

4'2008

- Холера в Україні
- Нозокоміальні інфекції
- Арбовірусні інфекції
- Інфекційний мононуклеоз
- Гепатит В
- Токсоплазмоз
- Мікоплазмо-герпесвірусні інфекції

4'2008

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,
Ю.І. Фещенко,
О.О. Ярош.*

*І.В. Богадєльніков (Сімферополь),
Л.С. Бондарєв (Донецьк),
Н.О. Виноград (Львів),
Ю.Л. Волянський (Харків),
В. Гальота (Бидґош, 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.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),
М.С. Сурєменко (Дніпропетровськ),
М.Б. Тітов (Львів),
В.М. Фролов (Луганськ),
Л.А. Ходал (Харків),
В.П. Широбоков (Київ).*

Науково-практичний медичний журнал

Виходить з 1995 року
щоквартально

Свідцтво 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 Ярослав 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 № 5 від 25.11.2008 р.).

Підписано до друку 5.12.2008 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

Алексеевко В.В. (Київ)

Проблема холери в Україні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Савов Е., Михайлова Г., Борисова М., Бойкова К., Стоєва Т., Кйосева О., Трифонова А. (Софія, Варна, Болгарія)

Епідеміологічні особливості та резистентність *Acinetobacter baumannii* до антимікробних препаратів у багатопрофільному госпіталі

Кожокару А.А., Хижняк М.І., Ващека Л.Н. (Київ)
Імунологічний моніторинг стану протиправцевого імунітету населення України

Могілевська З.І., Могілевський Л.Я., Юрченко О.О., Закусило В.М., Русєв І.Т. (Одеса)

Епідеміологічне значення кровосисних комарів у розповсюдженні збудників арбовірусних інфекцій на урбанізованих територіях півдня України

Коляда Т.І., Козько В.М., Меркулова Н.Ф., Андреева І.Д., Коляда О.М., Бруснік С.В., Щербак О.М. (Харків)
Диференційована імунокорекція при інфекційному мононуклеозі

Покровська Т.В. (Львів)

Динаміка цитокінового профілю у підлітків, хворих на гостру і хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію

Мавлянов І.Р., Шукуров Б.В. (Ташкент, Узбекистан)
Індукція апоптозу лімфоцитів при гострому гепатиті В у дітей – чи є маркером цитолізу гепатоцитів?

Дзюблик І.В., Обертинська О.В., Костенко І.Г., Тіхненко Н.М., Миколенко Н.І., Хатинська Ж.В., Бойко А.А. (Київ, Одеса, Суми, Харків)

Поширення ротавірусів у водних об'єктах довкілля України

Шкільна М.І. (Тернопіль)

Лабораторна діагностика лямбліозу

Мошчич О.П. (Київ)

Клінічна ефективність фітопрепаратів у комплексному лікуванні дітей з гострими кишковими інфекціями

CONTENTS

EDITORIAL

Alexeyenko V.V. (Kyiv)

5 Problem of Cholera in Ukraine

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Savov E., Mihaylova G., Borisova M., Bojkova K., Stoeva T., Kioseva O., Trifonova A. (Sofia Varna, Bulgaria)

13 Epidemiology and Resistance of *Acinetobacter Baumannii* to Antimicrobial Drugs in Multiprofile Hospital

Kozhokaru A.A., Hyzhnyak M.I., Vashcheka L.N. (Kyiv)
17 Immunological Monitoring of Antitetanus Immunity State Among Ukrainian Population

Mohilevska Z.I., Mohilevsky L.Ya., Yurchenko O.O., Zakusylo V.M., Rusyev I.T. (Odesa)

22 Epidemiologic Importance of Sanguivorous Mosquitoes for Arboviral Infections Spreading on Urban Territories of the South Ukraine

Kolyada T.I., Kozko V.M., Merkulova N.F., Andreyeva I.D., Kolyada O.M., Brusnik S.V., Shcherbak O.M. (Kharkiv)
26 Differential Immune Correction of Infectious Mononucleosis

Pokrovskaya T.V. (Lviv)

30 Dynamics of Cytokine Profile in Teenagers with Acute and Chronic Epstein-Barr Viral-Infection

Mavlyanov I.R., Shukurov B.V. (Tashkent, Uzbekistan)
36 Induction of Lymphocyte Apoptosis at Acute Viral Hepatitis B in Children – is it a Marker of Hepatocyte Cytolysis?

Dziublyk I.V., Obertynska O.V., Kostenko I.H., Tikhtenko N.M., Mykolenko N.I., Khatynska Zh.V., Boyko A.A. (Kyiv, Odesa, Sumy, Kharkiv)

38 Distribution of Rotaviruses in Aqueous Objects of Ukrainian Surrounding

Shkilna M.I. (Ternopil)

43 Laboratory Diagnosis of Lambliosis

Moshchych O.P. (Kyiv)

47 Clinical Efficacy of Phytoremedies in Complex Treatment of Children with Acute Intestinal Infections

ЗМІСТ

Савула М.М., Єрмак І.З., Лопушанська Н.М.
(Тернопіль)

Диференційна діагностика інфільтративно-го туберкульозу та інфільтратів іншої етіології з використанням комп'ютерної томографії

50

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Рандюк Ю.О., Москалюк В.Д., Сокол А.М., Трефаненко А.Г. (Чернівці)

Токсоплазмоз: ризик ураження плоду та методи діагностики у вагітних

55

Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь)

Особливості етіотропної терапії інфекційних хвороб

63

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Панченко Л.О., Кириченко І.І., Кандзюба С.І. (Харків)

Проблемні питання персистуючих змішаних мікоплазмо-герпесвірусних інфекцій у людини

66

Гнатів В.В., Андрейчин М.А., Ляхович Р.М., Сорока Ю.В. (Тернопіль)

Способи корекції регіонарної гіпоксії при патології шлунка і печінки

69

Подорожна А.С. (Харків)

Характеристика епідемічного процесу дифтерії у Харківській області та Харкові за 1999-2008 роки

73

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Колодій М.А. (Харків)

Особливості перебігу тифо-паратифозної інфекції з триденною малярією

77

Ященко Ю.Б., Ященко Л.В., Білейчук Р.Ю. (Чернівці)

Перебіг та лікування гострого правця у дитини

80

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Трахтенберг І.М., Дмитруха Н.М., Моложава О.С., Миронюк Ю.М. (Київ)

Порушення імунного статусу організму людини за дії хімічних чинників та методи їх визначення

82

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Лариса Анатоліївна Ходак – талановитий лікар, науковець і педагог

90

Визначний лікар-інфекціоніст і вчений. До 80-річчя Михайла Борисовича Тітова

91

CONTENTS

Savula M.M., Yermak I.Z., Lopushanska N.M.
(Ternopil)

Differential Diagnostics Of Infiltrative Tuberculosis and Infiltrates of Another Etiology with Computer Tomography Application

REVIEWS AND LECTURES

Randiuk Yu.O., Moskaliuk V.D., Sokol A.M., Trefanenko A.H. (Chernivtsi)

Toxoplasmosis: Risk of Fetal Affection and Methods of Diagnostics in Pregnant Women

55

Rebenok Zh.O. (Minsk, Belarus)

Features of Etiotropic Therapy of Infectious Diseases

63

DISCUSSION AND RELEABLE

Panchenko L.O., Kyrychenko I.I., Kandziuba S.I. (Kharkiv)

Problematic Questions of Persisting Mixed Mycoplasma-Herpesvirus Infections in Human

66

Hnativ V.V., Andreychyn M.A., Lyakhovych R.M., Soroka Yu.V. (Ternopil)

Methods of Correction of Regional Hypoxia at Gastric and Hepatic Pathology

69

Podorozhna A.S. (Kharkiv)

Characteristics of Epidemic Process of Diphtheria in Kharkiv City and Region During 1999-2008

73

BRIEF REPORTS

Kolodiy M.A. (Kharkiv)

Features of Course of Typhoid-Paratyphoid Infection with Three-Day Malaria

77

Yashchenko Yu.B., Yashchenko L.V., Bileychuk R.Yu. (Chernivtsi)

Clinical Manifestations and Treatment of Acute Tetanus in a Child

80

METHICAL RECOMMENDATIONS

Trakhtenberg I.M., Dmytrukha N.M., Molozhava O.S., Myronyuk Yu.M. (Kyiv)

Violations of Immune Status of Human Organism at the Action of Chemical Factors and Methods of their Determination

82

JUBILEES AND EVENTS

Larysa Anatoliyivna Khodak – talented doctor, research worker and teacher

90

Prominent infectionist and scientist. To 80-Anniversary Mykhailo Borysovych Titov

91

© Алексеенко В.В., 2008
УДК 616.579.843+98

В.В. Алексеенко

ПРОБЛЕМАХОЛЕРИВУКРАЇНИ

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



Наведені матеріали про особливості спалахів холери, які були зареєстровані в Україні протягом майже 40 років, проаналізовані шляхи та фактори передачі збудника інфекції в різних епідемічних ситуаціях. Обґрунтована необхідність удосконалення профілактичних і протиепідемічних заходів.

Ключові слова: холера, захворюваність, фактори передачі, розповсюдження, спалахи.

До 1970 р. слово «холера», як і «чума», викликало жах не тільки у пересічних громадян України, а й у усіх медичних працівників, бо після випадків холери, що були востаннє зареєстровані в Україні в 1923 р., в пам'яті народу залишилися тільки спогади про страшні «холерні» часи в період попередніх шести пандемій (1830-1923 рр.). Сьогодні в інтернеті можна побачити, наприклад, таке: «Макеевке угрожает холера», бо з водою виділені *Vibrio cholerae*, але це ні в кого не викликає жодного серйозного занепокоєння, тому що ми вже звикли до холери, а ізолювані штами не мають ознак вірулентності і виділяють такі вібріони щорічно в різних регіонах України. Звичайно, з холерою ми навчилися боротись досить успішно, хоча легковажне ставлення до неї може коштувати дуже дорого.

Всього за період сьомої пандемії (1970-2008 рр.) в Україні було зареєстровано як хворих на холеру, так і вібріононосіїв 4 057 осіб, із

них хворих на холеру 1 982 людини, причому в період спалахів виникло 94,6 % випадків холери.

Для зручності диференційованого вивчення епідеміології спалахів холери і розрізнених захворювань ми, базуючись на наших спостереженнях, умовно прийняли такі поняття: «епідемія холери» – більше 100 випадків; «спалах холери» – 6-99 пов'язаних між собою випадків (хворі і вібріононосії); «групові захворювання» – 3-5 випадків; «спорадичні» – 1-2 хворих і вібріононосіїв.

З урахуванням зазначеної градації нами безпосередньо досліджено 7 епідемій, 45 спалахів холери і 11 групових випадків, що виникли в Україні, із загальним числом хворих і вібріононосіїв 3 825. На спорадичні захворювання із загального їх числа припало 86 хворих і 136 вібріононосіїв. Всього спалахами було охоплено 1 876 (94,6 %) хворих і 1 925 (93,2 %) вібріононосіїв.

Наш майже сорокарічний досвід ліквідації холери дає підставу вважати Україну достатньо показовим полігоном (моделлю) в цьому питанні. У подальшому він може бути використаний не тільки в Україні, а й у багатьох країнах світу, що мають схожі кліматичні умови, при яких за зимовий період збудник холери втрачає свої патогенні властивості.

Мабуть, такої різноманітності наукових поглядів, як на холеру, не було на жодну хворобу в світі. Ще Петтенкофер у середині XIX сторіччя розробив теорію про необхідність дозрівання збудника в ґрунті [1], без чого, на його думку, захворіти на холеру неможливо. Але Сноу 1855 р. у Великобританії довів, що ніякого дозрівання вібріонів у ґрунті не потрібно [2], а треба будувати водогін і каналізацію, що було зроблено, і спалахів холери в Англії більше не відбувалось, тоді як у Німеччині, де панувала теорія Петтенкофера, вони продовжувались ще 50 років. Наприкінці XIX сторіччя П.Г. Розанов [3] наполегливо відстоював ідею про те, що «холера – хвороба міазматична», а потім доводив постулат про «роль вітрів у поширенні холери».

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

На початку XX сторіччя А.Л. Чижевський [4], використовуючи величезний статистичний матеріал, обґрунтував теорію про вплив сонячних спалахів на епідеміологію холери і стверджував, що захворюваність зростає в періоди передмаксимуму сонячної радіації. Імовірно, для того часу, коли соціальні чинники не мали вирішального значення в поширенні холери, докази А.Л. Чижевського були справедливими. Проте в сучасних умовах, коли засоби пересування людей різко змінились, сьома пандемія холери розвивається за власними законами. Вже в період цієї пандемії поширення одержала гіпотеза про холеру як природно-осередкову інфекцію [5].

Наш досвід роботи в осередках холери дозволяє зробити висновок про те, що «заносна» теорія холери, висловлена Л.В. Громашевським [6], залишається більш актуальною дотепер. Щодо шляхів поширення сьомої пандемії холери, про що сповіщають багато дослідників, то холера ельтор «пішла» уторованою дорогою – з південно-східного регіону Азії і не відрізнялась від класичної за територіальним поширенням.

Торкаючись питання щодо можливості або неможливості укорінення холери, зокрема в Росії, Л.В. Громашевський [6] писав у 1929 р., що формула: «холера протягом 1904-1925 рр. була ендемічна в Росії» цілком тотожна формулі «протягом ряду років минулого сторіччя холера була ендемічна в усьому світі або таких-то частинах світу». Розбіжність між обома формулами соціально-політична, а не суто епідеміологічна. «Епідеміологічно ж поняття ендемічності тут не може бути застосоване, тому що маємо власне не ендемію, тобто стійку локалізацію інфекції всередині населення обмеженої території, а блукання цієї інфекції з місця на місце в межах великої за своєю площею країни». З огляду на той факт, що в Росії відбувалося поступальне розповсюдження інфекції без затримки на багато років в одному населеному пункті, можна вважати, що холера як хвороба не може бути ендемічною не тільки в Росії, але й в Україні.

Новітня історія холери починається з 1817 р. після заносу її на територію Європи, і, як пише Л.В. Громашевський, «поява холери в Європі деякими авторами оцінювалась у вітчизняній і у закордонній літературі як поява на цей час вперше цієї хвороби взагалі». Таку думку Л.В. Громашевський [7] вважає глибоко помилковою, стверджуючи, що холера існувала з незапам'ятних часів. Цей висновок підтверджується і тим, що в праці «Про медицину», вперше перекладений в 1959 р. з ла-

тини на російську, римський вчений Авл Корнелій Цельс [8] (кінець I століття до н.е. – початок I століття н.е.) докладно описав клініку і перебіг холери. Проте будь-яких кількісних даних про поширення її у світі ані він, ані інші дослідники старожитності не наводять. Історичні матеріали свідчать, що за шість попередніх пандемій тільки в Росії, за далеко не повними даними, налічувалось біля 7 млн захворювань на холеру і 2,9 млн смертей. У той же період в Україні захворіло понад 1,7 млн людей і померло 633 тис.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в період сьомої пандемії холери (1960-2007 рр.) на Земній кулі було зареєстровано 5 901 670 захворювань. Пік холери припадав на 1991 р. (594 694 хворих), коли вона набула широкого розповсюдження, особливо на американському континенті. Всього за роки сьомої пандемії захворювання були діагновані більш ніж у 150 країнах світу.

Досі не одержано однозначного пояснення про ступінь небезпеки для людини холерних вібріонів, що зберігаються в об'єктах довкілля. Нерідко у водоймищах виявляються холерні вібріони, хоча в прибережних населених пунктах немає хворих на холеру і не проводиться скидання стічних вод у відкриті водоймища. У цьому зв'язку виникла гіпотеза про природні осередки холери, збудники якої багато років зберігаються в навколишньому середовищі й при певних кліматичних або інших умовах можуть викликати захворювання одночасно в різних країнах і населених пунктах без заносу ззовні. На думку А.К. Акієва [5], вібріони ельтор спричиняють захворювання внаслідок поєднаної дії ряду природних і кліматичних чинників (зокрема солей) на ферментний фон у тонкій кишці людини і на вібріонів, що вільно живуть у воді відкритих водоймищ.

