІДу.

К.Л. Сервецький – директор клініки Одеського державного медичного університету. Автор понад 100 наукових робіт, 7 винаходів, є співавтором підручника, атласу, 9 монографій: «Практикум по цитологии» (1999), «ВИЧ-инфекция» (1999), «Гистология в таблицах» (2000), «Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы» (2001), «Иммунологические проблемы паразитологии» (2002), «Infectious diseases» (2004), «Иммунологические проблемы паразитологии» (2005), «Смертельные и особо опасные сочетания лекарственных» (2006), «Профилактические аспекты профилактики, самолечения и неотложной помощи» (2006).

Під керівництвом К.Л. Сервецького захищено 3 кандидатські дисертації. Сьогодні К.Л. Сервецький є науковим консультантом 1 докторської та науковим керівником 3 кандидатських дисертацій. Він є членом Вченої ради Одеського державного медичного університету, головою університетської проблемної комісії «Терапевтичні спеціальності», головою експертної комісії університету.

Сьогодні К.Л. Сервецький успішно керує кафедрою інфекційних хвороб з епідеміологією та клінікою Одеського державного медичного університету.

Побажаємо йому довгих років здоров'я та натхнення в його плідній праці.

*Колектив кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією Одеського державного
медичного університету,
правління Асоціації інфекціоністів України.*

КОНФЕРЕНЦІЯ ІНФЕКЦІОНІСТІВ У МИКОЛАЄВІ

Чергова науково-практична конференція інфекціоністів України відбулась 3-4 жовтня 2007 року в місті корабелів – Миколаєві. Вона була присвячена важливій проблемі – «Терапії інфекційних і паразитарних хвороб». У роботі взяли участь близько 130 провідних фахівців – дорослих і дитячих інфекціоністів з більшості областей України та Автономної Республіки Крим.

З вітальним словом до учасників конференції звернулись голова Асоціації, чл.-кор. АМНУ, заслужений діяч науки і техніки України, проф. М.А. Андрейчин, головний позаштатний дитячий інфекціоніст МОЗ, заслужений лікар України, проф. С.О. Крамарев, начальник управління охорони здоров'я Миколаївської обласної державної адміністрації С.Г. Хотіна. Учасники форуму сердечно привітали професора М.А. Андрейчина з обранням його член-кореспондентом АМН України.

Головний позаштатний інфекціоніст МОЗ доц. А.М. Печінка (Київ) доповів про підсумки роботи інфекційної служби в Україні за 2006 р. і шляхи її покращання. Він зазначив, що інфекційні хвороби спричиняють значні соціальні та економічні збитки державі. Проте протягом останніх років у країні невинно йде скорочення ліжкового фонду для інфекційних хворих, зменшується кількість лікарських посад, частка лікарів-фізичних осіб, що є неприпустимим. На закінченні своєї доповіді А.М. Печінка визначив найбільш пріоритетні напрями реформування інфекційної служби і першочергові заходи щодо її удосконалення, які найшли своє втілення у рішенні конференції.

На підсумках роботи дитячої інфекційної служби за 2006 р. і шляхах її покращання зупинився у своїй доповіді головний позаштатний дитячий інфекціоніст МОЗ проф. С.О. Крамарев (Київ). Доповідач наголосив, що хоча у 2006 р. кількість дітей, які хворіли на інфекційні захворювання, порівняно з 2005 р. зменшилась з 501 184 до 404 959, проте з ряду нозологій реєструється ріст захворюваності, зокрема, на кір – з 4,86 на 100 тис. дитячого населення до 133,71, кашлюк – з 20,92 до 34,09, скарлатину, ВІЛ-інфекцію і СНІД та ряд інших. Невтішним є й те, що відзначається зростання смертності від інфекційних хвороб. Так, порівняно з попереднім роком, у 2006 р. смертність збільшилась з 0,50 до

0,54 на 10 тис. дітей, а серед дітей до 1 року – з 4,60 до 4,84 на 10 тис. народжених живими. Погано, що в ряді областей, зокрема, таких як Волинська, Донецька, Київська, Одеська, Херсонська, АР Крим, суттєво вища смертність дітей від інфекційних хвороб, ніж у середньому по Україні. Основними причинами дитячої смертності є менінгококова інфекція, гострі кишкові і гострі респіраторні інфекції. Низьким залишається розшифрування етіології кишкових інфекцій, у середньому 40 %. На завершення проф. С.О. Крамарев виклав своє бачення шляхів поліпшення надання допомоги дітям з інфекційною патологією, які відображені в рішенні форуму.

Доповідь чл.-кор. АМНУ, проф. М.А. Андрейчина була присвячена інфекційним хворобам і демографічній кризі в Україні. Доповідач навів невтішну статистику: протягом останніх років інфекційна захворюваність (офіційно зареєстрована) у країні знизилась, а смертність зросла у 3,5 разу. Занепокоєння викликає поширення епідемії ВІЛ/СНІДу. Так, станом на 1.08.2007 р. виявлено понад 128 тис. ВІЛ-інфікованих, у тому числі 16,4 тис. дітей, захворіли на СНІД 22,8 тис. осіб, померло від СНІДу 12,9 тис. Щороку помирає 2-4 тис. молодих людей віком від 15 до 49 років. У 2008 р. кількість ВІЛ-інфікованих може досягти 350 тис. осіб (1,4 % населення віком 15-49 років). За розрахунками вчених, у 2014 р. може бути 820 тис. ВІЛ-інфікованих, прогнозована тривалість життя скоротиться внаслідок впливу епідемії на 2-4 роки для чоловіків і на 3-5 років для жінок. Негативно відбивається на демографічних показниках і поширення в Україні вірусних гепатитів, насамперед В і С. У 12,5 % хворих на хронічний гепатит С за 20 років формується цироз печінки, а у 20-30 % – за 30 років. Цироз печінки є основною причиною інвалідизації і смерті гастроентерологічних хворих. У 2005 р. серед інвалідів у працездатному віці переважав цироз печінки (71,2 % всіх випадків). Складна ситуація в країні й щодо TORCH-інфекцій у вагітних. Стосовно токсоплазмозу інвазування неімунних реєструється в 7-8 випадках на 1000 майбутніх матерів, а клінічні ознаки токсоплазмозу відзначаються в 1 з 1000 інвазованих. Прямі репродуктивні втрати від невиношування вагіт-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

ності щороку становлять 36-40 тис. ненароджених дітей. Підсумовуючи свій виступ, проф. М.А. Андрейчин запропонував шляхи подолання викладених проблем, які відображені в рішенні конференції.

На стратегії терапії інфекційних хвороб у дітей зупинився проф. І.В. Богадельников (Сімферополь). На думку вченого, значних успіхів у боротьбі з інфекційними хворобами немає. А там, де вони були 10-50 років тому, навпаки, з'явилися ще більші проблеми. Про це свідчать: повернення і активізація «старих» інфекцій; стійкість мікроорганізмів до етіотропної терапії, яка досягає 90 %; виникнення в умовно-патогенної флори здатності спричинювати захворювання; зниження імунореактивності у 50-70 % людей; поява нових інфекційних хвороб. Проф. І.В. Богадельников навів дані про те, що виділену від хворого мікробну клітину потрібно розглядати не як автономну бактерію, а як мікробну популяцію, як багатоклітинний організм, як сукупність генетично детермінованих клітин одного штаму, локалізованих у просторі й часі, які утворюють складну саморегулюючу систему («суперорганізм»). Тому необхідно дотримуватися дезескалаційного принципу антибіотикотерапії: агресивне застосування з призначенням відразу антибіотиків широкого спектру (карбапенеми, цефалоспорины 4-го покоління). Далі доповідач зупинився на проблемі герпесвірусних інфекцій. Він зазначив, що збудники цих хвороб з великою ймовірністю можна вважати обов'язковою складовою біоценозу людини і вони можуть перебувати в організмі людини: як етіологічний фактор розвитку патологічного процесу – від локалізованого до генералізованого; як супер- чи мікст-інфекція, що може відбутися на тлі імунodefіциту чи без нього, причому активація герпесвірусної інфекції не є маркером імунodefіциту, бо у 60-70 % таких хворих її активації немає, тоді як при помірному чи невеликому імунodefіциті можна виявити її активацію; як тренер імунної системи організму. Разом з тим, при виявленні клінічних проявів активної герпесвірусної інфекції необхідно негайно призначити відповідне етіотропне, специфічне і патогенетичне лікування.

Низка доповідей була присвячена проблемам гельмінтозів і протозоозів. Проф. К.І. Бодня зупинилась на нових підходах до лікування і профілактики паразитарних інвазій. Вона навела висновки експертів Всесвітнього Банку: серед усіх хвороб і травм, що чинять шкоду здоров'ю людей, провідне місце займають діареї (99 млн втраче-

них років життя щорічно), туберкульоз (46 млн), ішемічна хвороба серця (42 млн) і кишкові гельмінтози (34 млн втрачених років життя щорічно). Негативний вплив гельмінтів на організм хазяїна пов'язаний з механічною, сенсibiliзуючою, токсичною дією, способом їх живлення, пригніченням нормальної мікрофлори кишок. Крім відомих гельмінтозів (стронгілоїдоз, аскаридоз, ентеробіоз та ін.), доповідач зупинилась на мало вивчених, зокрема, на анізакідозі – зоонозному гельмінтозові, що характеризується ураженням травного каналу личинками нематод родини Anisakidae. Людина заражається, вживаючи в їжу рибу: атлантичні оселедці, кету, горбушу, макрель, минтай, палтус, тріску чи кальмарів. У зв'язку зі схожістю симптоматики хронічний анізакідоз помилково діагностують як рак, виразкову хворобу, пухлини, непрохідність кишок чи гастрит, ентерит і призначають хибну терапію.

Далі доповідач зазначила, що найбільш масовою інвазією в Україні залишається ентеробіоз – близько 200000 зареєстрованих хворих у рік; друге місце посідає аскаридоз – коло 65 тис. хворих. Умови для розповсюдження аскаридозу в містах відсутні, проте частка городян серед зареєстрованих хворих на аскаридоз стійко складає близько 2/3. Зараз проблемою великих міст є забруднення ґрунту дворів, скверів і парків екскрементами собак, які в 30-60 % випадків містять яйця собачих аскарид – токсокар. Зараження дітей токсокарами призводить до алергізації, патології легенів, втрати зору. Англійські дослідники вважають токсокароз однією з головних причин розвитку в дітей бронхіальної астми.

Серед паразитарних хвороб в Україні гельмінтози складають 90,23 %, протозоози – 9,76 %. Зараз відзначається тенденція до зростання захворюваності на паразитози, які раніше реєструвалися як «рідкісні». Особливої уваги заслуговують трансмісивні паразитарні інвазії: малярія, дирофіляріоз, а також їх переносники. Захворюваність на дирофіляріоз в Україні виросла порівняно з 1996 р. у 52 рази.

Проф. К.І. Бодня детально зупинилась і на принципах лікування хворих на гельмінтози. Новим, високоефективним препаратом в лікуванні хворих є альбендазол, який має високий терапевтичний індекс, широкий спектр дії, що особливо важливо при використанні при поліінвазіях, низьку вартість, простоту призначення. Вона зазначила, що перед плановою імунізацією дітей необхідно проводити попереднє обстеження на па-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

разитарні хвороби (насамперед, ентеробіоз, лямбліоз), при виявленні інвазованих – проводити дегельмінтизацію.

На сучасних проблемах токсокарозу в Україні зупинився проф. С.О. Крамарев (Київ). Спочатку він зазначив, що у 2005 р. в Україні із 342 відомих видів гельмінтів реєструвалось лише 29-30 видів, з них 73,7 % припадало на ентеробіоз, 22,4 % – аскаридоз, 3,3 % – трихоцефальоз і лише 0,6 % – на інші гельмінти, хоча реальна ситуація суттєво гірша. У подальшому доповідач зупинився на класифікації, клінічних проявах і лікуванні токсокарозу. За даними Центру по боротьбі з хворобами в США (CDC), на вісцеральний токсокароз припадає 20 %, очний – 67 %, безсимптомний – 13 %. Клінічними формами токсокарозу є: легенева (рецидивні катари верхніх дихальних шляхів, бронхіт, пневмонія); абдомінальна (болі в животі, здуття, нудота, іноді блювання, діарея, гепатит); шкірна (рецидивні висипання на шкірі (еритематозні, уртикарні); кардіальна (міокардит); неврологічна (епілептиформні напади, енцефалітні реакції, парези і паралічі, гіперактивність, зниження концентрації уваги, відставання в інтелектуальному розвитку); загальноінфекційна (тривала гарячка, лімфаденопатія, гепатолієнальний синдром); очна (солітарні гранульоми, хронічний ендотальміт, хронічний увеїт, кератит, абсцес склоподібного тіла, неврит зорового нерва, мігруючі личинки в склоподібному тілі – мігруюча скотома); артралгічна. Основними діагностичними критеріями токсокарозу є: клінічні ознаки; стійка гіпереозинофілія; гіпергаммаглобулінемія; виявлення специфічних антитіл за допомогою ІФА; офтальмологічне дослідження (виявлення личинок токсокар при офтальмоскопії). Ефективним в лікуванні хворих є альбендазол. Критерії ефективності лікування – зниження рівня еозинофілії, регрес клінічних проявів хвороби, зменшення вмісту специфічних антитіл до 1:800 і нижче. При повільному поліпшенні клініко-лабораторних показників доцільно провести повторні курси терапії альбендазолом через 3-4 міс. Іноді потрібно 4-5 курсів лікування.