Висновок про те, що холера ельтор не укладається у закономірності заносної інфекції, обґрунтовується майже одночасним виникненням спалахів у багатьох країнах світу, появою первинних захворювань нерідко в глибині країни, головним чином в приморських і приозерних районах. Тому, на думку А.К. Акієва [5], невиявленими і непростеженими залишаються обставини заносу холери в багато країн.

Розглядаючи питання про заносний характер холери ельтор з теоретичної точки зору, слід зазначити, що одночасне виникнення спалахів у багатьох країнах світу не суперечить такому характеру захворювань, а той факт, що завози відбу-

валися у липні-вересні, тобто в період, найбільш сприятливий для розмноження збудників у воді, саме підтверджує, а не спростовує «заносну» теорію холери ельтор.

Такий характер епідемії холери, зокрема в Африці, підтверджується дослідженнями L. Lapeyssonie [9], H. Felix [10], що проводились у період ліквідації цих спалахів. Відповідно до отриманих ними даних, поширення епідемії на континенті було поступальним, а не одночасним. Після заносу холери в Гвінею в червні-липні 1970 р. епідемія водним шляхом (каботажний флот і річкові судна) була занесена в Сьєрра-Ліоне, Ліберію – у вересні, Берег Слонової Кістки – у жовтні, Гану, Того – у листопаді, Дагомею – у грудні і в Камерун – у лютому 1971 р. У наступні роки в епідемічний процес було втягнуто нові країни Африки – Малаві, Мозамбік, Танзанія тощо.

Ці дані вказують на недостатню обґрунтованість висловлення про одночасне виникнення холери в різних країнах не в результаті заносу, а внаслідок дії природних і кліматичних чинників. Крім того, не можна розглядати підвищення захворюваності на холеру в 1970 р. відокремлено від усієї історії розвитку сьомої пандемії. Послідовне включення в епідемічний процес все більшої кількості країн і після 1991 р. не відрізняє принципово холеру ельтор від класичної.

Труднощі виявлення причин появи холери пов'язані з тим, що її занос здійснюється, як правило, прихованими джерелами збудника – вібриононосцями або хворими з легкими формами клінічних проявів, при яких до моменту розвитку спалаху, тобто через декілька днів після заносу інфекції, вони вже не виділяють вібриони.

Після заносу холери на територію України в 1970 р. протягом 39 років хворі, вібриононосці або випадки виділення збудника з об'єктів довкілля реєструються щорічно.

Перший випадок захворювання на холеру був зареєстрований в Одесі 3 серпня 1970 р. Захворілий працював сторожем у радгоспі, де для поливу овочів використовували стічні води, що надходили з Одеси. Захворювання почалося гостро в ніч на 3 серпня, а вже в 21.00 того ж дня, при явищах тяжкого алгиду, хворий помер. Факторами передачі збудника в цьому випадку могли бути овочі, забруднені стічними водами.

Вочевидь, це був не перший випадок захворювання на холеру в Одесі. Перші хворі, у яких не спостерігалось тяжких клінічних проявів, не були своєчасно виявлені, що призвело до потрап-

ляння збудників холери в стічні води, а далі – у морську воду. Це підтверджується виявленням холери у 3 хворих, що 2-3 серпня були ушпиталені з діагнозом гастроентериту.

В Україні випадки холери почали реєструватися в період масового поширення цієї інфекції в країнах Південно-Східної Азії, Африки та Середземномор'я, з якими були розвинуті торгівельні зв'язки, передусім через порти Одеса, Іллічівськ, Керч.

Основними джерелами збудника у зазначених містах можна вважати членів екіпажів і пасажирів наших та іноземних суден, що прибували з неблагонадійних щодо холери країн. Це підтверджують дані про захворюваність на холеру серед робітників морського флоту і порту, де було виявлено 27 хворих і 21 вібриононосія. Наявність хворих з дисфункціями кишечника нез'ясованої етіології (обстеження на холеру не проводилось) серед членів екіпажів і пасажирів суден, які прибули в липні-серпні з неблагонадійних з холери країн, також свідчить про можливість заносу холери в Одесу задовго до виявлення перших хворих.

Найбільш достовірно виглядала версія про занос холери з Батумі, де спалах цієї інфекції було зареєстровано в середині липня, і звідки у цей період прибуло теплоходами тільки в Керч 230 людей. Крім того, в Одесі, Керчі і Батумі було виділено холерний вібрион однакового фаготипу.

У цей період в Україні ще в двох містах спостерігались спалахи холери – в Херсоні та Умані, відповідно з 16 та 14 випадками. У 14 населених пунктах реєструвались поодинокі випадки тільки серед осіб, які виїхали з Одеси або Керчі. З 4 по 10 серпня було зареєстровано 37 випадків виносу холери з цих міст.

Основну масу хворих (35 осіб) і вібриононосців (26 осіб) було виявлено серед тих, хто виїхав з Одеси до накладення на місто карантину. З Керчі зареєстровано два виноси холери у Феодосію. Крім того, 2 вібриононосці виїхали з Керчі в Харків. З інших населених пунктів виносів холери або випадків вібриононосцтва встановлено не було. Слід зазначити, що спалах холери в Україні в 1970 р. виник в умовах незвично раннього підйому захворюваності на всі гострі кишкові інфекції.

Аналізуючи дані щодо термінів появи перших випадків і кількості захворілих на холеру за днями, можна констатувати, що в Одесі і Керчі у 1970 р. спалахи почалися практично одночасно.

Наступні 3 роки (1971-1973) можна, на нашу думку, вважати продовженням епідемічного процесу, що почався в 1970 р. Винятком є спалах

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

холери в 1972 р. в Херсоні, зумовлений *V. cholerae eltor* сероваріанту Інаба, що був занесений з Астрахані, звідкіля в червні-липні прибуло 42 особи, і де холера, викликана цим збудником, набула значного поширення. Однаковими в Херсоні і Астрахані були й біологічні властивості збудника. Причому в період попереднього спалаху в 1970 р. ні від людей, ні з об'єктів довкілля збудників цього сероваріанту в Херсоні виділено не було.

Початком нової хвилі холери є 1974 р., коли з'явилися спалахи в Жданові (Маріуполі), Бердянську та Керчі. Перші випадки захворювання були зареєстровані в Макіївці Донецької області 17 червня, потім у селищі Фащівка Луганської області (23 червня), а протягом 1, 2 і 3 липня було виявлено 11 хворих у Макіївці, Жданові, Сніжному, Харцизьку Донецької області, Бердянську Запорізької області і Керчі АР Крим. Майже одночасна поява холери в шести містах України свідчить про масовий винос інфекції з первинного осередку. Важко припустити, що таким осередком був якийсь населений пункт України, тому що до 1 липня ні в Макіївці, ні в селищі Фащівка, де захворювання були зареєстровані вперше, інфекція не мала поширення. Найбільш ймовірним варто визнати винос холери з Ростовської області, де на 20 червня 1974 р. було 44 хворих і 47 вібриононосіїв.

Передусім розповсюдження інфекції могло відбуватись за допомогою автомобільного транспорту. Міста Сніжне, Харцизьк, Макіївка є найближчими до Ростовської області значними населеними пунктами, що розташовані на трасі Ростов-Донецьк. На ринках цих міст овочами щоденно торгує велика кількість жителів Таганрогу й інших населених пунктів Ростовської області, звідки могло відбутися розповсюдження інфекції.

Не можна виключити морський транспорт як засіб, що призводить до поширення холери. Міста Жданів, Бердянськ і Керч розташовані на поживлених морських шляхах, які зв'язують Дон з Чорним морем. А швидкісні катери типу «Комета» протягом декількох годин перетинають Азовське море із заходами в усі його порти. Осередки холери, що виникли в 1974 р., відрізнялись від заносних осередків 1970 р. тим, що вони виникли на фоні низького рівня захворюваності на гастроентероколіти нез'ясованої етіології й були зумовлені вібрионами сероваріанту Інаба.

В 1974 р. у Жданові, Бердянську і Керчі було зареєстровано 61 хворого і 114 вібриононосіїв. В Одесі та Керчі (1970 р.) кількість виявлених джерел збудника була значно більшою: в Одесі – 126

хворих, 29 вібриононосіїв і 108 штамів збудників холери, що були виділені від людей при групових обстеженнях, у Керчі було зареєстровано 159 хворих і 64 вібриононосія. Для порівняння спалахів 1970 та 1974 рр. було проведено вивчення інтенсивності прихованого епідемічного процесу в Одесі (1970 р.) і в Бердянську (1974 р.).

З цією метою проаналізована інтенсивність висіву вібрионів при обстеженні людей в першу декаду з початку спалаху (в той період, коли ще діяв масовий чинник передачі збудника). Встановлено, що в Одесі серед усіх обстежених він склав 1,1 % (84 на 7 690 осіб), а в Бердянську – 1,8 % (36 із 2 028 обстежених). Серед контактних в осередках частка позитивних результатів у Бердянську виявилась у 2,8 разу вище, ніж в Одесі. Вища інтенсивність епідемічного процесу в Бердянську підтверджується і матеріалами дослідження стічних вод, де вібриони біовару ельтор знаходили в 3,4 % проб, тоді як в Одесі частка позитивних результатів склала 1,2 % до числа досліджуваних проб.

Перші виявлені випадки захворювання у Бердянську датовані 1 і 2 липня 1974 р. З точки зору строків розповсюдження інфекції цікавим є осередок, що виник в Новомиkolaївці Токмакського району Запорізької області в результаті заносу інфекції з Бердянська. Це село розташоване недалеко від Бердянська. Жителі села виїжджали на організований відпочинок в район Бердянська 6 липня, коли холера в місті вже розповсюдилась. Перший випадок захворювання в селі серед місцевих жителів, які не виїжджали в місто, виник 13 липня, а ті, хто виїжджав – захворіли 8-9 липня. Тобто, можна припустити, що для появи маніфестних форм місцевої холери було потрібно 7-14 днів з моменту заносу збудника.

Можна констатувати, що при холері, зумовленій вібрионами серотипу Огава (1970 р), й при холері Інаба (1974 р.) для розвитку спалаху необхідний проміжок часу, рівний 10-15 добам від моменту заносу збудника. Безумовно, такі строки не можуть вважатися відправними для тих випадків, які виникли в результаті безпосереднього побутового спілкування з хворими або вібриононосіями, прибулими з осередків холери. Тут достатньо й одного інкубаційного періоду.

Спалахи холери спостерігались в Україні і в 1991 р., коли захворіло 106 осіб та було виявлено 179 вібриононосіїв, але найбільш загрозливою за всі роки сьомої пандемії склалась ситуація з холери в 1994-1995 рр., коли за 2 роки захворіло

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

1 370 осіб. На цих двох епідеміях і слід зупинитись детальніше.

В 1994 р. значні епідемічні ускладнення спостерігались у багатьох країнах Європи (Албанія, Італія, Молдова тощо), але головною причиною холери в Україні було, мабуть, завезення її з Дагестану, де в липні-серпні 1994 р. відмічалась епідемія холери, в період якої зареєстровано понад 2 500 випадків захворювання та вібриононосійства. Слід зазначити, що штами вібрионів, які циркулювали в Дагестані, за своїми біологічними ознаками були ідентичні тим, які виділяли в Україні.

Динаміка появи перших випадків холери (за датами захворювання) в регіонах була такою:

Автономна республіка Крим (Сімферополь) – 03.09.94;

Миколаївська область (Миколаїв) – 08.09.94;

Запорізька область (Каменко-Дніпровський район) – 10.09.94;

Херсонська область (Херсон) – 11.09.94;

Львівська область (Золочівський район) – 14.09.94;

Чернівецька область (Глибоський район) – 14.09.94;

Житомирська область (Житомир) – 16.09.94;

Кіровоградська область (Новоукраїнський район) – 16.09.94;

Дніпропетровська область (Софіївський район) – 17.09.94;

Одеська область (Одеса) – 18.09.94;

Черкаська область (Корсунь-Шевченківський район) – 18.09.94;

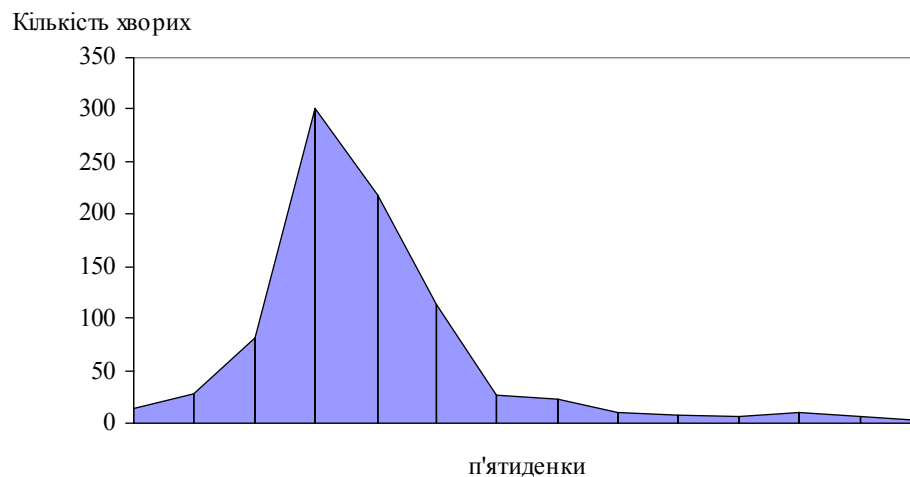
Луганська область (Луганськ) – 23.09.94;

Севастополь – 23.09.94;

Донецька область (Маріуполь) – 03.10.94 р.

Виходячи з того, що в Миколаєві та Сімферополі перші випадки холери виникли протягом одного інкубаційного періоду (з терміном п'ять діб), слід вважати, що в ці міста холера була занесена майже одночасно. Розвиток спалаху в Сімферополі відбувався на початку за рахунок питної води і з підключенням води річки Салгир, забрудненої збудниками холери, а також інтенсивним розповсюдженням інфекції за рахунок побутового фактору передачі збудника. У Миколаєві до широкого розповсюдження холери призвело вживання тільки, виловленої в місцях скидання стічних вод у Південний Буг.

Враховуючи той факт, що завезенню холери запобігти неможливо, про що свідчить поява її в таких економічно розвинутих країнах, як Японія, США, Німеччина та ін., основний засіб боротьби з нею – це своєчасне виявлення перших випадків захворювання (завезених чи місцевих) й запобігання їм за рахунок ефективного проведення первинних протиепідемічних заходів в осередках, що виникли, та подальше недопущення реалізації масового фактору передачі збудника – вода, харчові продукти. В цілому по Україні епідемія холери в 1994 р. виглядає таким чином (мал. 1).



Мал. 1. Епідемія холери в Україні в 1994 р.

Сюди входять дві епідемії (АР Крим та Миколаївська область), чотири спалахи холери – Дніпропетровська, Донецька, Запорізька та Хер-

сонська області та групові захворювання і поодинокі випадки в 8 інших областях.

Дані про кількість захворілих на холеру в 1994 р. наведено в таблиці 1.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Таблиця 1

Кількість захворілих на холеру в Україні в 1994-1995 рр.

Територія	Кількість уражених населених пунктів		1994 р.		1995 р.	
	1994 р.	1995р.	хворі	носії	хворі	носії
АР Крим	27	-	182	29	-	-
Область:						
Дніпропетровська	6	-	36	11	-	-
Донецька	6	1	21	45	-	2
Житомирська	1	1	1	-	1	-
Запорізька	5	-	9	28	-	-
Івано-Франківська	-	1	-	-	1	-
Кіровоградська	4	1	2	7	3	-
Луганська	1	-	2	1	-	-
Львівська	2	-	3	1	-	-
Миколаївська	51	56	512	410	467	319
Одеська	2	15	5	9	41	50
Рівненська	1	-	-	1	-	-
Херсонська	11	10	68	49	10	21
Черкаська	1	-	2	2	-	-
Чернівецька	1	3	1	-	2	7
м. Севастополь	1	1	1	7	-	-
Всього	120	88	845	600	525	399

Слід зазначити, що найбільш реальну картину епідемічного процесу відображають дані захворюваності на холеру, а не кількість вібриононосіїв, яка залежить від об'єму проведених лабораторних досліджень. Тому ми й спиралися на характер епідпроцесу серед людей, які захворіли.