Про ситуацію щодо дирофіляріозу в Донецькій області доповіла проф. Н.П. Скородумова (Донецьк). Вперше в області гельмінтоз зареєстровано в 1986 р., до 2002 р. було 17 випадків, за останні 4 роки – ще 27. У всіх пацієнтів видалено *Dirofilaria repens*. Переважали чоловіки – 29. Усі пацієнти були багато разів покусані комарами на відпочинку біля водойм, декілька осіб (охоронці) мали тривалий контакт зі собаками різних порід.

Ураження органу зору відзначено в 38 % хворих. Діагностика хвороби ґрунтувалась на морфологічному дослідженні видаленого хірургічно гельмінта, еозинофілії не було. При очній формі дирофіляріозу хворі відзначали розпирання в оці, свербіння різної інтенсивності, відчуття ворухіння чужорідного тіла в оці, біль, слъозотечу, зниження гостроти зору, бачили «рухомого черв'яка», «п'явку» і навіть «полум'я». Зростанню захворюваності, на думку доповідача, сприяють потепління, завезення з-за кордону хворих собак гладкошерстих порід, велика кількість бродячих тварин, погіршення ветеринарного нагляду за собаками.

На основних принципах інтенсивної терапії тяжких форм менінгококової інфекції у дітей зупинилась проф. М.А. Георгіянц (Харків). У всьому світі, зазначила доповідач, відзначається тенденція до зростання захворюваності на менінгококову інфекцію. З усіх випадків менінгококцемії 10-20 % можуть бути класифіковані як фульмінантні, летальність при них досягає 80-100 %. Середня тривалість життя при цих формах складає 9 год (від 2 до 20 год). Маркерами високої вірогідності несприятливого і фульмінантного перебігу менінгококової інфекції в дітей є: лейкопенія, нейтропенія, лімфоцитоз, наявність еозинофілів, низька ШОЕ; наростаючі прояви коагулопатії споживання; гіпопротеїнемія; ацидоз; низька амплітуда пульсації судин мозку, низька фракція викиду лівого шлуночка. Проф. М.А. Георгіянц вказала на такі основні напрями інтенсивної терапії менінгококової інфекції: антибактерійна терапія; корекція порушень гемодинаміки (інфузійна терапія, застосування симпатоміметиків та інотропних препаратів), респіраторна підтримка (за показаннями); лікування ДВЗ-синдрому; кортикостероїди; корекція показників ВЕБ і КЛР; раннє забезпечення пластичних і енергетичних потреб; профілактика і лікування некрозів. При септичному шоку частіше виникає необхідність в інтубації трахеї через меншу функціональну залишкову ємкість легень; інфузійна терапія складає 40-60 мл/кг за 1 год (або більше, за необхідності), оскільки найбільш частим гемодинамічним профілем є низький серцевий викид і високий периферичний судинний опір.

Основні ланки патогенезу і сучасні підходи до терапії інфекційно-токсичного шоку висвітлив проф. В.П. Малий (Харків). Патологічний каскад ІТШ починається з поступлення в кров у результаті масивного бактеріолізу мікробних ендотоксинів, які ініціюють вивільнення біологічно-актив-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

них речовин. Це призводить до кризи мікроциркуляції, розвитку ДВЗ крові, «сладж-синдрому», гіповолемії (спочатку відносної, потім абсолютної); гіпоксії, метаболічного ацидозу, функціональних і структурних порушень клітин, далі – до поліорганної недостатності. Доповідач детально зупинився на клінічних проявах стадій ІТШ, виклав сучасні методи лікування хворих.

На ефективності препарату цефікс для орального застосування, що не поступається цефалоспорином 3-го покоління для парентерального введення, у лікуванні інвазивних діарей у дітей зупинився проф. С.О. Крамарев.

Проф. І.Б. Єршова (Луганськ) доповіла про застосування пробіотиків у клініці інфекційних хвороб. Доцільність їх призначення ґрунтується на здатності цих препаратів у кишках хворих пригнічувати ріст умовно-патогенних бактерій, витіснити патогенну флору при гострих кишкових інфекціях, відновлювати еубіоз. Для лікування дизбіозу доцільно використовувати лактовіт форте.

На особливостях імунного статусу і принципах імуноткорекції при вірусних і бактерійних інфекціях зупинився доц. О.В. Назар (Київ). Були сформульовані загальні принципи призначення імуномодуляторів, зокрема: застосовувати в комплексній терапії одночасно з антибіотиками, протигрибковими чи протівірусними засобами; краще з перших днів хіміотерапії; за наявності вторинної імунної недостатності підґрунтям для їх призначення є клінічні прояви; доцільно контролювати імунний статус в процесі лікування; можна використовувати як монотерапію при імунореабілітації; зміна будь-якого параметру імунітету не є підставою для призначення імуномодуляторів. Ефективним у комплексному лікуванні хворих, на думку доповідача, є галавіт.

Цікаві матеріали щодо лейшманіозу у практиці лікарів-інфекціоністів-миротворців представили В.І. Трихліб, А.М. Вишнягов (Київ). Досвідом ефективного застосування в комплексному лікуванні хворих на вірусні гепатити препарату урсодезоксихолевої кислоти урсосану поділився С.П. Титовський (Миколаїв). Д-р мед. наук І.З. Карімов (Сімферополь) доповів про медикаментозну корекцію метаболічної інтоксикації при гострих кишкових інфекціях за допомогою бемітилу та ентеролу.

Після обговорення доповідей було прийнято рішення конференції для впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я.

Рішення конференції

1. Створити робочу групу для розробки нових принципів і форм реєстрації інфекційних та паразитарних хвороб, які б істотно поліпшили їх облік та унеможливили штучне зниження показників захворюваності й подати відповідну пропозицію в МОЗ.

2. Звернутись до органів місцевого самоврядування з пропозицією вжити невідкладні заходи для зниження смертності від інфекційних і паразитарних хвороб шляхом докорінного поліпшення кваліфікованої допомоги хворим в умовах інфекційних стаціонарів (покращення умов перебування, безплатне високоякісне харчування, належне діагностичне і лікувальне забезпечення, оснащення відділень і палат анестезіології та інтенсивної терапії сучасною апаратурою).

3. Просити МОЗ розробити і прийняти довготривалі державні програми щодо профілактики і терапії вірусних гепатитів, герпетичних інфекцій та паразитозів.

4. Просити МОЗ і АМН України розробити державну науково-дослідну програму з питань боротьби з демографічно значимими інфекційними та паразитарними захворюваннями і залучити до її виконання профільні науково-дослідні інститути та вищі медичні навчальні заклади різних рівнів акредитації.

5. Звернутись до Прем'єр-міністра України з проханням забезпечити у повному обсязі виконання постанови Кабінету Міністрів № 1906 від 23 грудня 2003 р. «Про будівництво інфекційних лікарень (відділень) у великих містах на період 2004-2010 років».

6. Просити МОЗ швидше привести надання медичної допомоги населенню України у відповідність до існуючих рівнів (I-III), у тому числі забезпечити можливість отримання медичної допомоги третього рівня інфекційними хворими в кожному обласному центрі.

7. Просити ЦМК МОЗ при розробленні нових навчальних програм для студентів, інтернів і курсантів врахувати необхідність поглибленого вивчення інфекційних і паразитарних хвороб у дорослих і дітей та збільшити кількість навчальних годин на V і VI курсах. Враховуючи інтенсивні міграційні процеси і значну кількість іноземних студентів, які навчаються в Україні, наполягати на введенні в навчальну програму курсу «Тропічні інфекційні хвороби».

8. Запропонувати ЦМК МОЗ при плануванні програм первинної і вторинної спеціалізації з різних фахів включити у цикл «інфекційні хвороби» не лише особливо небезпечні інфекції, а й інші важливі питання клінічної інфектології з урахуванням фаху.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

9. У зв'язку з переходом на світові стандарти медичної освіти ставити питання перед Міносвіти про приведення педагогічного навантаження на професорсько-викладацький склад у відповідність до діючих у світі норм.

Слід відзначити відмінну організацію конференції, хорошу культурну програму. Завдяки зусиллям головного інфекціоніста облдержадміністрації

Н.В. Брятко, головного лікаря інфекційної лікарні С.П. Титовського та їх колег форум пройшов на високому рівні.

Секретар Правління Асоціації інфекціоністів
України,
доц. О.Л. Івахів (Тернопіль).

© Телегін Д.Є., 2007
УДК 616.36-002

Д.Є. Телегін

ГЕПАТОЛОГІЯ СЬОГОДНІ: ПОГЛЯД З-ЗА ОКЕАНУ

Львівський національний медичний університет

На початку листопада цього року у м. Бостон, США, відбулась 58-а щорічна конференція Американської Асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD). У роботі форуму взяли участь понад 5 000 делегатів, серед них – 19 фахівців з України. Тематика форуму охоплювала проблеми від хронічних вірусних гепатитів та гепатоцелюлярної карциноми до спадкових хвороб печінки, від новітніх противірусних препаратів до досягнень трансплантології. Близько 1 500 доповідей презентували найсучасніші досягнення гепатології.

Перша урочиста сесія під головуванням проф. J.G. McHutchison та E.R. Schiff була присвячена 50-річчю відкриття інтерферонів. Після історичної довідки проф. J.H. Hoofnagle окреслив усі напрямки терапевтичного використання інтерферонів при хворобах печінки вірусної етіології.

Пленарні засідання відкрила доповідь J.M. Neuberger та A.D. Mayer з відділення гепатології лікарні Королеви Єлизавети, м. Бірмінгем, Великобританія. Автори оприлюднили результати 1-річного проспективного рандомізованого міжнародного дослідження доцільності редукції дози імунодепресанта макролімус у поєднанні з мофетилу мікофенолатом і даклізімабом, що знижує ризик ураження нирок у хворих з трансплантованою печінкою. В іншому 2-річному мультицент-

ровому дослідженні американських трансплантологів, в яке входили 312 реципієнтів печінки, була показана безпечність імуносупресивної терапії даклізімабом і такролімусом у поєднанні з мофетилу мікофенолатом хворих з пересадженою печінкою і відсутність прямого впливу цих засобів на частоту рецидивів HCV-інфекції у пересадженій печінці. Доктор P.W. Angus із колективом авторів з Австралії та Нової Зеландії показав ефективність і безпечність комбінованого курсу адефовіру з ламівудином для профілактики рецидивів ХГВ у реципієнтів печінки. До того ж така комбінація мала вагомі економічні переваги перед існуючою сьогодні схемою Ламівудин + Імуноглобулін проти HBV.

Крім пленарних засідань, у перший день роботи конференції велику зацікавленість делегатів привернули дві оглядові лекції. Перша з них була представлена доктором M. Merion, професором хірургії відділення трансплантології Мічиганського університету, і присвячена зростаючій практиці використання донорської печінки від померлих донорів. Основна увага приділена аналізу тих факторів донора, що пов'язані з високим ризиком загибелі реципієнта. Автором запропонована система кількісного визначення «індексу донорського ризику».

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Доктором D. Green, біологом з Йельського університету, був представлений сучасний погляд на мітохондріальний шлях апоптозу. Найкраще вивченим сьогодні є шлях запрограмованої загибелі клітин, що проходить через активацію системи каспаз. На думку автора, дослідження іншого, каспазонезалежного, шляху апоптозу може мати найбільше практичне значення, оскільки розкриватиме механізми загибелі клітин у випадках, коли активація каспаз порушена або блокована, що ми спостерігаємо, наприклад, при хронічній HCV-інфекції.

Серед доповідей, що прозвучали на пленарних засіданнях, особливу увагу привернула робота P. Ferenci, J.-M. Pawlotsky, S. Zeuzem та колективу співавторів з Австрії, Великобританії, Німеччини, Франції та США, в якій повідомлено про результати 2-ї фази дослідження PROVE2 з вивчення ефективності та безпечності нового препарату з групи інгібіторів протеаз телупревір (VX950) у комбінації з пегінтерфероном і рибавирином. Для дослідження було рандомізовано 4 групи з 332 пацієнтів. Комбінація трьох препаратів у попередньо нелікованих хворих з HCV 1b генотипу показала достовірно вищу антивірусну відповідь на 4-му та 12-му тижнях терапії, ніж стандартна комбінація пегінтерферону з рибавирином. Найпоширенішими побічними ефектами телупревіру були екзантеми, нудота та анемія. В наступних етапах дослідження PROVE2 автори очікують визначити частоту стійкої вірусологічної відповіді (SVR) та ймовірність рецидивів.

F. van Bommel із співавторами (Німеччина) дослідили ефективність монотерапії ациклічним інгібітором зворотної транскриптази – тенофовіром хворих з хронічною NA-резистентною HBV-моноінфекцією. При використанні 300 мг/добу цього препарату у 121 хворого на ХГВ, в яких констатовано резистентність до попередніх курсів терапії нуклеозидними аналогами (NA – ламівудин, адефовір), у 91 % хворих було досягнуто зникнення HBV-DNA на 48-му тижні лікування, а у 78 % хворих досягла нормалізації активності АлАТ. У жодного хворого не виявлено ознак розвитку резистентності до тенофовіру або відновлення віремії.

Серед інших повідомлень, що присвячені лікуванню «складних» пацієнтів (які не відповіли на стандартні курси протівірусної терапії), хотілося б відзначити роботу D.R. Nelson із співавторами (США), яка демонструє безпечність та ефективність комбінації альбінтерферону α -2b у дозі 1800 мкг 1 раз/2 тижні та рибавірину. При використанні нової форми інтерферону 50 % хворих на ХГС з

1b генотипом, які не відповіли на курс пегінтерферону та рибавірину, досягли ранньої вірусологічної відповіді (12-й тиждень терапії) без серйозних побічних ефектів.