Епідемічні ускладнення, пов'язані з холерою, хоча і відбувались в межах одного інкубаційного періоду, в кожному регіоні мали свої конкретні особливості.

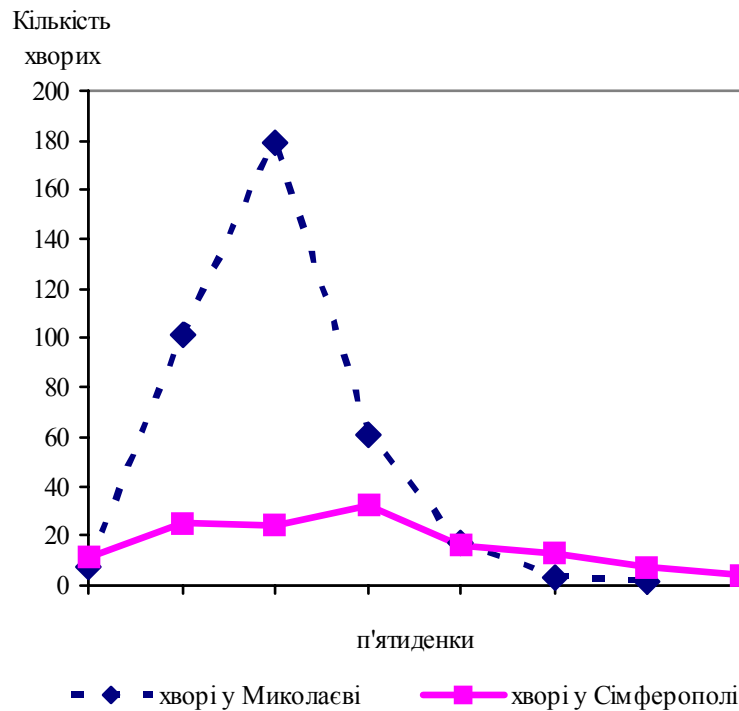
Так, епідемія холери в Сімферополі розповсюджувалась досить рівномірно – в середньому 25-30 хворих на п'ятиденку і все це протягом майже шести таких періодів. Це пояснюється дією багатьох факторів передачі збудника, таких як питна вода, зараження в побуті, безпосередній контакт з річковою водою та стічними водами, харчові продукти та ін. Тоді як, наприклад, в Миколаєві чітко простежується єдиний фактор масової передачі збудника – тюлька, виловлена в річці Південний Буг, а всі інші чинники були другорядними. Тому й основна маса захворювань відбулась протягом двох п'ятиденок, а після заборони вилову риби епідемія стрімко пішла на зниження (мал. 2).

Зовсім інший вигляд має динаміка розповсюдження холери в Миколаївській області в 1995 р. Причому на цю область припадало 90 % всіх за-

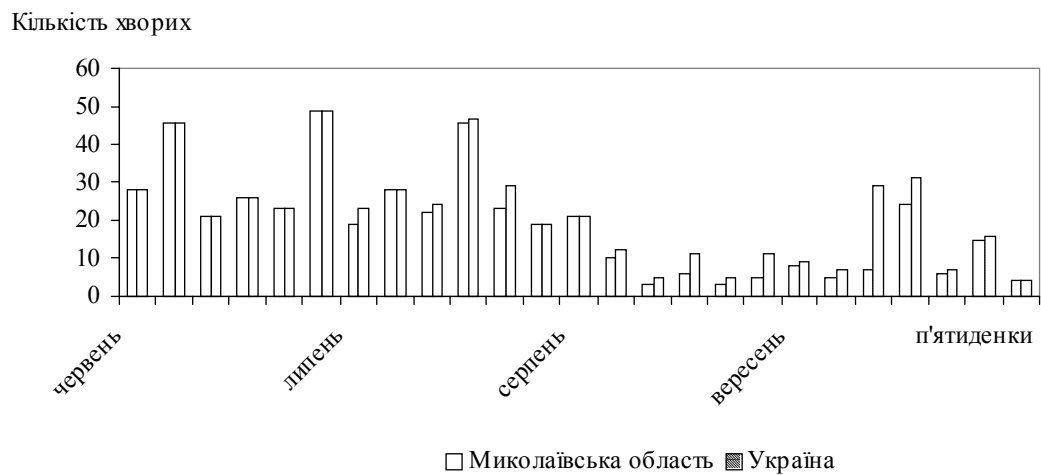
хворювань в Україні. Особливістю цієї епідемії є те, що вона тривала майже 5 місяців (мал. 3).

На нашу думку, це пояснюється двома основними чинниками. По-перше, розповсюдженням холери, крім Миколаєва, на 11 районів області та поява там багатьох локальних спалахів. По-друге, зміною ідеології щодо ліквідації холери. Зазвичай існує єдиний протиепідемічний штаб, що керує всіма своїми підрозділами і куди стікаються оперативні дані, де своєчасно виправляються всі недоліки, які виникають в процесі епідрозслідування окремих осередків холери – передусім ізоляція і санація джерел збудника.

В 1995 р. було прийнято інший модус – існуючий штаб збирав, головним чином, статистичні відомості про розвиток епідемії, а вся конкретна робота – виїзди в осередки, проведення епідрозслідування, дезінфекційні заходи та ін. – проводилась в районах Миколаєва і в кожному з районів області окремо районними фахівцями, які не завжди були професіоналами відносно холери. Природно, що проконтролювати оперативність виїзду в осередки та якість проведених заходів протиепідемічний штаб не міг і тому з холерою боролись на місцях «за сумісництвом». Це і призвело до того, що холера із Миколаєва поширювалась на багато районів області і тривала майже 5 місяців.



Мал. 2. Динаміка спалаху холери в Миколаєві та Сімферополі в 1994 р.



Мал. 3. Динаміка епідемії холери в 1995 р.

Мабуть, перевірений десятиліттями шлях ліквідації холери, коли існує єдиний штаб, відповідальний за всю роботу і складений із професіоналів, найбільш досконалий і не потребує новацій.

Всіх фахівців, які працювали в осередках холери в Україні, перелічити неможливо, але тих, хто керував протиепідемічними штабами, слід з вдячністю згадати: це – Олександр Варламович Павлов, Марк Никифорович Мельник, Юрій Омеляно-

вич Бірковський, Лев Якович Могілевський, Григорій Мойсеевич Мединський, Олександр Борисович Хайтович, Ангеліна Вікторівна Мойсеева, Майя Прохорівна Статкун, Людмила Іванівна Надтокіна, Віктор Федорович Марієвський, Анатолій Михайлович Касьяненко, Віктор Іванович Матяш, Антоніна Олексіївна Руденко, Леонід Петрович Нестеренко, Людмила Вікторівна Третьякова, Анатолій Мінович Зарицький, Євген Васильо-

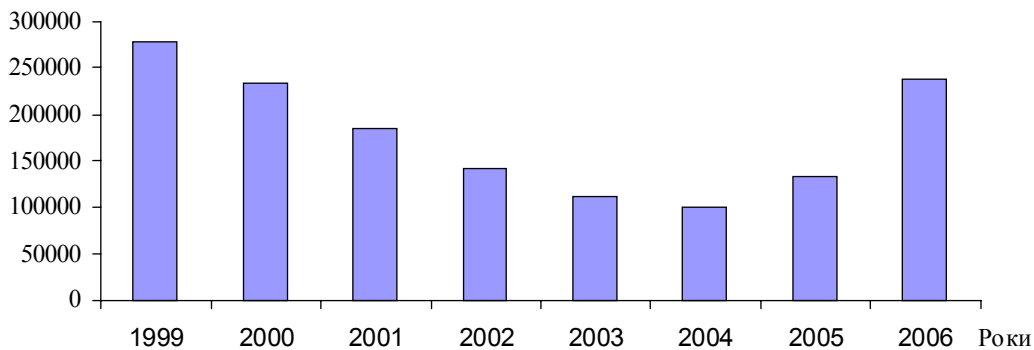
ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

вич Доброштан та багато-багато інших фахівців на місцях.

Слід зазначити, що актуальність проблеми холери зберігається і в наш час у зв'язку з тим, що в

останні роки у світі захворюваність практично стабілізувалась, а в 2005-2006 рр. навіть підвищилася майже у 2 рази порівняно з попередніми роками (мал. 4).

Кількість випадків



Мал. 4. Кількість зареєстрованих випадків холери у світі.

Незважаючи на те, що нам за 39 років спостережень не вдалося підтвердити можливість реверсії атоксигенних штамів у токсигенні варіанти, сучасні молекулярно-генетичні дослідження [11] вказують, що штамми, які зберігаються у воді та мають гени з касети патогенності холерних вібріонів *hly+*, *tcrA+* тощо, спричиняють епідемічні ускладнення. Тобто за певних умов не виключена можливість появи таких поєднань генів, які призведуть до виникнення нових штамів вібріонів, здатних викликати епідемічний процес.

Тому сучасна епідеміологія холери базується також на молекулярно-генетичних методах дослідження щодо раннього виявлення завезених випадків холери. А проведення моніторингу циркуляції та зміни генів вібріонів в об'єктах довкілля є одним з основних напрямів наукових досліджень в розробці протихолерних заходів.

Література

1. Гамалея Н.Ф. Собрание сочинений – М., 1956. – Т. 1. – С. 161-162.
2. Сталлибрас К. Основы эпидемиологии. – Биомедгиз, 1936. – С. 292-294.
3. Розанов П.Г. Холера – болезнь миазматическая // Вестник общественной гигиены, судебной и практик. медицины. – 1901. – С. 939-946.
4. Чижевський А.Л. Земное эхо солнечных бурь. – М., 1973. – 352 с.

5. Акиев А.К. К эпидемиологии современной холеры в зарубежных странах // Журн. микробиол. – 1974. – № 3. – С. 9-16.

6. Громашевский Л.В. Холера в Одессе в 1918-1922 годах: Сборник трудов. – 1975. – Вып. II – С. 50-51.

7. Громашевский Л.В., Вайнтрах Г.М. Частная эпидемиология. – М., 1947. – С. 128-129.

8. Авл Корнелий Цельс. О медицине. – М., 1959. – С. 160-162.

9. Lapeyssonnie L. Acquisitions recentes en matiere de epidemiologie et de prophylaxie du cholera en Afrique // Bull. Soc. Path. exot. – 1971. – Т. 64. – С. 644-652.

10. Felix H. Enseignements tires de l'epidemie Ouest-Africaine de cholera // J. Med. Lyon. – 1972. – Т. 53. – С. 1213-1226.

11. Холера, обусловленная *Vibrio cholerae* 01 *ctxABP tcpA+* / Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Москвитина Э.А. и др. // Журн. микробиол. – 2007. – № 1. – С. 23-29.

PROBLEM OF CHOLERA IN UKRAINE

V.V. Alexeyenko

SUMMARY. The materials about the features of cholera outbreaks, which were incorporated in Ukraine during almost 40 years are adduced, the ways and factors of transmission of infection agents in different epidemic situations are analysed. The necessity of improvement of prophylactic and preventive measures are substantiated.

Key words: cholera, morbidity, factors of transmission, distribution, outbreaks.

© Колектив авторів, 2008
УДК 616-022.369

**Е. Савов, Г. Михайлова, М. Борисова, К. Бойкова, Т. Стоєва, О. Кйосева,
А. Трифонова**

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОСОБЛИВОСТІТАРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ACINET_kBACTERBAUMANNІДОАНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВУБАГАТОПРОФІЛЬНОМУГОСПІТАЛІ

Військова медична академія (Софія), медичний університет (Варна) (Болгарія)

Acinetobacter spp. на початку 70-х рр. минулого століття асоціювався з опортуністичними інфекціями, які були рідкісними і супроводжувалися перебігом середньої тяжкості. Останні три десятиліття характеризуються зростанням кількості випадків і ступеня тяжкості інфекцій, спричинених ацінетобактерами, особливо *A. baumannii*. Нині задокументовано чимало випадків септичних інфекцій, спричинених *A. baumannii*, а також дуже серйозних ранових інфекцій у пацієнтів військових медичних закладів в Іраку, Кувейті й Афганістані.

Разом з цим, інфекції, спричинені *A. baumannii*, стали дуже важливими через розвиток резистентності їх збудників і навіть полірезистентності до антимікробних лікарських засобів.

Ключові слова: *A. baumannii*, інфекція, множинна антибіотикорезистентність.

A. baumannii – це неферментуюча, грамнегативна, безджгутикова, оксидаз-негативна бацила, природний резервуар якої остаточно досі не визначений. Однак вона виявляється в багатьох середовищах, передусім у закладах охорони здоров'я, і тому становить дуже серйозну загрозу для пацієнтів лікарень протягом останніх десятиліть. *A. baumannii* є етіологічним чинником багатьох серйозних інфекцій, зокрема пневмонії (особливо «вентиляційних» пневмоній), бактеріємії, менінгіту та інфекцій сечостатевої системи [1]. Інфекції, спричинені цим організмом, відмічаються в усьому світі, і їх кількість зростає. *A. baumannii* є також причиною численних внутрішньолікарняних спалахів, демонструючи постійно зростаючий рівень антибіотикорезистентності. Є повідомлення про поліантибіотикорезистентність (ПАР) *A. baumannii* з лікарень Європи, Північної Америки, Аргентини, Бразилії, Китаю, Тайваню, Гонконгу, Японії і Кореї, а також з віддалених областей, таких як Таїті в

південній частині Тихого океану [1, 2]. Ще недавно випадки інфекції, спричиненої ПАР *A. baumannii*, у військового і невійськового персоналу Великобританії та США, що повертався з Іраку й Афганістану, викликали підвищену тривогу [3, 4]. Проблема інфекції, спричиненої *A. baumannii*, є об'єктом дослідження в Болгарії, починаючи з 1975 р., і дані, отримані нами, дуже близькі до літературних [5]. Мета цього дослідження – оцінити епідеміологічні особливості інфекцій, спричинених *A. baumannii*, та визначити резистентність цього збудника до антибіотиків.

Матеріали і методи

Військова Медична Академія (ВМА) – державна лікарня на 800 ліжок. Лікарня є одним з національних центрів для лікування травмованих пацієнтів. Призначення антибіотиків включає всі групи антибіотиків разом з карбапенемами, фторхінолонами, третім і четвертим поколінням цефалоспоринов. Через те, що ВМА є багатопрофільною лікарнею (з декількома відділеннями хірургії, двома реанімаційними), це може бути однією з причин розвитку бактерійної стійкості до антимікробних лікарських засобів у Болгарії, незважаючи на різноманітність, виявлену в різних регіонах у світі, країнах, лікарнях у тій же країні, яка описується в цьому повідомленні. Опірність ізолятів до антимікробних лікарських засобів досліджувалась за допомогою системи *MINI API* (*Biomerieux*), автоматизованої системи *VITEC TWO v. 4.1* (*Biomerieux*) і диск-дифузного методу [6]. Додатково для епідеміологічного дослідження проводилась полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) [7].