Велика увага на 58-й конференції AASLD була приділена новим методам патогенетичної терапії гепатитів та їх ускладнень. В мультицентровому рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні, виконаному колективом авторів з Великобританії, вперше запропоновано і доведено ефективність нового способу профілактики кровотеч з варикозних вен стравоходу. На прикладі 152 хворих з варикозом вен стравоходу 2-го та вище ступеня продемонстровано достовірно нижчу частоту виникнення першої кровотечі (9 проти 21 %) при використанні профілактичного курсу β -блокатору карведілолу у дозі 12,5 мг/день порівняно з традиційним методом перев'язки варикозних вен. Спираючись на отримані результати, автори пропонують поєднання карведілолу з перев'язкою вен як терапії першої лінії для первинної профілактики кровотеч з вен стравоходу у хворих з декомпенсованим цирозом печінки. Можливо, невдовзі цей компонент фармакотерапії портальної гіпертензії прийде на зміну запропонованому Th. Roynard ще на початку 80-х років неспецифічному β -блокатору – пропранололу.

Нову амоній-знижувачу стратегію для лікування печінкової енцефалопатії запропонували L.M. Ytrebo із співавторами (Норвегія-Канада). Виходячи з постулату, що вміст аміаку при захворюваннях печінки регулюється динамічною взаємодією метаболізму аміаку, глутамату і глутаміну у м'язах, кишечнику та нирках, автори сформулювали нову L-орнітин-фенілацетатну концепцію зниження амоніємії. На тваринній моделі вони продемонстрували, як L-орнітин знижує плазматичний вміст аміаку через глутамін-синтезу (продукція глутаміну у скелетних м'язах) та наступну екскрецію фенілацетилглутаміну із сечею. В результаті було досягнуто зниження вмісту аміаку в артеріальній крові, спинномозковій рідині та нормалізації внутрішньочерепного тиску у дослідних тварин із змодельованим гострим ураженням печінки.

Неінвазивним методам визначення стадій фіброзу печінки був присвячений окремий розділ паралельних сесій на 58-й конференції AASLD. Доповіді з цієї проблеми представили вчені з усіх куточків світу: Бельгія, Японія, Італія, США, Франція, що підтверджує перспективність таких досліджень. У роботі D. Lucidarme та співавторів пропонується спосіб оптимізації швидкоплинної ела-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

стометрії (методика Фіброскан) через оцінку співвідношення значень інтерквартильної широти (IQR) та показника печінкової щільності (LSM). M. Guido та співавтори відмічають високу діагностичну цінність методу фібротест із значним ступенем дискримінації виражених стадій фіброзу, відзначаючи, що при проміжних стадіях більш інформативною може бути пункційна біопсія за умови її коректного виконання. В доповіді L. Castera та співавт. наведено порівняльний аналіз двох різних алгоритмів неінвазивної оцінки стадії фіброзу: Castera – «Fibroscan+Fibrotest» та Sebastiani – «Fibrotest+APRI (співвідношення значень AsAT і тромбоцитів)». Автори визнають ефективність обох алгоритмів і вказують, що їх використання дозволяє уникнути ризикованих пункційних біопсій від 48 до 71 % у випадках помірного фіброзу та у 78 % при цирозі печінки.

Зрозуміло, що у форматі інформаційного повідомлення неможливо презентувати усі теми, що розглядались протягом усіх днів роботи грандіозного форуму. Поза рамками даної публікації залишились доповіді з епідеміології, вірусології, цитології, імунології вірусних гепатитів, з обмінних і спадкових хвороб печінки. Для мільйонів колег, хто, залишаючись біля ліжка хворого або за приладами лабораторії, не зміг відвідати 58-у конференцію Американської Асоціації, і для тих, кому цього року пощастило бути там, але не вдалось почути усе заплановане, AASLD надає можливість віртуально відвідати найважливіші засідання форуму із переглядом PowerPoint-презентацій та прослуховуванням звукових записів виступів доповідачів на сайті <https://www.aasld.org/eweb/StartPage.aspx>.

© Кляритська І.Л., Цапак Т.А., 2007
УДК 616.36(061)(477.75)

І.Л. Кляритська, Т.А. Цапак

ОГЛЯД МІЖНАРОДНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «ДНІ ГЕПАТОЛОГІЙ В КРИМУ»

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

5-6 жовтня в м. Євпаторії (Автономна республіка Крим) відбулася міжнародна конференція, проведена в межах школи післядипломної освіти лікарів, організована кримською асоціацією гастроентерологів, кафедрою терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського. П'ята конференція в межах кримських зустрічей зібрала учасників з різних країн (Вірменії, Азербайджану, Білорусі, Іспанії, Казахстану, Литви, Молдови, Росії, Узбекистану, України), об'єднавши їх однією проблемою – проблемою діагностики і лікування хронічних дифузних захворювань печінки. В роботі сесії взяли участь більше 250 лікарів різних спеціальностей (гастроентерологи, інфекціоністи, терапевти, сімейні лікарі, гематологи, лікарі відділень гемодіалізу), у тому числі й викладачі вищої школи,

головні фахівці різних регіонів України. Основний лейтмотив питань, що розглядались на конференції, – передбачуваність противірусної терапії хронічних вірусних гепатитів (ВГ). Тематика програми була представлена доповідями на сучасні, вже вирішені і ще обговорювані проблеми гепатології, передбачала можливість роботи в режимі питань і відповідей, спілкування колег з різних країн, обмін досягнутим досвідом і перспективами на майбутнє.

У перший день роботи конференції учасники почули доповіді зарубіжних гостей.

Професор А. Амброзайтіс (Вільнюс, Литва) висвітлив у своєму виступі проблему лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у Литві: від історії до досягнень. Цікаві епідеміологічні дані: за період 1998-2006 рр. виявлено 1097 пацієнтів з HCV-інфекцією, в структурі яких домінують хворі з 1-м

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

генотипом (61,8 %). При цьому в 2006 р. виявлено 850 нових випадків ХГС, з них 370 пацієнтів пройшли курс комбінованої протівірусної терапії. Багаторічний досвід протівірусної терапії литовських лікарів ознаменувався внесенням в 2007 р. пегільованих інтерферонів у список препаратів, що забезпечуються державною програмою, а також ухваленням литовського консенсусу з діагностики і лікування хворих на хронічні вірусні гепатити. Основні положення цього Консенсусу відображають сучасну стратегію ведення цієї категорії хворих у Європі та США.

Естафету обговорення актуальних питань гепатології – діагностики ВГ прийняв В.П. Чуланов (Москва, Росія). Звичайно, молекулярна діагностика ВГ викликала активний інтерес в аудиторії, тому що значення цих методів сьогодні важко переоцінити. ПЛР у реальному часі – це можливість раннього виявлення вірусного ураження печінки і штамів-мутантів вірусів, верифікація прихованих форм інфікування, ідентифікація провідного антигену при поєднаних формах ВГ, прогноз перебігу і наслідків захворювання, визначення показань до протівірусної терапії і вибір оптимальної тактики лікування, моніторинг ефективності й оцінка стійкості відповіді на лікування. Питання до доповідача відображали не тільки академічний інтерес до проблеми, але й практичну значущість цих методів.

Одержані результати контрольованих міжнародних досліджень змінюють канони протівірусної терапії. Якими є сьогодні етапи шляху до лікування від гепатиту С – про це детально розповів у своїй доповіді Е.З. Бурневич (Москва, Росія). Перш за все, змінилося визначення поняття «низьке вірусне навантаження». Оцінка цього показника принципово змінює прогноз вірогідності досягнення стійкої вірусологічної відповіді. Таким пороговим значенням сьогодні є 400 тис. МО/мл. Відповідно, якщо в популяції пацієнтів, інфікованих 1-м генотипом HCV, при комбінованій протівірусній терапії пегінтроном (1,5 мкг/кг/тиж.) + ребетолом (>10,6 мг/кг/добу) стійка вірусологічна відповідь формується в 48 % випадків, то в групі пацієнтів з низьким вірусним навантаженням вона складає 71 %. Введено нове стратегічне поняття в оцінці передбачуваності протівірусної терапії – «повна і неповна рання вірусологічна відповідь». У доповіді наведені дані 6 проспективних рандомізованих досліджень з участю 864 пацієнтів з 1-м генотипом HCV, яким проводилась комбінована протівірусна терапія пегінт-

роном 1,5 мг/кг/тиж. і ребетолом 800-1400 мг/добу або пегасисом 180 мкг/тиж. і колегусом 1000-1200 мг/добу. Встановлено, що в групі пацієнтів, які одержували терапію пегільованим інтерфероном, дозованим за масою тіла (пегінтроном), безпосередня вірусологічна відповідь досягалася в 60 % випадків і стійка – в 49 % проти 52 і 36 % відповідно в групі пацієнтів, які отримували фіксовану дозу пегільованого інтерферону (пегасису) незалежно від маси тіла.

Кожний постулат сформованої стратегії протівірусної терапії-2007 був заснований на даних контрольованих досліджень:

- корекція негативних прогностичних чинників відповіді на протівірусну терапію з боку хворого;
- комбінована протівірусна терапія пегільованим інтерфероном- α і рибавирином;
- дозування препаратів, виходячи з маси тіла хворого;
- забезпечення переносності терапії;
- профілактика й корекція небажаних проявів;
- стандартизована тривалість терапії;
- вірусологічний моніторинг протівірусної терапії.

Тематикою майстер-класу був розгляд питань розповсюдження HBV- і HCV-інфекції серед онкогематологічних хворих. Доповідь зробила професор А.Л. Казинян (Єреван, Вірменія). Пацієнти, які страждають на злоякісні захворювання крові, є групою ризику щодо інфікованості гепатотропними парентеральними вірусами з високою частотою формування хронічних форм, оскільки одержують імуносупресивну й хіміотерапію препаратами, більшість з яких є гепатотоксичними. Причиною поширеної інфікованості цієї групи пацієнтів є мультитрансфузії препаратів крові. Особливої уваги вимагає і той факт, що більш ніж у 50 % пацієнтів після інфікування зберігається нормальний рівень АлАТ і 30-50 % хворих мають несправжньо негативні показники аналізу крові на маркери ВГ. У зв'язку з цим, актуальним є виявлення HBV- і HCV-інфекції методом ПЛР.

З особливим інтересом учасники конференції ознайомилися з доповіддю Е.З. Бурневича (Москва, Росія) – «Клінічна характеристика хворих з рецидивом ХГС і тих, хто не відповів на лікування». Ще раз розставлені акценти в оцінці чинників прогнозу протівірусної терапії, в яких важливе значення мають фактори лікування:

- схема протівірусної терапії;

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

- стратегія протівірусної терапії (фіксовані або підібрані за масою тіла дози протівірусних препаратів);
- тривалість лікування;
- переносність лікування хворим (профілактика й корекція небажаних проявів протівірусної терапії).

Одним з основних правил проведення протівірусної терапії є дозування препаратів за масою тіла. Первинна резистентність після протівірусного лікування визначається рецидивом після попереднього курсу монотерапії ІФН- α або відсутністю відповіді на неї, рецидивом після попереднього курсу комбінованої терапії ІФН- α і рибавірином або відсутністю відповіді на неї, рецидивом після попереднього курсу комбінованої терапії Пег-ІФН- α і рибавірином або відсутністю відповіді на неї, а також відсутністю відповіді на Пег-ІФН- α і рибавірин у хворих на цироз печінки. Тактика ведення цих пацієнтів регламентована результатами досліджень HALT-C, NYC, EPIC3, RENEW, TARGET, COPILOT, а також вживанням консенсус-інтерферону і рибавіріну (дослідження DIRECT). Практичні рекомендації зводяться до використання пегільованого інтерферону і рибавіріну в разі попереднього застосування рекомбінантного інтерферону, в решті випадків первинної резистентності до протівірусної терапії (ПВТ) необхідні повторна терапія Пег-ІФН- α і рибавірином зі зміною стратегії лікування або тривала низькодозова підтримуюча монотерапія Пег-ІФН- α .

Роботу першого дня конференції завершила доповідь професора Х. Естебана (Барселона, Іспанія). Етапи ПВТ ХГС і їх значущість в передбачуваності вірогідності досягнення стійкої вірусологічної відповіді, представлені у виступі, відображають світові тенденції розвитку гепатології. 4-, 12-, 24-, 48- і 72-й тижні комбінованої протівірусної терапії – тимчасові точки моніторингу ПВТ. Привертає увагу, що поняття передбачуваності поширюється тільки на терапію пегільованим ІФН- α 2b і рибавірином, у тому числі на засіданні EASL-2007 представлена математична модель розрахунку вірогідності досягнення стійкої вірусологічної відповіді для цих пацієнтів. Наявність негативно-го якісного аналізу крові методом ПЛР на 4-му тижні терапії у хворих з низьким вірусним навантаженням визначає практично 100 % вірогідність досягнення стійкої вірусологічної відповіді і дозволяє скоротити терміни проведення ПВТ. За наслідками контрольованих міжнародних досліджень пропонується застосувати стоп-правило для

пацієнтів, які одержували комбіновану ПВТ і не досягли ранньої вірусологічної відповіді. Ці пацієнти переходять у групу тих, які не відповіли, і подальша тактика ПВТ повинна бути переглянута. І, нарешті, перспективи ПВТ пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією – за упровадженням в клінічну практику препаратів полімеразних і протеазних інгібіторів, вивчення безпеки й ефективності яких перебуває на стадії клінічної апробації.