Результати досліджень та їх обговорення

Епідеміологія інфекцій, спричинених
A. baumannii

Про інфекції, притаманні, цьому організму, повідомляється в усьому світі і кількість їх зростає.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

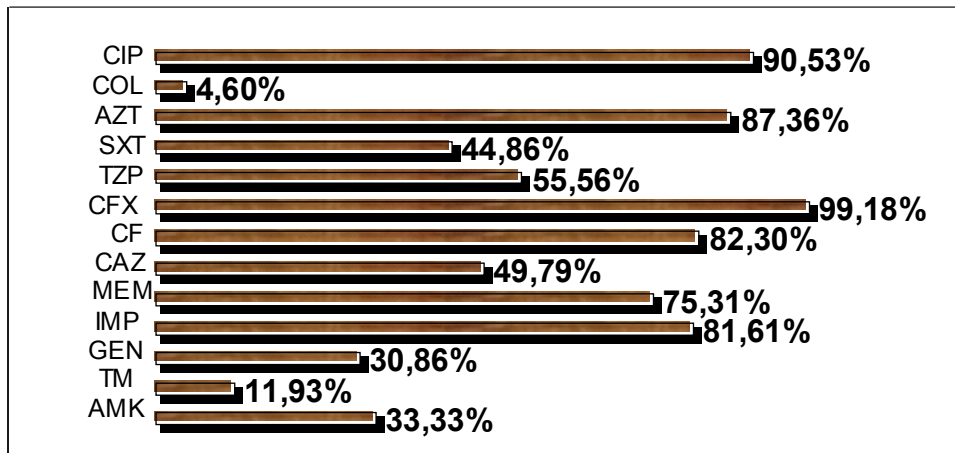
Це є причиною 2-10 % зі всіх грамнегативних інфекцій у США і Європі [1]. Отримані нами дані показують, що 15 % зі штамів, ізолюваних у ВМА в 2007 р., належать до групи неферментуючих грамнегативних бактерій і тільки *A. baumannii* займає шосте місце між першими 10 мікроорганізмами, що найчастіше виділяються з частотою 6 %. Численні дослідники намагалися визначити частку *A. baumannii* у пацієнтів лікарень. Проблемою є те, що *A. baumannii* спричинює широкий ряд серйозних інфекцій і є головною причиною пневмонії (особливо «вентиляційної»), ранових інфекцій, бактеріємії, інфекцій сечовивідного каналу, із асоційованою летальністю приблизно 30 % [2]. Наші дані такі: близько 80 % штамів *A. baumannii* виділено з дихальної системи військових і невійськових пацієнтів у ВМА, з ран – 8,5 %, із сечі – 6,0 %, з крові і пунктатів – 5,5 %. Це відповідає джерелам літератури. *Acinetobacter spp.* вже давно був описаний як звичайний інфекційний агент у ранах, отриманих під час воєнних дій. На сучасному етапі солдати в Іраку (2003-2005 рр.) з рановою інфекцією або остеомієлітом, спричиненим *Acinetobacter*, госпіталізувались у Військовий Медичний Центр (Brooke, San Antonio, Texas). Дослідження причини цих інфекцій продовжується, але джерело залишається не з'ясованим [8]. Дуже схожа ситуація – дослідження інфекцій *A. baumannii* у військових і не військових пацієнтів у Медичному центрі Walter Reed (WRAMC), який є основним місцем у США, що займається кризовими випадками воєнного конфлікту в Іраку, Кувейті й Афганістані, де 53 % штамів *A. baumannii* виділяються з крові [4, 9]. Також є багато повідомлень, які показують, що постійне лікарняне середовище, контаміноване *A. baumannii*, можливо, відіграє важливу роль в госпітальному розповсюдженні цих мікроорганізмів [10, 11], і, ймовірно, самі солдати були резервуаром для полірезистентних *Acinetobacter*, і що це мікробне обсіменіння було отримане з довкілля. Проведена нами ПЛР демонструє, що досліджувані штами мають клональний характер і що, ймовірно, епідемічні штами можуть поширюватись між пацієнтами в різних відділеннях лікарні; через розпилювачі кисню, що забезпечують систему штучної вентиляції легень, і самі часто є джерелом збудника.

Резистентність *A. baumannii* до антимікробних препаратів

До 1970-х рр. більшість *A. baumannii* була цілком чутлива до антибіотиків. Із збільшенням

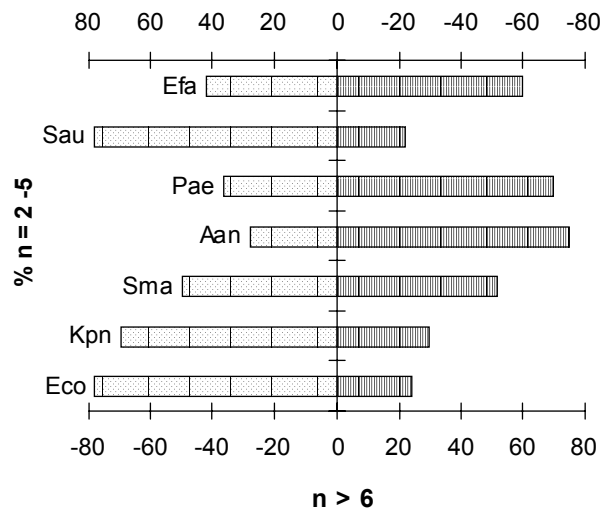
використання антибіотиків широкого спектру дії і технологічними удосконаленнями складних інвазивних процедур, умови стали більш сприятливими для цього усюдисущого інфекційного агента, який набув множинних механізмів резистентності та інфікував вразливу частину населення. Дійсно, *A. baumannii* підвищує рівень резистентності до антибіотиків завдяки зменшенню мембранної проникності та інтенсифікації систем витоку [1]. Є багато повідомлень [2], у т.ч. й наші дані, які показують, що *A. baumannii* стали стійкими до багатьох класів антибіотиків за минулі роки. Результати нашого дослідження 2007 р. показали дуже високий рівень резистентності та полірезистентності до бета-лактамів, фторхінолонів, аміноглікозидів і карбапенемів (мал. 1, 2). Схожі дані про значно вищу резистентність до ципрофлоксацину, цефтазидиму, цефепіму, амікацину, тобраміцину, іміпенему і меропенему отримані у Військовому Медичному Центрі Walter Reed протягом 2004 р. [4]. Важливим є повідомлення про резистентність до карбапенемів, тому що антибіотики цієї групи є препаратами вибору для лікування тяжких інфекцій, спричинених *A. baumannii*. Згідно з нашими результатами [12], OXA 23 і OXA 58, бета-лактамази, що виявляються в штамів *A. baumannii*, виділених в різних лікарнях Болгарії, є, ймовірно, однією з головних причин резистентності до карбапенемів, що виявляється в цих штамів. Ці плазмідно-кодовані ферменти були виявлені також у Великобританії, Бразилії, Сінгапурі, Іспанії, Кореї, Франції [13, 14]. Одне недавнє повідомлення [1] описувало виявлення такого штаму *A. baumannii*, який інфікував багатьох пацієнтів в одній лікарні і містив значно більше інтегронів у своєму геномі, ніж штами, які інфікували тільки одного пацієнта. Наявність інтегронів у цих штамів свідчить, що більш резистентні до антибіотиків ізоляти (мають більше інтегронів) характерні для госпітальної інфекції, ніж такі, що не містять інтегронів. Це свідчить про те, що набуття поліантибіотикорезистентних детермінант у геномі *Acinetobacter* забезпечує виживання такого резистентного до медичних препаратів штаму під селективним тиском багатьох різних класів антибіотиків. Зазначена частота ПАР *A. baumannii* в госпітальних інфекціях у всьому світі пояснює важливість дослідження більшості механізмів антибіотикорезистентності, якими цей організм володіє.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Антибіотикорезистентність *A. baumannii* (2007 р.).

Примітки: CIP – ципрофлоксацин, COL – колістин, AZT – азтреонам, SXT – триметоприм-сульфаметоксазол, TZP – тазобактам, CFX – цефотаксим, CF – цефепім, MEM – меропенем, IMP – імipенем, GEN – гентаміцин, TM – тобраміцин, AMK – амікацин.



Мал. 2. Частота полірезистентності *E. coli* (Eco), *K. pneumoniae* (Kpn), *S. marcescens* (Sma), *A. baumannii* (Aan), *E. faecalis* (Efa).

Терапевтичні підходи до інфекцій, спричинених полірезистентними *A. baumannii*

Попри виявлену небезпечну здатність *A. baumannii* до поліантибіотикорезистентності, передбачається поява і розповсюдження інших механізмів резистентності до будь-якого існуючого засобу. Тому використання антибіотиків повинно бути суворо регламентованим. Спостереження *in vitro* і на тваринних моделях хоча важливе, але не завжди може застосовуватись у клінічній практиці [2]. Декілька антибіотиків стали доступними для лікування інфекцій, спричинених ПАР *A. baumannii*. Карбапенеми залишаються найбільш

активними серед антибіотиків широкого спектру проти *A. baumannii*. Серед антибіотиків, які розглядаються як засоби проти ПАР *A. baumannii*, слід виділити тайгциклін (нещодавно зареєстрований гліциклін) [2]. Тайгциклін показав чудову активність *in vitro* проти *A. baumannii* [15]. Доріпенем – новий карбапенем, який також обіцяє бути активним проти *A. baumannii*. У початкових дослідженнях *in vitro* доріпенем не був ефективним проти *A. baumannii*, що продукують bla oxa-23 або bla-IMP4 чи MBLs [16]. Комбінована антибіотикотерапія – найбільш виправдана стратегія в лікуванні ПАР *A. baumannii*. Цей підхід застосовується, щоб

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

досягти синергії, особливо проти ПАР штамів. Згідно з нашими даними, комбінація сульбактаму з аміноглікозидами (амікацин) демонструвала синергію проти ПАР *A. baumannii* [17]. При карбапенем-резистентних *A. baumannii* потрібно застосовувати комбінацію колістину і рифампіну [2]. Нові фторхінолони і деякі тетрацикліни (міноциклін і доксициклін) можуть бути альтернативними лікарськими засобами проти резистентних *A. baumannii* [2, 18].

Висновки

1. В останні роки відзначається зростання частоти і тяжкості інфекцій, спричинених *A. baumannii*.
2. За теперішніх умов *A. baumannii* виробили резистентність до більшості використовуваних антибіотиків.

Література

1. Gootz T., Marra A. Acinetobacter baumannii: An emerging multidrug-resistant threat // Expert review of anti-infective therapy. – 2008. – 07/02.
2. Perez F., Hujer A., Hujer K. et al. Global challenge of multidrug-resistant acinetobacter baumannii // Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – V. 51. – P. 3471-3484.
3. Turton J., Kaufmann M., Gill M. et al. Comparison of Acinetobacter baumannii isolates from the United Kingdom and the United States that were associated with repatriated casualties of the Iraq conflict // J. Clin. Microbiol. – 2006. – V. 44. – P. 2630-2634.
4. Hujer K., Hujer A., Hulten E. et al. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant Acinetobacter sp. Isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – V. 50. – P. 4114-4123.
5. Savov E., Michaylova G., Borisova M. Multidrug resistant Acinetobacter baumannii: A major concern in the hospital setting // Trakia J. Sci. – 2008. – N 6. – P. 10-13.
6. Bauer A., Kirby W., Sherris J., Tench M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method // Am. J. Pathol. – 1966. – P. 493-496.
7. Grundmann H., Towner K., Dijkshoorn L. et al. Multicenter study using standardized protocols and reagents for evaluation of reproducibility of PCR-based fingerprinting of Acinetobacter spp. // J. Clin. Microbiol. – 1997. – V. 35. – P. 3071-3077.
8. Davis K., Moran K., McAllister C., Gray P. Multidrug-resistant acinetobacter extremity infections in soldiers // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – V. 11. – P. 1218-1224.
9. Jones A., Morgan D., Walsh A. et al. Importation of multidrug-resistant Acinetobacter spp. infections with casualties from Iraq // Lancet Infect. Dis. – 2006. – V. 6. – P. 227-230.
10. Allen K., Green T. Hospital outbreak of multiresistant Acinetobacter anitratus: an airborne spread // J. Hosp. Infect. – 1987. – V. 9. – P. 110-119.
11. Croub W., Dijkshoorn L., van Noort-Klaassen M. et al. Control of an epidemic spread of multi-resistant Acinetobacter calcoaceticus in a hospital // Infect. Care Med. – 1989. – V. 15. – P. 166-170.

12. Stoeva T., Higgins P., Savov E., Seifert H. OXA-23 and OXA-58 β -lactamase producing Acinetobacter baumannii clinical isolates from Bulgarian hospitals // 18th Eur. Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Barcelona, Spain, 19-22 April, 2008.

13. Brown S., Amyes S. OXA β -lactamases in Acinetobacter: the story so far // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – V. 57. – P. 1-3.

14. Coelho J., Woodford N., Afzal-Shah M., Livermore D. Occurrence of OX-58-like carbapenemases in Acinetobacter spp. collected over 10 years in three continents // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – V. 50. – P. 756-758.

15. Hawley J., Murray C., Griffith M. et al. Susceptibility of Acinetobacter strains isolated from deployed US military personnel // Ibid. – 2007. – V. 51. – P. 376-378.

16. Mushtaq S., Ge Y., Livermore D. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp with characterized β -lactamases // Ibid. – 2004. – V. 48. – P. 1313-1319.

17. Savov E., Chankova D., Vatcheva R., Dinev N. In vitro investigation of the susceptibility of Acinetobacter baumannii strains isolated from clinical specimen to ampicillin/sulbactam alone and in combination with amikacin // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2002. – V. 20. – P. 390-392.

18. Wood G., Hanes S., Boucher B. et al. Tetracyclines for treating multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia // Intensive Care Med. – 2003. – V. 29. – P. 2072-2076.

EPIKEMIKLKG ANK RESISTANCE K ACINETBACTER BAUMANNII Tr ANTIMICRBIAL KRUGSIN MULTIPRkFILE HkSPITAL

E. Savov, G. Mihaylova, M. Borisova, K. Bojkova, T. Stoeva, E. Kioseva, A. Trifonova

SUMMARY. *Acinetobacter spp.* have been associated at the beginning of 70 with opportunistic infections that were rare and modest severity. The last three decades have seen an increase in both the incidence and seriousness of Acinetobacters, especially of *A. baumannii* infections. There is an indication of an increase also in the number of reported *A. baumannii* bloodstream infections and very seriously wound infection in patients at military medical facilities in Iraq, Kuwait and Afghanistan. Together with this fact, *A. baumannii* infections became very important because of concomitant development of resistance and multiresistance of the strains to antimicrobial drugs with high rates. This paper reflects the problem *A. baumannii* infections of the literature' background and own data, their clonal spread significance and multidrug (pandrug') resistance threat worldwide.

Key words: *A. baumannii*, infection, multidrug resistance.

© Кожокару А.А., Хижняк М.І., Ващека Л.Н., 2008
УДК 616.981.551-097

А.А. Кожокару, М.І. Хижняк, Л.Н. Ващека

ІМУНОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ СТАНУ ПРОТИПРАВЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

Українська військово-медична академія, Центральна СЕС МОЗ України

Проведене епідеміологічне вивчення імунологічного моніторингу на правець серед різних вікових груп населення України. Отримані показники свідчать, що рівень популяційного протиправцевого захисту населення України можна вважати достатньо високим, оскільки протективний імунітет проти цієї недуги (понад 0,1 МО/мл) досягнув 92,3 %. Серонегативні особи становили лише 1,5 %. Відслідковується поступове зростання з віком частки гіперімунізованих ($\geq 1,0$ МО/мл) дітей та підлітків.

Ключові слова: правець, імунітет, імунологічний моніторинг, захисний титр, вікова група.

Вакцинопрофілактика повинна проводитися як серед дитячого, так і дорослого населення [1-3]. Національний календар щеплень регламентує планові щеплення дорослих тільки проти дифтерії і правця (кожні десять років). На жаль, якість організації вакцинації дорослих є значно нижчою, ніж дітей. Якщо у колективах дорослих (підприємства, армія, навчальні заклади) щеплення проводяться в основному організовано, то проведення вакцинації непрацюючого населення (пенсіонери, домогосподарки, безробітні тощо) є непростим завданням для органів охорони здоров'я [1].

В Україні проводиться щорічне визначення напруженості популяційного імунітету до правця та дифтерії у населення по областях відповідно до наказів МОЗ № 545 від 24.11.2003 р. та № 441 від 04.07.2006 р. [4, 5].

За офіційними документами, захищеними від правця вважаються особи, в сироватці крові яких визначаються анитоксичні антитіла в титрі 1:20 і вище, при дифтерії – 1:40 і вище [6, 7]. Фактична захищеність проти правця у дорослих значно вища, ніж проти дифтерії [8]. Періодичне визначення частки осіб з різним рівнем напруженості імунітету до правця, дифтерії, кору та інших інфекцій серед щеплених є важливим критерієм ефективності та якості проведення щеплень [9].

Метою роботи було вивчення стану популяційного імунітету до правця серед різних вікових груп населення України за останні п'ять років.

Матеріали і методи

За матеріалами Центральної СЕС МОЗ України та Львівського науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни МОЗ України, які охоплюють період 2003-2007 рр., проведений аналіз показників частки осіб з рівнем імунітету до правця від 0 до 4,0 МО/мл серед населення України.