Другий день конференції відкрив доповіддю «Печінкова енцефалопатія і можливості корекції метаболічних порушень» д.м.н. А.К. Дуда (Київ, Україна). Особлива увага приділена портосистемній енцефалопатії як найпоширенішому клінічному типу при хронічних захворюваннях печінки. В її основі лежить механізм портокавального шунтування крові, підвищена проникність кишкового бар'єру, порушення детоксикаційної функції печінки. У доповіді були детально розглянуті стадії та критерії тяжкості печінкової енцефалопатії, а також диференційований підхід до етапного лікування, заснованого на елімінації етіологічного чинника, регуляції функції кишечника, обмеженні харчового тваринного білка, вживанні лактулози, сорбентів, глутаргіну, орнітин-аспартату, амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом, антибактерійних препаратів і флумазенілу.

Як і раніше, актуальним в гепатології залишається алкогольне ураження печінки. Стан проблеми і можливі шляхи її розв'язання представив у своєму повідомленні д.м.н. І.М. Скрипник (Полтава, Україна). Актуальність проблеми визначається тим, що алкогольна хвороба печінки (АХП) займає друге місце в структурі хронічних дифузних захворювань печінки після вірусного ураження, середньоукраїнський показник смертності від цієї патології в 2003 р. в 1,5 рази вищий, ніж у 2002 р.; частота розвитку раку печінки на фоні цирозу у пацієнтів, які вживають алкоголь, практично в 3 рази вища. В перебігу АХП простежується характерна і для інших дифузних захворювань стадійність: стеатогепатит – хронічний гепатит – цироз печінки – гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК). У доповіді розставлені акценти на критеріях діагностики кожної з цих стадій, розглянуті підходи до лікування гострого і хронічного алкогольного ураження печінки, а також стратегія лікування алкогольного цирозу печінки. Місце гепатопротекторів у терапії АХП – принципово важливе для практикуючих лікарів питання, детально висвітлене в цьому повідомленні.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Алкоголь і вірус гепатиту С – друзі чи вороги? Як змінюється перебіг захворювання, прогноз і тактика лікування таких пацієнтів? – тема доповіді д.м.н. І.Л. Клярितської (Сімферополь, Україна). Основні тези доповіді: ХГС і зловживання алкогольними напоями складає 70-90 % усіх випадків хронічних хвороб печінки в західних країнах. Зловживання алкоголем >50 г/добу є однією з незалежних змінних, що впливають на швидкість прогресування хвороби у HCV-пацієнтів. Разом з цим, у повідомленні відзначена точка зору більшості дослідників, що небезпечним є вживання і малих доз алкоголю (<3-х порцій/день) для пацієнтів з гепатитом С. Цікавий механізм потенціювання вірусної дії на печінку при вживанні алкоголю. Результати представлених контрольованих досліджень дозволяють стверджувати, що тривале споживання алкоголю зменшує вірогідність досягнення відповіді на ПВТ у пацієнтів з HCV-інфекцією. Важливим фактом є поширеність анти-HCV у алкоголіків з ГЦК – від 35 до 85 % випадків. Ризик розвитку ГЦК у HCV-інфікованих пацієнтів, які зловживають алкогольними напоями, в 8,3 рази вищий, ніж у HCV-негативних алкоголіків. У висновку відзначено – стриманість від вживання спиртних напоїв є обов'язковою рекомендацією для пацієнтів з хронічними вірусними захворюваннями печінки, у тому числі й для тих з них, які отримують противірусну терапію.

Питанням діагностики і лікування гепатиту В (ГВ) у дітей була присвячена доповідь В.С. Березенко (Київ, Україна). Стурбованість лікарів і актуальність цієї проблеми зумовлені тим, що в Україні щорічно реєструється 3,5 тис. нових випадків ГВ у дітей. Інфіковані в ранньому дитинстві мають 25 % ризик передчасної смерті від цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми, 42 % дорослих пацієнтів інфіковані в дитинстві. Ризик хронізації ГВ у дітей залежить від віку, коли відбулося зараження: чим раніше це сталося, тим вищий ризик хронізації. Проте, істинна поширеність HBV-інфікованих дітей невідома у зв'язку з переважно безсимптомним або малосимптомним перебігом недуги в дитячому віці. Особливістю перебігу ХГВ у дітей є спостережуваний дисбаланс процесів синтезу і деструкції сполучної тканини з переважанням колагеноутворення. Разом з тим, щорічно у 2 % дітей визначається спонтанна елімінація всіх вірусних агентів при ХГВ. Показаннями до призначення ІФН-терапії є: вік старше за 2 роки, рівень АЛТ>1,5-2 норм, наявність маркерів реплікації (HBV ДНК, HBeAg, HBsAg, anti-HBcor IgM),

відсутність автоімунних реакцій (anti-LKM), відсутність неврологічних і декомпенсованих захворювань внутрішніх органів. Слід зазначити, що у дітей крім добре відомих побічних ефектів ІФН-терапії, може спостерігатися затримка росту в 40-60 % випадків. У висновку доповідач представила поетапний алгоритм ведення дітей з хронічним гепатитом В.

В основі теми доповіді Є.І. Григоренко (Сімферополь, Україна) «Чому виникає гарячка при хронічних дифузних захворюваннях печінки» лежить диференційна діагностика інфекційних та імунopatологічних механізмів. Імунопатологічна гарячка може спостерігатися при гепатиті будь-якої етіології високого ступеня активності, найчастіше: при гострому алкогольному, автоімунному, медикаментозному. В її основі лежить реакція гіперчутливості, розвиток некрозів печінки, «цитокіновий вибух». Основними відмінностями імунopatологічної гарячки від інфекційної є: постійна гарячка без ознобів, наявність інших ознак гіперчутливості (артрит, гемолітична анемія, генералізована лімфаденопатія та ін.), відсутність локальної інфекції і відповіді на антибактеріальну терапію. У доповіді висвітлені патогенетичні механізми взаємозв'язку печінкової недостатності та інфекційної гарячки. Типовими інфекційними ускладненнями печінкової недостатності є пневмонія і спонтанний бактерійний перитоніт. Як клінічні індикатори інфекційної гарячки відзначені: постійна, послаблююча або гектична гарячка, поява або посилення печінкової недостатності, олігурія і наростання рівня креатиніну, наростання геморагічних проявів. У повідомленні позначені основні принципи призначення антибіотиків для профілактики і лікування інфекційних ускладнень, а також детально розглянуті рекомендовані групи антибактеріальних засобів.