Об'єктом дослідження стали система імунологічного моніторингу напруженості імунітету до правця та дифтерії населення України, предметом дослідження – напруженість імунітету проти правця населення України за даними імунологічного моніторингу 2003-2007 рр. Оскільки дослідження проводились в рамках науково-дослідної роботи «Здоров'я-2», нами не враховувались показники напруженості імунітету до правця серед вагітних і дітей віком до 1 року.

Методи дослідження: бібліографічний, аналітичний, медико-статистичний та системного підходу.

Результати досліджень та їх обговорення

В середньому по Україні за рік проводиться 21 589 обстежень населення на визначення рівня антитіл у сироватці крові проти правця, дифтерії, кору та інших інфекцій. Із року в рік цей показник знижується: у 2003 р. в цьому плані було обстежено всього 23 716 осіб, у 2004 р. – 26 753, у 2005 р. – 19 546, у 2006 р. – 16 341, у 2007 р. – 14 837. І якщо понад тисячу відповідних обстежень у 2003 р. проводилось у 8 регіонах України, то у 2004 р. – тільки у 6, у 2005 р. – у 4, протягом 2006-2007 рр. – у 3 областях (показники міжвідомчих організацій не враховувались). З 2005 р. 2-3 області взагалі не надсилають у МОЗ відповідні дані проведених обстежень [10].

Найбільший обсяг обстежень з приводу напруженості імунітету до правця має місце у Запорізькій області (у середньому 3 801 обстежен-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня). Найменша кількість обстежень проводиться у Житомирській (142) і Миколаївській (147) областях.

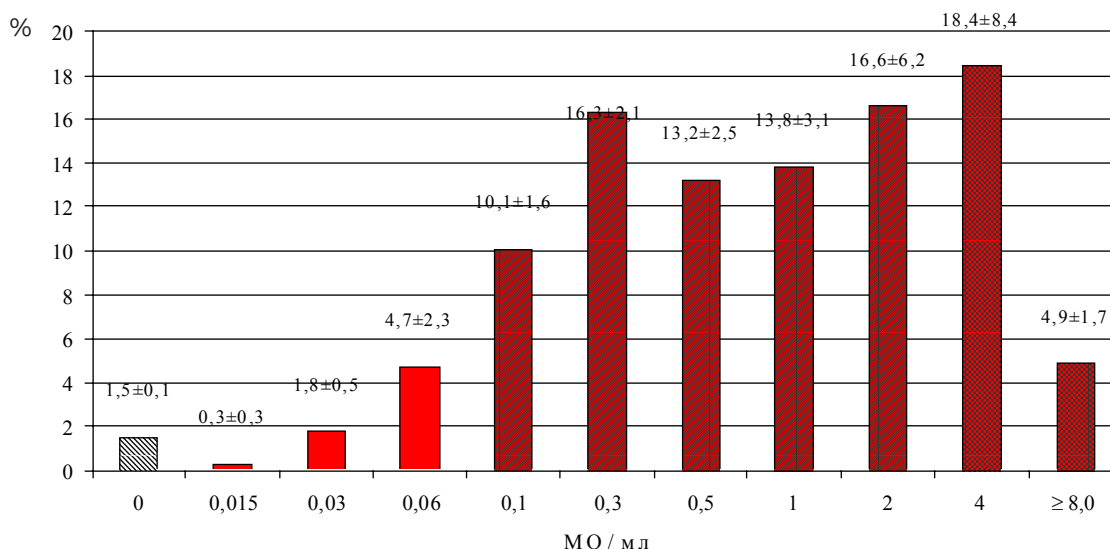
Щорічно виявляються особи з нульовим показником напруженості імунітету до правця. Частка їх становить у середньому по Україні за п'ятирічний термін 1,5 %.

Аналіз матеріалів щодо стану імунітету проти дифтерії та правця у населення України, надісланих із 24 санепідемстанцій, показав відсутність позитивних змін як в оформленні самих матеріалів, так і в суті представлених у них даних. Не всі обласні відділи охорони здоров'я оформлюють таблиці імуноструктури згідно із запропонованими формами (Волинська, Донецька, Кіровоградська, Луганська, Одеська, Полтавська, Тернопільська, Харківська), не аналізують отримані результати і не вносять відповідні корективи. Не отримані первинні дані щодо вивчення структури протиправцевого імунітету з Вінницької, Рівненської, Чернігівської областей та м. Севастополя. Вивчення вікової структури захворювань на правець за даними дослідження сироваток крові показало, що не всі санепідемстанції дотримуються рекомендованої кількості спостережень, привер-

тає увагу недостатня кількість відібраних зразків сироваток крові у дітей молодших вікових груп. Порушувалась також структура обстеження міського та сільського населення. Наприклад, у Миколаївській області серед 150 осіб, обстежених у 2006 р., були 100 сільських жителів (діти лише 6-8 та 11-12 років) та 50 міських (тільки доросле населення). У Луганській області у 2006 р. були досліджені 1 004 сироватки крові: 853 від міських мешканців (з них лише 56 дітей) та 151 від жителів села (з них 13 дітей та 8 підлітків).

Порівняно з минулими роками (2005) стан імунологічного захисту проти дифтерії в цілому по Україні дещо погіршився. Кількість захищеного населення з гарантованим рівнем імунітету вище 0,1 МО/мл скоротилась у середньому на 1,1 % – до показника 80,3 % [10]. Щодо рівня захищеності населення проти правця, то він, як і в попередні роки, був значно вищим, ніж проти дифтерії. Кількість населення з гарантованим рівнем захисту (понад 0,1 МО/мл) досягла 92,3 %, 1,5 % становили серонегативні особи.

Середні показники частки населення України з різним рівнем імунітету до правця за п'ятирічний термін спостереження наведені на малюнку 1.



Мал. 1. Середня частка напруженості імунітету до правця серед населення України за 2003-2007 рр.

Дані свідчать про поступове збільшення кількості населення України з високими і надвисокими показниками напруженості імунітету до правця.

За сучасними рекомендаціями ВООЗ, умовно захищеними слід вважати осіб з рівнем антитіл у сироватці крові 0,015-0,06 МО/мл; із середнім

рівнем захисту – вмістом антитіл – 0,1-0,5 МО/мл, $\geq 1,0$ МО/мл – високоімунними. Отже, частка умовно захищених осіб серед населення України становить 6,8 %, із середнім рівнем захисту – 39,6 %, понад 54 % мають високий і надвисокий рівні захисту проти правця.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед областей України за цей же період найвищий середній показник осіб з відсутністю імунітету до правця (табл. 1) спостерігається в Івано-Франківській області (12,6 %), далі з показниками середньої частки більше 1 % для цих осіб

слідують Кіровоградська область (2,8 %), м. Київ (2,1 %), Чернівецька (1,9 %), Миколаївська (1,7 %), Харківська (1,6 %), Запорізька (1,5 %), Сумська (1,4 %), Черкаська і Вінницька (1,3 %), Рівненська (1,2 %), Тернопільська і Волинська (1,0 %) області.

Таблиця 1

Середні частки населення з відсутністю імунітету до правця і гіперімунних осіб в областях України за 2003-2007 рр., %

Область	Кількість обстежень	Напруженість імунітету (МО/мл)		
		0	≥4	≥8
АР Крим	500	0,65	7,5	0
Вінницька	761,5	1,3	0,1	0
Волинська	493	1,0	0	0
Дніпропетровська	520	0,2	43,7	48,9
Донецька	825	0,4	32,2	32,0
Житомирська	142 (min)	0,7	0	0
Закарпатська	725	0,7	22,8	17,9
Запорізька	3801 (max)	1,5	39,8	21,8
Івано-Франківська	636	12,6	3,5	0
Київська	825	0,5	0,2	0,1
Кіровоградська	526	2,8	1,1	0
Луганська	766	0,8	39,1	0
Львівська	440	0,6	19,8	0
Миколаївська	147	1,7	26,7	0
Одеська	555	0,7	0,5	3,6
Полтавська	617	0,8	0	0
Рівненська	641,3	1,2	15,5	0
Сумська	357	1,4	11,6	0
Тернопільська	1803	1,0	0	0
Харківська	669	1,6	9,6	0
Херсонська	614	0,1	0,7	0
Хмельницька	603	0,1	9,4	0
Черкаська	468	1,3	1,1	0
Чернівецька	440	1,9	0	0
Чернігівська	416	0,3	15,9	0
м. Київ	1307	2,1	33,4	12,9
м. Севастополь	262	0,1	40,1	0
Середній показник по Україні	636,7	1,4	13,9	5,1

З даних таблиці видно, що майже у всіх областях України є прошарок гіперімунізованих до правця осіб, показники напруженості імунітету яких перевищують 4,0 МО/мл і навіть 8,0 МО/мл. Особливо значний цей прошарок населення у Дніпропетровській, Донецькій, Закарпатській, Запорізькій, Одеській областях і у м. Києві.

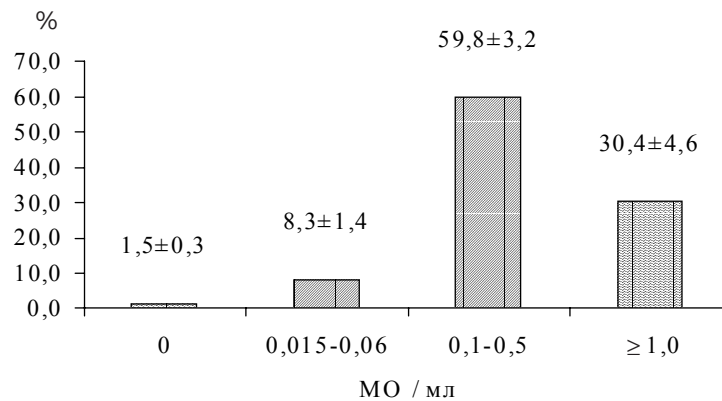
Вивчення структури імунітету до правця серед різних вікових груп (діти, підлітки та дорослі) населення України у період з 2003 по 2007 рр. виявило майже схожу тенденцію, яка спостерігалася нами за п'ятирічний період у межах Київської області (мал. 2-4).

Зменшені, на перший погляд, значення гіперімунізованих осіб у всіх трьох вікових групах (з напруженістю імунітету >1,0 МО/мл) є певною мірою штучними, оскільки на даних приведеної вище таблиці ми переконалися в тому, наскільки висока частка осіб з напруженістю імунітету >4,0 МО/мл по Україні за досліджений нами період (середній показник 13,9). Про достовірність цього свідчить і той факт, що в інформаційних листах, підготовлених фахівцями Львівського НДІ епідеміології та гігієни та надісланих до Центральної СЕС МОЗ України (м. Київ), чітко сказано, що протягом останніх років продовжують

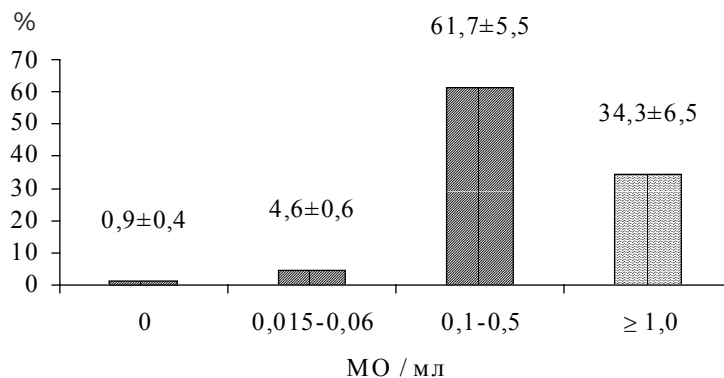
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

надходити повідомлення з певних областей України, в яких структура популяційного імунітету проти дифтерії та правця була не тільки викривлена внесенням значної кількості осіб з надзвичайно високими показниками протидифтерійного та протиправцевого імунітету (Волинська, Дніпропетровська, Закарпатська, Запорізька, Львівська, Луганська, Миколаївська, Харківська

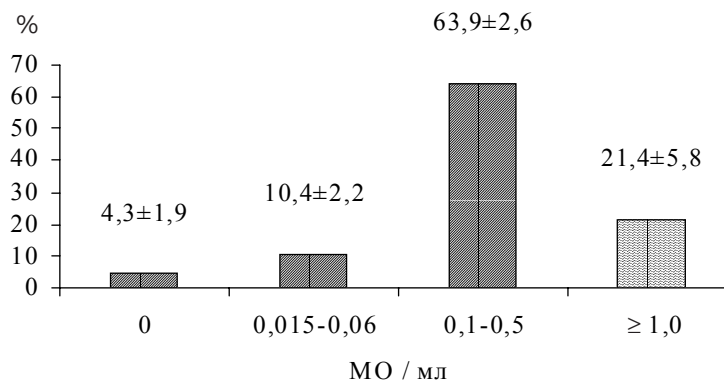
та Черкаська області, а також м. Київ), але і виключенням із загальної імуноструктури населення України при визначенні повікового розподілу імунітету [10]. Дійсно, таблиці структури напруженості імунітету до правця різних вікових груп населення обмежуються тільки частками населення з рівнем напруженості імунітету від 0 до $\geq 1,0$ МО/мл.



Мал. 2. Середня частка дітей 1-14 років з різним рівнем напруженості імунітету до правця за 2003-2007 рр.



Мал. 3. Середня частка підлітків 15-17 років з різним рівнем напруженості імунітету до правця за 2003-2007 рр.



Мал. 4. Середня частка дорослих віком 18-58 років і старше з різним рівнем напруженості імунітету до правця за 2003-2007 рр.

Висновки

Проведені дослідження дозволяють зробити висновок про наявність суттєвих помилок в організації роботи з вивчення імунологічного захисту як проти дифтерії, так і правця в окремих областях України та свідчать про необхідність подальшого удосконалення системи спостереження за популяційним імунітетом для отримання більш достовірних показників, які могли б служити надійним інструментом епідеміологічного нагляду за керованими інфекціями.

В Україні є досить значна кількість неімунного населення до правця та дифтерії і гіперімунізованого, продовження імунізації якого у подальшому шкідливе. Ці обставини повинні братися до уваги при плануванні щеплень військовослужбовцям строкової, контрактної служби і служби у військовому резерві.

Чітко відстежується поступове зростання частки гіперімунізованих осіб серед дітей та підлітків з віком із напруженістю протиправцевого імунітету у високих титрах ($\geq 1,0$ МО/мл).

Напружена ситуація з дифтерії час від часу виникає у різних регіонах України. У більшості випадків підвищення імунного прошарку досягають введенням анатоксинів (АДП, АДП-м). Відомо, що протиправцевий імунітет більш стійкий, ніж протидифтерійний, і додаткові, позапланові, щеплення імунними препаратами, що містять правцевий компонент, призводять до гіперімунізації організму, що негативно впливає на імунну систему макроорганізму.

На нашу думку, ситуація, яка створилася, може бути наслідком проведених за останні роки профілактичних заходів за епідемічними показаннями проти дифтерії, щеплення проти правця, проведених на травматологічних пунктах.

Література

1. Мойсеева Г.В., Бріко М.І. Сучасні аспекти імунопрофілактики // Вчення Л.В. Громашевського в сучасних умовах боротьби з інфекційними хворобами: Наук.-практ. конф., присв. 110-й річниці заснування ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського АМН України, 12-13 жовтня, 2006. – Київ, 2006. – С. 66-73.
2. Воробьев А.А. Современные направления в разработке новых иммунобиологических препаратов // Журн. микробиол. – 1999. – № 5. – С. 16-21.

3. Children vaccine initiative forum. – 1998. – N 16. – P. 1-16.

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 545 від 04.04.2006 р. «Про стан імунітету населення України до дифтерії та правця».

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 441 від 24.11.2003 р. Про затвердження методичних вказівок «Організація і проведення імунологічного моніторингу за інфекціями, які контролюються засобами специфічної профілактики (дифтерія, правець, кашлюк та кір)».

6. Колос Л.А., Кракович А.В., Маркович І.Г. Особливості популяційного імунітету проти дифтерії в м. Києві на сучасному етапі // Вакцинопрофілактика керованих інфекцій та її безпека: Наук.-практ. конф. 13-14 квітня, 2006. – Київ, 2006. – С. 88-89.

7. Карабан О.М., Багмут І.Ю., Подорожна А.С. Вплив окремих факторів зовнішнього середовища на активний штучний імунітет // Вчення Л.В. Громашевського в сучасних умовах боротьби з інфекційними хворобами: Наук.-практ. конф., присв. 110-й річниці заснування ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського АМН України 12-13 жовтня 2006 р. – Київ, 2006. – С. 81-85.

8. Литвиненко Л.М., Самісько А.Є., Петренко Г.О. Оцінка специфічного імунітету до дифтерії та правця дорослих, що підлягають ревакцинації // Вакцинопрофілактика керованих інфекцій та її безпека: Наук.-практ. конф. 13-14 квітня 2006 р. – Київ, 2006. – С. 94-96.

9. Павліна К.В., Соколовська О.О. Актуальні проблеми моніторингу правця // Там само. – Київ, 2006. – С. 101-102.

10. Інформаційний лист № 733 від 02.11.2007 р. / Львівський НДІ епідеміології та гігієни. – Режим доступу: www.Indieg.org.ua.

IMMUNOLOGICAL MONITORING OF ANTITETANUS IMMUNITY STATE AMONG UKRAINIAN POPULATION

A.A. Kozhokaru, M.I. Hyzhnyak, L.N. Vashcheka

SUMMARY. The epidemiologic investigation of immunological tetanus monitoring among different age groups of Ukrainian population has been performed. The data obtained confirm a high level of populative antitetanus protection among population of Ukraine. That is why a protective level of immunity against this disease is more than 0,1 IU/ml reached 92,3 %. A quantity of people with negative serum was only 1,5 %. A sequence age rise of the specific weight of hyperimmunized against tetanus children and teenagers is observed.

Key words: tetanus, immunity, immunological monitoring, protective titre, age group.

З.І. Могілевська, Л.Я. Могілевський, О.О. Юрченко, В.М. Закусило, І.Т. Русев ЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КРОВОСИСНИХ КОМАРІВ У РОЗПОВСЮДЖЕННІ ЗБУДНИКІВ АРБОВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ НА УРБАНІЗОВАНИХ ТЕРИТОРІЯХ ПІВДНЯ УКРАЇНИ

Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова МОЗ України, м. Одеса

Проведено моніторинг видового складу, чисельності, просторового розподілу та інфікованості арбовірусами кровосисних комарів відкритих та закритих стацій мегаполісу Одеса. Встановлено, що домінуючим є вид *Culex pipiens* та його підвальний варіант *Culex pipiens pipiens f. molestus*, для якого вперше була показана інфікованість вірусом Західного Нілу (ЗН). Інфікування комарів відкритих і закритих біоценозів міста арбовірусами ЗН та Синдбіс може спричинити несприятливу епідемічну ситуацію та становити загрозу здоров'ю міського населення.

Ключові слова: моніторинг, комарі, арбовіруси, урбаноценози.

Основним шляхом розповсюдження серед людей і тварин збудників небезпечних арбовірусних інфекцій є трансмісивна передача, яка здійснюється при укусах інфікованими кровосисними членистоногими (комарами, кліщами чи москітами). Серед цих інфекцій найбільшу частку займають ті, що передаються комарами (Денге, жовта гарячка, японський енцефаліт, західно-нільський енцефаліт, Сент-Луїс, Рифт-Валлі, Чикунгунья та ін.). Так, на цей час з 6,2 млрд населення Земної кулі 2,5 млрд проживає у зоні ризику з гарячки Денге [1]. Майже щорічно реєструються захворювання на жовту гарячку. Великий епідемічний потенціал в останнє десятиріччя набрала гарячка Західного Нілу, масштабні спалахи якої мали місце в США, Румунії та Росії [2-4]. Зміна в глобальному масштабі клімату, погіршення екологічних умов на всіх континентах, інтенсифікація міжнародних транспортних сполучень призводять до того, що переносники та збудники тропічних комариних арбовірусних інфекцій просуваються та інтродукуються на території країн північних широт [5]. В 1999 р. вірус ЗН вперше з'явився в Північній Америці [3]. У 2007 р. за межі своїх тропічних ендемічних зон

вийшла гарячка Чикунгунья, яка вперше з'явилась на Європейському континенті та спричинила захворювання у мешканців Неаполя (Італія) [6]. Під впливом антропогенного тиску (різноманітні фізичні, хімічні фактори та особливі мікрокліматичні умови, притаманні мегаполісам) виникають зміни в паразитарних системах, що призводить до формування урбаністичних біоценозів і підсилення їх епідемічного потенціалу [5].

Мета роботи – вивчити видовий спектр, чисельність, просторовий розподіл кровосисних комарів відкритих і закритих біотопів та їх інфікованість арбовірусами Західного Нілу, Синдбіс, Тягіння. Визначити епідемічно значущі види цих переносників для урбанізованих територій півдня України на прикладі м. Одеси.

Матеріали і методи

Матеріалом досліджень були комарі, виловлені у відкритих і закритих (підвали та парадні багатоповерхових будинків) біотопах на території м. Одеси та пригородів. Видову приналежність комарів-переносників ідентифікували за допомогою визначника [7]. Для встановлення інфікування комарів вірусами використовували вірусологічні та молекулярно-генетичні методи. Детекцію антигенів вірусів ЗН, Синдбіс та Тягіння проводили у твердофазному імуноферментному аналізі (ІФА) (прямий сендвіч) на тест-системах виробництва інституту ім. Д.І. Івановського РАМН (Москва, Росія). Детекцію РНК вірусу ЗН проводили в зворотній транскрипції та полімеразній ланцюговій реакції (ЗТ-ПЛР) з використанням тест-систем «ВектоНіл-РНК-амплі-100» (ЗАТ «Вектор-Бест») та «ГенНіл» (Російський НДПЧІ «Мікроб», м. Саратов). При статистичній обробці результатів екологічних і вірусологічних досліджень використовували стандартні методи біометрії [8]. Оцінку просторового розподілу проводили за методом, запропонованим Р. Даждо [9].

Результати досліджень та їх обговорення

Для вивчення видового складу і чисельності кровосисних комарів на території міста та його пригородів з урахуванням ландшафтних (відкриті водоймища, зелені насадження, поливне земле-використання) та комунально-соціально вагомих (зона полів фільтрації, несправні тепло-, водо- та каналізаційні мережі, рекреаційні зони) особливостей було вибрано 7 моніторингових зон.

Відлов комарів у відкритих біотопах починався з квітня і закінчувався у листопаді. В закритих біотопах відлов проводився протягом року. Було встановлено, що біоценоз комарів м. Одеси представлений 13 видами, які належать до 6 родів. У біоценозі чітко домінує вид *Culex pipiens* (78,0 %). Субдомінантними можна вважати 2 види роду *Aedes*: *Aedes caspius* (9,2 %) і *Aedes flavescens* (5,3 %). Майже в 2-3 рази рідше, ніж субдомінантні види, трапляються *Culiseta annulata* (3,1 %), *Mansonia richiardii* (1,4 %) і *Culex modestus* (1,3 %). Решта 7 видів комарів – *Aedes vexans*, *Aedes cantans*, *Aedes excrucians*, *Aedes cinereus*, *Anopheles maculipennis*, *Anopheles hyrcanus*, *Uranotaenia unguiculata* – складають в біоценозі кожний значно менше 1 %. Однак важливо відмітити, що сезонний розподіл комарів дещо відрізняється від узагальнених даних. Так, на початку вильоту комарів із зимівки, у квітні, коли їх чисельність невелика, домінує *Culiseta annulata*, хоча поодинокі її особини можливо реєструвати вже навіть у другій половині березня. Пізніше, в травні, починає домінувати *Aedes caspius*, що обумовлено, очевидно, його масовим виплодом раніше за інші види. Наприкінці травня – на початку червня, коли в природних біотопах відмічається різке зростання чисельності комарів, вже чітко домінує *Culex pipiens* і зберігає своє виражене домінування в біоценозі до кінця льоту комарів – до жовтня. На фоні припинення льоту комарів, коли їх чисельність в природі різко падає, знову може домінувати *Culiseta annulata*. Окремі особини цього виду реєструються навіть наприкінці жовтня – на початку листопада, що свідчить про те, що цей комар останнім іде на зимівлю і першим виходить з неї. Така картина характерна майже для всіх районів міста за винятком лиману Куяльник, багатого на солоні та солонуваті водойми. В цьому районі домінує *Aedes caspius* – до 80 %, а *Culex pipiens* є субдомінантним видом – 15-20 %.

Основним постачальником комарів в центральну частину міста є відкриті непересихаючі водойми, що розташовані як в міських парках, так і не-

подалік від міста. Видовий склад біоценозу бідніє в напрямку від окраїн міста до його центральної частини, що повністю збігається з даними літератури щодо структури біоценозів комарів в інших великих містах. У центральній частині міста протягом усіх років спостережень достовірно реєструвались тільки 4 види комарів: *Culex pipiens*, *Culiseta annulata*, *Aedes caspius* і *Aedes vexans*. Вивчення видового складу комарів у парадних і підвалах житлових, в основному багатоповерхових, будинків нової частини міста показало наступне: 99,5 % всього складу комарів закритих біотопів представлено одним видом – *Culex pipiens*. Біля 0,5 % складають комарі виду *Culiseta annulata*. Решта, якщо і трапляються, то з частотою значно меншою 0,001 %, наприклад, вид *Uranotaenia unguiculata* було знайдено тільки в одному районі міста в кількості 2 екземплярів на майже 2 500 переглянутих комарів. Встановлено, що комарі *Culiseta annulata* трапляються в підвалах і парадних будинків у незначній кількості, залітаючи восени на зимівлю, а навесні, як було показано вище, першими вилітають у відкриті біотопи.

Комарі виду *Culex pipiens* також зимують у закритих біотопах, однак однією міграцією на зиму неможливо пояснити ряд фактів. Так, коли б він просто мігрував у парадні будинків на зимівлю і дньовки, то його розподіл там був би близьким до випадкового. Разом з тим, статистична обробка зібраних даних показала, що його розподіл у будинках і навіть в парадних одного будинку не є випадковим і рівномірним, а конгрегаційним. Такий розподіл неможливо пояснити факторами зовнішньої міграції, так як з вулиці комарі повинні були б залітати в парадні одного будинку випадково або рівномірно. Однак навіть в одному мікрорайоні міста кількість комарів в парадних різних будинків може різнитися в десятки тисяч разів. Так, якщо в одних будинках комарів – одиниці, рідше десятки на 1 м², то в інших, що знаходяться поряд, їх може нараховуватись десятки тисяч. Пояснити таку кількість живих активних комарів у парадних і підвалах будинків їх міграцією з відкритих біотопів неможливо. Дослідження технічного і санітарного стану таких будинків показало, що вони мають затоплені підвали. У воді підвалів протягом всього року виявлялись активні личинки всіх стадій розвитку та лялечки. Отже, має місце активне розмноження комарів у закритому біотопі. З усіх комарів таку здатність має тільки *Culex pipiens pipiens f. molestus*, так званий «міський комар». Це типовий антропофільний комар, що про-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

никає з підвалів у парадні та квартири і нападає на людину протягом всього року.

Як показали наші спостереження, просте відкачування води з підвалів, без наступної дезінсекції і ремонту, не дає позитивних результатів. Після різкого падіння чисельності, популяція відновлюється протягом майже одного місяця. Ситуація ускладнюється тим, що в подібних будинках, через незадовільний санітарний стан, є велика кількість щурів, бродячих котів і собак. У парадні залітають голуби, горобці, навколо будинків є багато воронів, які є природними резервуарами комариних арбовірусів. Не виключено, що в закритих біотопах прогодівниками підвальних комарів можуть стати і теплокровні мешканці міської фауни – бездомні свійські тварини та дрібні гризуни (домові миші та щури). Таким чином складаються два ланцюги паразитарної системи, необхідних для формування природного осередку – носій та переносник. Досить в таку систему по-

трапити збуднику і осередок буде сформований. Наші вірусологічні дослідження підтверджують таке припущення.

Використання ІФА дозволило виявити антиген вірусу Синдбіс у суспензії комарів *C. pipiens pipiens*, що були відловлені у відкритому біотопі (приватний сектор). Антигени арбовірусів ЗН, Тягиня, Батаї та Інко в комарах як відкритих, так і закритих стацій виявлені не були. В той же час використання більш чутливого методу – ЗТ-ПЛР дозволило в 7,8 % пулів виявити РНК вірусу ЗН. Більшість (98 %) досліджених комарів належали до виду *Culex pipiens*. Інші комарі були представлені видами *Aedes caspius*, *Mansonia richiardii*, *Culiseta annulata*, *Aedes flavescens*, *Uranotaenia unguiculata*, *Aedes vexans* та *Anopheles hyrcanus*. Результати молекулярно-генетичного дослідження комарів, що були вилонені в різних біотопах у 2006-2007 рр., наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Виявлення РНК вірусу Західного Нілу у комарів закритих і відкритих стацій

Біотопи	Кількість досліджених		Позитивних пулів		Вірусифорність
	екземплярів	пулів	абс. число	%±m	
Закриті	6483	108	6	5,56±2,20	0,09±0,04
Відкриті	1005	45	6	13,33±5,07	0,60±0,24
Усього	7488	153	12	7,84±2,17	0,16±0,05

Наведені дані свідчать про циркуляцію вірусу ЗН серед комарів як відкритих (зони комунальна, рекреаційна, водно-болотних угідь та приватного сектору), так і закритих біотопів міста (підвали та парадні багатоквартирних будинків старих і нових районів). Причому інтенсивність циркуляції серед комарів, вилонених в умовах відкритих стацій, достовірно не відрізняється від закритих біотопів ($t=1,630$; $P>0,05$). Інша закономірність відмічається щодо вірусифорності (мінімального відсотка інфікованих комарів у пулі) – вищу інфікованість встановлено у комарів з відкритих стацій ($t=3,720$; $P<0,001$). З 12 пулів комарів, у яких була визначена геномна послідовність вірусу ЗН, 10 включали в себе комарів *Culex pipiens* і 3 – *Culiseta annulata*. Слід вказати, що в останні роки орнітофільний комар *Culex pipiens pipiens* став розглядатись як основний переносник вірусу ЗН у міських осередках як в Північній Америці, так і в Європі. Разом з тим, деякі російські автори вважають, що епідемічна

роль превалюючих у підвалах і парадних багатопверхових будинків комарів *Culex pipiens pipiens f. molestus* незначна, циркуляція вірусу ЗН серед них локальна і може бути лише додатковим шляхом зараження людей в міських умовах [10]. Підтвердженням цього, здається, також може бути виявлена нами достовірно нижча вірусифорність комарів із закритих біотопів порівняно з відкритими стаціями. Не вступаючи у полеміку з цими авторами, все ж таки мусимо зауважити, що подальша інтродукція комарів *Culex pipiens* (у тому числі інфікованих арбовірусами) у закриті міські біотопи може призвести до формування нових трофічних зв'язків і, як наслідок, – нових екосистем, у тому числі й таких, які будуть підтримувати стабільну циркуляцію патогенних для людини арбовірусів. Підтвердженням цьому може бути верифікація нами РНК вірусу ЗН у комарів *Culiseta annulata*, що зимували у житловому багатопверховому будинку, мають широке коло прогодівників і нападають на людину.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Іншими видами – потенційними переносниками вірусу ЗН в м. Одесі – можуть бути комарі *Aedes caspius* та *Anopheles hyrcanus*, які входили до складу РНК-позитивних пулів. Отже, їх епідемічна роль потребує подальшого вивчення.

Таким чином, вперше в Україні нами одержані переконливі свідчення щодо інфікування вірусом ЗН кровосисних комарів відкритих і, що особливо важливо, закритих стацій південного мегаполісу. У той же час у сірого щура – мешканця підвалу багатоповерхової будівлі, інтенсивно заселеного комарами *Culex pipiens pipiens*, нами було детектовано антитіла до вірусу ЗН, що є, можливо, свідченням сформованого урбаністичного осередку цієї інфекції на теренах міста. Занепокоєність викликає також виявлення вірусоформності ЗН у комарів з рекреаційних зон, приватного та багатоквартирного домоволодіння, де є найбільш сприятливі умови для контакту переносників з людиною і реалізації механізму передачі збудника.