Завжди цікаві «особистий» досвід і власні епідеміологічні дані. Саме ці відомості були детально висвітлені в доповіді Т.А. Сергеевої (Київ, Україна) «Епідеміологічні паралелі між гепатитом С і ВІЛ-інфекцією». В Україні гепатит С, вказано в доповіді, реєструють з 2003 р. Захворюваність не верифікованими хронічними гепатитами за останні 10 років неухильно росте. Разом з тим, 80 % і більше хронічних гепатитів етіологічно пов'язані з вірусами гепатитів В і С. За даними лабораторії ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського, у пацієнтів терапевтичного відділення, які лікуються з приводу «непечінкових» захворювань, антитіла до вірусу гепатиту С виявлені в 2,8 % випадків. Високим залишається відсоток

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

виявлення анти-HCV у відділеннях гемодіалізу та онкогематології, в тому числі і серед медпрацівників. Цікаві також дані про поширеність вірусних гепатитів серед інших декретованих груп, у тому числі серед ВІЛ-інфікованих – біля 40 %. За станом на 01.07.07 р. в Україні зареєстровано 76 722 ВІЛ-інфікованих (164,2 на 100 тис. населення) і 8 119 хворих на СНІД (17,4 на 100 тис. населення). Нині термінальна стадія захворювання печінки, пов'язана з ГВ- і ГС-інфекцією, стала основною причиною смерті ВІЛ-інфікованих хворих у госпітальних умовах (від 45 %). Лікувати чи не лікувати гепатит С у ВІЛ-інфікованих? Відповідь на це питання висвітлена в клінічному протоколі для європейського регіону ВООЗ «6. Гепатит С і ВІЛ-інфекція: тактика ведення пацієнтів з поєднаною інфекцією» (2006), з основними положеннями якого слухачі були детально ознайомлені.

Доповідь Д.Є. Телегіна (Львів, Україна) «Клінічне значення передбачуваності результатів противірусної терапії: теперішній час і майбутнє». У повідомленні були розставлені акценти на правильній інтерпретації швидкої вірусологічної відповіді, ранньої повної і неповної, безпосередньої і стійкої вірусологічних відповідей, а також критерії оцінки пацієнтів як тих, які не відповідають на ПВТ. Результати міжнародних контрольованих досліджень, що визначають майбутнє стратегії ПВТ ХГС, такі:

- пацієнти з низьким вірусним навантаженням і наявністю ранньої вірусологічної відповіді (РВВ) досягають кінцевої точки лікування внаслідок 24-тижневої комбінованої терапії пегільованим інтерфероном α -2b і рибавірином з такою ж частотою, як і пацієнти, які одержують лікування протягом 48 тиж.;

- частота стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) при використанні стандартної і зниженої дози Рег- α 2b-IFN (1,0 мкг/кг/тиж.) демонструє прогностичну цінність швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ) і свідчить, що зниження дози Рег- α 2b-IFN у пацієнтів, які досягли ШВВ, не впливає на частоту досягнення СВВ;

- обґрунтоване продовження тривалості ПВТ до 72 тиж. пацієнтам з неповною ранньою вірусологічною відповіддю;

- у хворих з 2/3 генотипом HCV і наявністю швидкої вірусологічної відповіді частота досягнення ШВВ досягає 95 %;

- хворі на ХГС 2/3 генотипів, які не досягли ШВВ, можуть мати кращі результати ПВТ при 48-

тижневому курсі лікування з використанням високих доз рибавіріну (1000/1200 мг/добу);

- частота досягнення СВВ у пацієнтів, які одержують терапію пегільованим ІФН- α 2a і рибавірином, залежить від швидкості клубочкової фільтрації: рівень гломерулярної фільтрації корелював з частотою ШВВ у хворих з 1/4 генотипом, але не з 2/3 генотипом HCV; анемія частіше спостерігалася у хворих з низьким рівнем гломерулярної фільтрації;

- максимальний позитивний і негативний прогностичний індекс у динаміці ПВТ має комбінація пегінтрон + ребетол;

- 70 % хворих на ХГС-1b при лікуванні Рег- α 2b-IFN + рибавірин досягають швидкої вірусологічної відповіді.

Особлива увага звернена на нові перспективні напрями ПВТ із застосуванням альбінтерферону, інгібіторів протеази і полімерази, аналога рибавіріну – Taribavirin.

У доповіді «Шляхи формування стеатозу: вірус або господар», представленій Т.А. Цап'як (Сімферополь, Україна), розкриті патогенетичні механізми «вірусного» і метаболічного стеатозу. Добре відомий негативний предиктор досягнення СВВ – стеатоз має два різні фактори розвитку. З одного боку, це чинники господаря (наявність ожиріння, клінічних проявів метаболічного синдрому, дія алкоголю та ін.), з другого боку, доведена роль вірусу гепатиту С 3-го генотипу у формуванні стеатозу. Загальна поширеність стеатозу у пацієнтів з HCV-інфекцією складає від 35 до 81 % (при АІГ – 17 %, при гепатиті В – 27 %, при інших хронічних гепатитах – 27 %). У 30-40 % пацієнтів з ХГС немає ніяких чинників ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки. Поширеність стеатозу варіює залежно від генотипу HCV: 70-80 % при 3-му генотипі, 45-50 % при інших генотипах. Знання і визначення різних клінічних форм стеатозу дозволяє модифікувати чинники господаря з метою підвищення ефективності противірусної терапії і визначає комбіновану ПВТ, дозовану за масою тіла, як єдино виправдану стратегію для пацієнтів зі стеатозом, інфікованих 3-м генотипом HCV.

Інтернет сьогодні займає не тільки пріоритетні позиції в інформованості лікарів, але й формує медичні знання серед пацієнтів. На конференції представлений І.А. Анастасієм (Київ, Україна) сайт «Hepcenter». Інформація, розміщена на сайті, дозволить ознайомитися зі всіма проміжними та остаточними даними міжнародних контрольованих

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

досліджень з вивчення ефективності різних стратегій ведення пацієнтів з HCV-інфекцією. Центр даних (*Evidence center*) – це можливість використовувати доказову базу індивідуально для кожного вашого пацієнта.

Розбір складних для діагностики і лікування клінічних випадків став невід’ємною частиною спілкування й обміну досвідом на наших конференціях. Цього року розбір клінічного випадку «Оверлап-синдром: завжди важко діагностувати і лікувати» вели професори Н.Б. Губергриц і І.Л. Кляритська. Була представлена історія хвороби пацієнта з рідкісними захворюваннями: автоімун-

не і медикаментозне ураження печінки в поєднанні з антифосфоліпідним синдромом. В ході захоплюючої дискусії обговорювались багато «темних плям» гепатології.

Кримська асоціація гастроентерологів планує проводити такі конференції і надалі, збираючи колег з різних країн, які говорять однією мовою гепатології. Ми будемо раді знайомству з новими членами нашої наукової співдружності. Бажаємо всім лікарям, які твердо стоять на принципах доказовості медицини, вірності своїм принципам і успіху на цьому тернистому шляху. До нових зустрічей!