За даними літератури, природне інфікування вірусом ЗН було доведено у комарів 40 видів, серед яких є такі, що живуть на теренах м. Одеси. Що стосується комарів *Culex pipiens pipiens f. molestus*, останні, за класифікацією J. Goddard [11], мають критерії компетентності виду як переносника інфекції, а саме: збіг ареалу збудника та переносника, чисельність виду, антропофільність, довгу життєздатність, достатній рівень інфікованості для реалізації механізму передачі (в деяких моніторингових зонах навіть вище 1 %. Тому для кращого розуміння функціонування урбаністичних осередків вірусу ЗН (наявність яких на території міста не викликає сумніву) необхідне подальше вивчення потенційних переносників з точки зору ще одного з критеріїв компетентності лабораторно підтвердженої можливості переносити арбовіруси від одного хазяїна іншому і формувати нові резервуари збудника.

Висновки

1. Біотопи міста Одеси включають 13 видів комарів. Домінантним у відкритих біотопах є підвид *Culex pipiens pipiens*, у закритих стаціях – його автогенний варіант *Culex pipiens pipiens f. molestus*. Чисельність підвальних комарів у деяких парадних і підвалах досягає десятків тисяч особин на 1 м².

2. Встановлена вірусоформність комарів *Culex pipiens* та *Culiseta annulata* вірусом ЗН і комарів *Culex pipiens* – вірусом Синдбіс.

3. Вперше в Україні встановлено інфікування підвальних комарів *Culex pipiens pipiens f. molestus* вірусом ЗН, що може збільшити епідемічний потенціал збудника та змінити таку епідеміологічну особливість інфекції, як сезонність.

4. Є всі підстави вважати, що в містах з подібними для Одеси мікрокліматичними, ландшафтними умовами і рівнем комунального благоустрою підвальні комарі *Culex pipiens pipiens f. molestus* можуть бути носіями та переносниками збудника ЗН. Дослідження в цьому напрямку необхідно продовжити.

Література

1. World Health Organization. Dengue prevention and control // Weekly Epidem. Rec. – 2002. – N 6. – P. 41-44.
2. Ceianu C.S., Ungureanu A., Nicolescu G. et al. West Nile virus surveillance in Romania: 1997-2000 // Viral. Immunol. – 2001. – V. 14, N 3. – P. 251-262.
3. Solomon T., Ooi M.H., Beasley D.W.C., Mallewa M. West Nile encephalitis // BMJ. – 2003. – V. 326. – P. 865-869.
4. Ковтунов А.И., Бутенко А.М., Джаркенов А.Ф. и др. Эпидемическая характеристика лихорадки Западного Нила в Астраханской области // Журн. микробиол. – 2005. – № 4. – С. 74-76.
5. Алексеев А.Н. Влияние глобального изменения климата на кровососущих эктопаразитов и передаваемых ими возбудителей болезней // Вестн. РАМН. – 2006. – № 3. – С. 21-25.
6. Charrel R.N., de Lamballerie X., Raoult D. Seasonality of mosquitoes and chikungunya in Italy // Lancet Infect. Dis. – 2008. – V. 8, N 1. – P. 5-6.
7. Гуцевич А.В., Мончадский А.С., Штапельберг А.А. Фауна СССР: Комары семейства Culicidae. – М.: Наука, 1970. – Т. 3, Вып. 4. – 384 с.
8. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. – М.: Изд. Акад. наук СССР, 1963. – 324 с.
9. Дажо Р. Основы экологии. – М.: Прогресс, 1975. – 416 с.
10. Федорова М.В., Лопатина Ю.В., Хуторецкая Н.В. и др. Изучение фауны кровососущих комаров (Diptera, Culicidae) г. Волгограда в связи со вспышками лихорадки Западного Нила в Волгоградской области в 1999 г. // Паразитология. – 2004. – № 3. – С. 209-217.
11. Goddard J. Mosquito vector competence and West Nile virus transmission // Infect. Med. – 2002. – V. 19, N 12. – P. 542-543.

**EPIKEMIKLKGIC IMPKRTANCE K F
SANGUIVKRKUS MKSQUITKES FK R
ARBK VIRAL INFECTIKNS SPREAKING
KN URBAN TERRITKRIES K F THE
SKUTH UKRAINE**

Z.I. Mohilevska, L.Ya. Mohilevsky, O.O. Yurchenko, V.M. Zakusylo, I.T. Rusyev

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

SUMMARY. Monitoring of specific structure, quantity, spatial distribution and arboviral contamination of sanguivorous mosquitoes in open and closed habitats of Odessa megapolis was carried out. The predominant species were Culex pipiens and its basement variant Culex pipiens pipiens f. molestus, for which the West Nile virus contamination was

demonstrated for the first time. Contamination of mosquitoes from open and closed urban biocenoses with the West Nile and Sindbis viruses can cause unfavorable epidemic situation and pose a threat to urban population health.

Key words: monitoring, mosquitoes, arboviruses, urbanocenoses.

© Колектив авторів, 2008

УДК 612.017.062:612.014.481.067.067.616-0532

**Т.І. Коляда, В.М. Козько, Н.Ф. Меркулова, І.Д. Андреева, О.М. Коляда,
С.В. Бруснік, О.М. Щербак**

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ІМУНОКОРЕКЦІЯ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України», Харківський національний медичний університет

Спрямуванням дослідження було обґрунтування диференційованих підходів до імунокоригуючої терапії у хворих на інфекційний мононуклеоз (ІМ) із різним перебігом захворювання. Початково адекватна імунореактивність і підвищена продукція власного інтерферону зумовлює недоцільність імунокорекції при легкому ступеню недуги. При середньому ступеню, коли на тлі значного вірусного навантаження та порушення клітинних механізмів протівірусного захисту спостерігається недостатня продукція прозапальних цитокінів, виправдане призначення імунокоректорів, зокрема рекомбінантного інтерферону- α . Доцільність застосування специфічного імуноглобуліну проти вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) потребує індивідуального підходу, а одночасне призначення двох імунокоректорів не супроводжується потенціюванням їх ефектів.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, імунна відповідь, імунокоригуюча терапія.

Збудником інфекційного мононуклеозу є вірус Епштейна-Барр, який належить до родини *Herpesviridae* [1-2]. Тяжкість захворювання варіює в широкому діапазоні, що зумовлено чисельністю варіантів поєднання різноманітних індивідуальних особливостей імунологічної реактивності організму з широким спектром можливостей впливу ВЕБ на імунну систему [3-7].

Лікування ІМ до цього часу залишається симптоматичним. В численних, досить авторитетних і масових дослідженнях [1-3, 6, 8] було доведено відсутність вірогідного ефекту етіотропної терапії ІМ активними щодо ВЕБ *in vitro* протівірусними препаратами. Загальноприйнятим стандартом ведення хворих на ІМ є симптоматична терапія, а саме дезінтоксикаційна, десенсибілізуюча, проти-запальна, за показаннями – антибактерійна. Застосування імуномодуючих засобів при цьому досить обмежене [6, 9]. У наших попередніх дослідженнях [10] встановлено, що у хворих на ІМ при легкому ступеню недуги в імунограмі відмічаються достатні рівні лімфоцитів з цитотоксичними властивостями (CD8), натуральних кілерів (CD16), задовільна відповідь Т-лімфоцитів у реакції бласт-трансформації Т-лімфоцитів із неспецифічним мітогеном (РБТЛ із ФГА), незмінний рівень В-лімфоцитів (CD19), підвищені показники фактору некрозу пухлин альфа (ФНП- α) та інтерферону гамма (ІФН- γ), що свідчить про переважно клітинно-опосередковану спрямованість імунної відповіді. При середньому ступеню тяжкості ІМ виявлені [10] знижена кількість імунорегуляторних субпопуляцій CD8, CD16, супресія РБТЛ із ФГА, підвищення вмісту CD19, активація синтезу імуноглобуліну А (IgA) та, особливо, IgE, посилене накопичення

циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), значне перевищення вмісту інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) щодо концентрації ІФН- γ , що свідчить про переважно гуморально-опосередковану спрямованість імунної відповіді у цієї категорії хворих. Враховуючи розбіжності в показниках імунореактивності організму при легкому та середньому ступеню ІМ спрямуванням цього дослідження було обґрунтованя диференційованих підходів до лікування хворих на ІМ із застосуванням імуноткоригуючих препаратів.

Матеріали і методи

Було обстежено 110 хворих на ІМ, що лікувалися в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова, серед них 56 із легким ступенем хвороби та 54 – із середнім. Критеріями тяжкості були яскравість головних синдромів, тривалість хвороби, наявність та характер ускладнень. Серед обстежених було 50,9 % жінок (56) і 49,1 % чоловіків (54). Середній вік обстежених хворих становив (24 $\pm$ 5) років. Контрольну групу склали 22 практично здорові особи, які були зіставні за статевим та віковим складом з групами дослідження.

Етіологічну діагностику захворювання проводили за допомогою визначення специфічних антитіл до раннього (ЕА), капсидного (VCA) та ядерного (ЕВНА) ВЕБ – антигенів методом імуноферментного аналізу в сироватці крові з використанням діагностичної імуноферментної системи «Вектор-Бест» (Росія). Лабораторна діагностика ВЕБ-інфекції базувалась на гематологічних змінах у периферичній крові. Фенотип лімфоцитів вивчали імунофлюоресцентним методом, концентрації сироваткових імуноглобулінів IgM, IgG, IgA – методом радіальної імунодифузії за Manchini, РБТЛ із ФГА – морфологічним методом, вміст ЦІК – методом преципітації 3,5 % -ним розчином поліетиленгліколю (м.м. 6000 D). Концентрації в крові цитокінів та IgE оцінювали за допомогою імуноферментних тест-систем «Вектор-Бест (Росія)». Статистичне опрацювання даних проводили з використанням програми *Microsoft Excel 2003* для *Windows XP*.

Спостережена [10] початково адекватна імунореактивність при легкому ступеню недуги обумовила недоцільність призначення цим хворим імуноткоригуючої терапії, тому всі хворі з легким перебігом ІМ (56 осіб) отримували стандартну симптоматичну терапію. Враховуючи порушення імунної відповіді у гострому періоді ІМ середнього ступеня тяжкості, 45 хворих цієї групи додатково до традиційної терапії одержували імуномодулятори за різними схемами. Вони були розподілені на три дослідні групи: пацієнтам 1-ї групи (13 осіб) додатково до традиційної терапії призначали специфіч-

ний імуноглобулін проти ВЕБ внутрішньом'язово у дозі 4,5 мл раз на добу щоденно, всього 10 ін'єкцій; пацієнтам 2-ї групи (17 осіб) – рекомбінантний α -2b-інтерферон «Лаферобіон» у дозі 2 млн МО раз на добу щоденно, всього 10 ін'єкцій; пацієнтам 3-ї групи (15 осіб) – їх комбінацію за схемами, що були описані раніше. Групою порівняння були 9 хворих на ІМ середнього ступеня тяжкості, що отримували винятково симптоматичну терапію. Пацієнтів обстежували двічі: до початку лікування при ушпиталенні та на 14-у добу лікування.

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих із легким ступенем ІМ на тлі відносно швидкого (протягом двох тижнів) покращення клінічного стану, спостерігалася позитивна динаміка в лейкограмі: кількість лімфоцитів зменшилась на 17,8 %, кількість атипових мононуклеарів – на 40,6 %. У той же час наприкінці другого тижня лікування ще була чітко виражена мононуклеарна реакція: кількість моноцитів у периферичній крові збільшилась на 21,9 %. Показники імунограми вірогідно не змінювались. При аналізі динаміки показників цитокінів спостерігалась тенденція до зниження ФНП- α на 15,1 % на тлі збереження відносно високого рівня ІФН- γ . При середньому перебігу ІМ кількість моноцитів у процесі лікування в усіх групах мала тенденцію до збільшення незалежно від обраної схеми терапії. Кількість лімфоцитів вірогідно зменшувалась в усіх групах, але ступінь зниження був найбільш значним у 2-й дослідній групі (38,6 %) порівняно з початковим рівнем. У групі порівняння кількість лімфоцитів знизилась на 16,9 %, у 1-й та 3-й дослідних групах – відповідно на 21,2 та 22,9 %. Кількість атипових мононуклеарів при лікуванні за стандартною схемою мала тенденцію до зниження, а при додатковому призначенні імуномодуляторів цей процес відбувався найбільш інтенсивно: в 1-й дослідній групі цей показник зменшився на 43,5 %, в 2-й – на 60,3 %, в 3-й – на 46,9 %.

Показники клітинного імунітету до початку лікування у пацієнтів всіх трьох дослідних груп суттєво не відрізнялись від таких у групі порівняння (табл. 1). При лікуванні винятково за стандартною схемою на 14-у добу не спостерігалось суттєвих змін субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові порівняно з показниками до лікування. При імунокорекції за всіма обраними схемами лікування загальна кількість Т-лімфоцитів (CD3) на 14-у добу лікування зростала. Ступінь їх збільшення був максимальним у 2-й дослідній групі, в 1-й групі їх вміст збільшувався несуттєво та мав тенденцію до

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

збільшення в 3-й групі. Зріст вмісту лімфоцитів з цитотоксичними властивостями CD8 та натуральних кілерів CD16 спостерігався при застосуванні імуномодуляторів за всіма обраними схемами, а ступінь їх збільшення також був найзначнішим у 2-й групі. В процесі терапії винятково за стандартною схемою вміст CD8 та CD16 на 14-у добу лікування залишався нижчим від рівнів у практично здорових осіб – відповідно $(20,7 \pm 1,3)$ та $(16,0 \pm 1,1)$ %, а при імунокорекції наближався до контролю у пацієнтів 1-ї дослідної групи та досягав контрольних цифр у 2-й та 3-й групах. При стандартному лікуванні не спостерігалось суттєвих змін щодо вмісту Т-хелперів (CD4) в периферичній крові, а на фоні імунотерапії їх кількість в усіх дослідних групах знизилася. На відміну від групи порівняння, при застосуванні імуномодуляторів спостерігалася різноспрямованість змін кількості CD8 та CD16 порівняно із CD4. Кількість В-лімфоцитів (CD19) при лікуванні за всіма схемами на 14-у добу ще залишалася підвищеною порівняно із контрольним рівнем $(12,5 \pm 2,1)$ %, але, якщо в групі порівняння в ході терапії вміст цих клітин майже не змінювався, то при імуномодуляції спостерігалось їх зниження, найбільш помітне в 2-й та 3-й дослідних групах.

В тесті РБТЛ із ФГА в усіх групах до початку лікування відзначалося суттєве пригнічення проліферації лімфоцитів порівняно із контролем $(82,2 \pm 2,5)$ %. При імунокорекції цей показник майже досягав контрольного рівня в 2-й та 3-й дослідних групах, а в групі порівняння та в 1-й групі в ході лікування він суттєво не змінювався та залишався низьким, що свідчить про зберігання депресивного стану Т-клітинної ланки імунітету у пацієнтів цих груп.

Були проаналізовані показники гуморальної ланки імунітету у хворих на ІМ середнього ступеня тяжкості при лікуванні за різними схемами. Вміст IgM до лікування був вірогідно вищим порівняно з контролем $(1,2 \pm 0,1)$ г/л в усіх групах хворих та при лікуванні знижувався. Але якщо в групі порівняння це зниження було несуттєвим, то при застосуванні імунокоректорів темпи зниження IgM прискорювалися: в 1-й дослідній групі він знизився на 17,1 % порівняно з початковим, у 2-й – на 35,6 %, в 3-й – на 30,9 %. При лікуванні як за стандартною схемою, так і при додатковому призначенні імунопрепаратів, за винятком 2-ї дослідної групи, спостерігалось збільшення рівнів IgA. Аналогічною була спрямованість змін IgG в процесі лікування. До початку лікування в усіх групах

спостерігалось перевищення рівня IgE порівняно з контролем $(60,2 \pm 7,4)$ МО майже в три рази та в ході терапії його рівень в жодній групі не досягав контрольного. У той же час, темпи зниження рівня IgE відрізнялися при різних схемах: у групі порівняння та 1-й дослідній групі наприкінці другого тижня лікування він ще перевищував контрольний в два рази, а в 2-й та 3-й групах – лише в 1,5 разу. В усіх групах до початку лікування спостерігалась гіперпродукція ЦІК порівняно із контролем $(105,2 \pm 8,1)$ ум. од. та їх зниження в процесі терапії. Застосування у комплексній терапії імуномодуляторів сприяло зниженню накопичення ЦІК, при цьому рівень ЦІК максимально наближався до контролю у 2-й дослідній групі.

У хворих на ІМ середнього ступеня тяжкості до початку лікування спостерігалось значне переважання ІЛ-4 на тлі відносно низької концентрації ІФН- γ . Показник ФНП- α у цієї категорії хворих перевищував контрольний рівень $(35,8 \pm 3,3)$ пг/мл в 1,3 разу, що було значно менше, ніж при легкому ступеню захворювання (в 2,2 разу). Після двох тижнів лікування за стандартною схемою та в 1-й дослідній групі не спостерігалось суттєвої динаміки цього показника. У той же час, у 2-й та 3-й дослідних групах він майже досягав контрольних рівнів. Рівень ІЛ-4 до початку лікування в усіх групах хворих на гострий ІМ середнього ступеня тяжкості більш ніж у 7 разів перевищував контрольний $(21,1 \pm 1,9)$ пг/мл та на 14-у добу в жодній він ще не досягав контрольного рівня. При імунокорекції в усіх трьох дослідних групах ступінь зниження ІЛ-4 був значнішим, ніж у групі порівняння: в 1-й – на 21,5 % та майже однаково – в 2-й та 3-й групах – відповідно на 35,6 та 30,9 %. Наприкінці другого тижня лікування вірогідне зростання рівнів ІФН- γ спостерігалось в усіх групах хворих на ІМ середнього ступеня тяжкості. В той же час, у пацієнтів, що лікувались тільки за стандартною схемою, цей процес явно запізнювався порівняно з тими, хто додатково отримував імуномодулятори. Так, на 14-у добу лікування в 1-й дослідній групі рівень ІФН- γ збільшився на 58,3 % порівняно з таким до початку терапії, в 2-й – на 83,6 %, в 3-й – на 77,6 %, а в групі порівняння – лише на 37,5 %. На тлі імунокорекції спостерігалось зменшення існуючого дисбалансу між прозапальними та проти-запальними цитокінами.

Таким чином, клінічна ефективність імуномодуляторів зумовлена стимуляцією функціональної активності лімфоцитів шляхом нормалізації балансу імунорегуляторних клітин, відновлення гумо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Динаміка показників клітинного та гуморального імунітету у хворих на ІМ середнього ступеня тяжкості при лікуванні за різними схемами ($M \pm m$)

Показник	Група порівняння (n=9)		Дослідна група					
			1-а (n=13)		2-а (n=17)		3-я (n=15)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
CD3, %	63,6 $\pm$ 1,7	65,2 $\pm$ 2,1	64,0 $\pm$ 1,8	67,3 $\pm$ 2,0	63,7 $\pm$ 1,7	72,1 $\pm$ 1,9 ²	63,9 $\pm$ 1,8	69,5 $\pm$ 2,0 ¹
CD4, %	44,0 $\pm$ 1,7	44,7 $\pm$ 3,0	44,4 $\pm$ 2,1	41,3 $\pm$ 2,8	44,4 $\pm$ 1,9	38,9 $\pm$ 2,5 ¹	44,9 $\pm$ 1,9	40,7 $\pm$ 2,6
CD8, %	16,1 $\pm$ 2,0	16,1 $\pm$ 1,2	15,9 $\pm$ 1,8	19,2 $\pm$ 1,1 ¹	16,2 $\pm$ 2,0	24,3 $\pm$ 1,1 ²	15,7 $\pm$ 1,9	20,4 $\pm$ 1,1 ²
CD16, %	11,0 $\pm$ 2,0	13,7 $\pm$ 1,3	11,0 $\pm$ 2,0	15,0 $\pm$ 1,2 ¹	10,7 $\pm$ 1,8	16,8 $\pm$ 1,2 ²	10,2 $\pm$ 1,7	15,6 $\pm$ 1,3 ²
CD19, %	20,5 $\pm$ 2,0	20,3 $\pm$ 1,9	19,8 $\pm$ 1,8	18,6 $\pm$ 1,7	20,7 $\pm$ 1,9	14,8 $\pm$ 1,6 ²	20,7 $\pm$ 1,9	16,5 $\pm$ 1,8 ¹
РБТЛ із ФГА, %	68,5 $\pm$ 2,0	69,3 $\pm$ 1,9	69,4 $\pm$ 1,9	73,0 $\pm$ 2,7	69,6 $\pm$ 2,0	81,7 $\pm$ 1,5 ¹	69,0 $\pm$ 2,0	80,4 $\pm$ 1,8 ¹
IgM, г/л	2,9 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,2 ¹	3,0 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,1 ²	2,9 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,2 ²
IgA, г/л	1,8 $\pm$ 0,0	2,3 $\pm$ 0,2 ²	1,9 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,2 ¹	1,9 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,2 ¹
IgE, МО	171,4 $\pm$ 19,0	129,0 $\pm$ 18,3 ²	185,4 $\pm$ 24,4	121,0 $\pm$ 17,7 ²	176,1 $\pm$ 22,2	88,1 $\pm$ 15,2 ²	180,3 $\pm$ 23,5	97,4 $\pm$ 15,7 ²
IgG, г/л	12,1 $\pm$ 1,1	14,4 $\pm$ 1,7 ¹	11,9 $\pm$ 1,0	13,6 $\pm$ 1,8	11,9 $\pm$ 1,0	11,5 $\pm$ 2,0	11,7 $\pm$ 1,0	12,3 $\pm$ 1,9
ЦІК, ум. од.	144,7 $\pm$ 10,7	126,1 $\pm$ 9,2	147,5 $\pm$ 12,0	120,1 $\pm$ 7,4 ¹	149,2 $\pm$ 11,4	111,2 $\pm$ 5,2 ²	151,4 $\pm$ 12,8	118,0 $\pm$ 7,0 ²
ІЛ-4, пг/мл	149,2 $\pm$ 11,6	129,3 $\pm$ 11,3	154,4 $\pm$ 14,1	121,2 $\pm$ 12,1 ¹	159,1 $\pm$ 13,0	102,4 $\pm$ 10,0 ²	153,5 $\pm$ 12,3	106,0 $\pm$ 9,8 ²
ФНП-б, пг/мл	44,4 $\pm$ 3,9	47,1 $\pm$ 2,8	45,8 $\pm$ 3,8	45,1 $\pm$ 3,0	47,2 $\pm$ 4,1	37,0 $\pm$ 2,7 ²	47,0 $\pm$ 4,2	38,2 $\pm$ 2,8 ²
ІФН-г, пг/мл	27,5 $\pm$ 2,1	37,8 $\pm$ 1,9 ²	27,6 $\pm$ 2,1	43,7 $\pm$ 1,9 ²	26,5 $\pm$ 2,0	48,6 $\pm$ 2,1 ²	26,9 $\pm$ 2,0	47,8 $\pm$ 2,1 ²
ІЛ-4/ІФН-г	5,4 $\pm$ 0,7	3,4 $\pm$ 0,4 ²	5,6 $\pm$ 0,5	2,8 $\pm$ 0,4 ²	6,0 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,2 ²	5,7 $\pm$ 0,5	2,2 $\pm$ 0,3 ²

Примітки:

1 – $P < 0,1$ при порівнянні результатів до і на 14-ту добу лікування всередині групи;

2 – $P < 0,05$ при порівнянні результатів до і на 14-ту добу лікування всередині групи.

ральних факторів імунітету, позитивним впливом на цитокіновий профіль за рахунок усунення дисбалансу між прозапальними та протизапальними цитокінами і цим визначає сприятливий перебіг ІМ. В літературі наводиться імуномодулюючий ефект імуноглобуліну [6, 11], проте існує точка зору, що висока мутагенність ВЕБ дозволяє йому на певний час уникнути дії специфічних імуноглобулінів до вірусу, що були напрацьовані до його мутації [9], і це є причиною виникнення вторинного імунодефіциту та малої ефективності специфічного імуноглобуліну.

Отже, при середньому ступеню ІМ, на тлі значного вірусного навантаження, порушення клітинних механізмів протівірусного захисту та зниження здатності до інтерферогенезу найдоцільнішим є призначення рекомбінантного ІФН- α .

Висновки

1. Початково адекватна імунореактивність, а саме клітинно-опосередкована спрямованість імунної відповіді та підвищена продукція власно-

го ІФН, робить недоцільною імунокорекцію при легкому ступеню ІМ.

2. В гостру фазу ІМ середнього ступеня тяжкості, враховуючи зниження здатності до інтерферогенезу, перевага надається терапії рекомбінантними ІФН, а доцільність застосування специфічного імуноглобуліну проти ВЕБ потребує індивідуального підходу.

3. Одночасне призначення двох імуномодулюючих препаратів (специфічного імуноглобуліну проти ВЕБ та рекомбінантного ІФН- α – лаферобіону) не супроводжується потенціюванням їх ефектів, а призначення зайвого парентерального препарату вважається клінічно та економічно необґрунтованим.

Література

1. Возіанова Ж.І. Інфекційний мононуклеоз // Інфекційні і паразитарні хвороби. – Т. 1. – К.: Здоров'я, 2000. – С. 180-198.
2. Rickinson A.B., Kieff E. Epstein-Barr virus in fields virology / D.M. Knipe and P.M. Howley, ed. – Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams&Wilkins, 2001. – P. 2575-2627.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Tsai M.-H., Hsu C.-J., Yen M.-H. et al. Epstein Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk factor analysis for complications in hospitalized children // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2005. – V. 38. – P. 255-261.

4. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection // N. Engl. J. Med. – 2000. – V. 343. – P. 481-492.

5. Balfour H., Holman C.I., Hokanson K.M. et al. eds. A prospective study of Epstein virus and host interaction during acute infectious mononucleosis // J. Infect. Dis. – 2005. – V. 192, N 11. – P. 1505-1512.

6. Иванова В.В., Родионова О.В., Букина А.А. и др. Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и лечению // Росс. вестн. перинатол. педиатрии. – 2001. – № 1. – С. 43-48.

7. Шевченко Л.Ю., Покровська Т.В., Бельдїй В.І., Алексанян Т.І. Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу в дорослих // Інфекційні хвороби. – 2005. – №3. – С. 26-30.

8. Faulkner J.C., Kracjewski A.S., Crawford D.H.A. The ins and outs of EBV infection // Trends in microbiology. – 2000. – P. 185-189.

9. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Новости медицины и фармации. – 2007. – №13 (219). – С. 20-21.

10. Коляда Т.І., Козько В.М., Меркулова Н.Ф. та ін. Клініко-імунологічні паралелі тяжкості перебігу захворювання на інфекційний мононуклеоз із особливостями імунної відповіді // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 1. – С. 10-13.

11. Turgeon A.F., Hutton B., Fergusson D.A. et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients

with sepsis // Ann. Intern. Med. – 2007. – V. 143. – N 2. – P. 193-203.

DIFFERENTIAL IMMUNE CORRECTION IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

T.I. Kolyada, V.M. Kozko, N.F. Merkulova, I.D. Andreyeva, O.M. Kolyada, S.V. Brusnik, O.M. Shcherbak

SUMMARY. The aim of the research was to ground the differential approaches to the immune correction therapy in infectious mononucleosis (IM) patients with different disease course.

The initially adequate immune reactivity and the increased production of own interferon predetermines the pointlessness of immune correction at minor disease severity. At mild disease severity of IM, when against a background of the viral load and the injury of cell mechanisms of antiviral protection insufficient production of proinflammatory cytokines is observed, the application of immune correctors, in particular, recombinant interferon- γ is proved. The expediency of specific immunoglobulin anti-EBV application requires individual approach, and the simultaneous application of two immunomodulators is not followed by potentiation of their effects.

Key words: infectious mononucleosis, immune response, immune correction therapy.

© Покровська Т.В., 2008

УДК 616.988.55+616.98-036.12[-07:616.155.3-097.37-07]

Т.В. Покровська

ДИНАМІКА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ ХРОНІЧНУ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Визначали вміст α -інтерферону (α -ІФ), інтерлейкіну (ІЛ)-2, ІЛ-4, ІЛ-10 у 68 підлітків з гострою і хронічною інфекцією, спричиненою вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ). Виявлено вірогідне ($P < 0,001$) підвищення концентрації сироваткових інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 у підлітків із гострою Епштейна-Барр вірусною

інфекцією (ГЕБВІ) та зниження концентрації α -ІФ порівняно з контрольною групою. У хворих на хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію (ХЕБВІ) в період загострення показники у сироватці крові ІЛ-2 та α -ІФ не перевищували референтних, у той же час підвищувалися рівні сироваткових ІЛ-4 та ІЛ-10. Результати

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тати дослідження вказують на важливу роль в імуннопатогенезі ЕБВ-інфекції порушення балансу Th-1/Th-2 цитокінової продукції, що сприяє персистенції ЕБВ-інфекції і формуванню хронічного процесу.

Ключові слова: Епштейна-Барр вірусна інфекція, гостра і хронічна, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, α -ІФ.

Найбільшу увагу сучасних дослідників з позиції мутагенної безпеки привертають герпесвіруси, особливо ВЕБ, який повсюдно поширений в людській популяції і може виявляти на організм тривалу дію внаслідок своєї здатності викликати латентну інфекцію і тривало персистувати в диференційованих клітинах імунної системи [1-4]. Беручи до уваги, що даних літератури про імуносупресивний ефект ВЕБ, клінічні прояви і баланс цитокінів у підлітків, хворих на гостру і ХЕБВ, у найближчий і віддалений період (6-7 міс.) після перенесеної хвороби практично немає, нам видається особливо важливим вивчення клініко-гематологічних і цитокінових порушень у цей період.

Мета роботи – встановити загальні закономірності клініко-гематологічних, цитокінових проявів у підлітків, хворих на гостру і хронічну ЕБВ-інфекцію, в гострому та віддаленому періодах (6-7 міс.) з метою визначення особливостей перебігу, наслідків і методів профілактики хвороби.

Матеріали і методи

Спостерігали 68 підлітків віком від 14 до 17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській інфекційній клінічній лікарні протягом 2005-2007 рр.

Діагноз ГЕБВІ встановлено за типовими клінічними симптомами, змінами в загальному аналізі крові (підвищення кількості мононуклеарних лейкоцитів, поява атипичних мононуклеарів – АМ) й підтверджено даними серологічних і вірусологічних досліджень.

Методом ІФА з використанням діагностичних тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Санкт-Петербург, Росія) виявляли антитіла до специфічних антигенів ВЕБ: anti-VCA IgM, anti-EA IgG, anti-EBNA IgG. Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) проводили індикацію ДНК ВЕБ у слині і зішкребку зі слизової оболонки ротоглотки.

У результаті проведеного комплексного клініко-лабораторного обстеження виділено 2 групи пацієнтів. До першої групи увійшли підлітки, хворі на ГЕБВІ – 35 (51,5 %) осіб, до другої – пацієнти з ХЕБВІ – 33 (48,5 %) особи.

Рівень концентрації сироваткових цитокінів вивчали методом ІФА за допомогою тест-систем ООО «Про-

теїновий контур» (Санкт-Петербург, Росія). Вимірювання проводили за допомогою вертикального спектрофотометра Sunrisc «TECHN» (Австрія, 2006 р.). Кількісний вміст цитокінів у сироватці крові виражали в пг/мл. Дослідження на цитокіни проведені у 19 (54,3 %) пацієнтів на ГЕБВІ і в 21 (63,6 %) – ХЕБВІ. Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих після виписування з лікарні через 6-7 міс. визначали у 9 пацієнтів на ГЕБВІ і у 9 – на ХЕБВІ. Контрольну групу склали 20 здорових осіб (донори) віком від 18 до 27 років.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз клінічних симптомів 68 підлітків, хворих на ЕБВ-інфекцію, показав, що у більшості випадків (62,9 %) хвороба починалася гостро, у решти пацієнтів – поступово. Ступінь тяжкості недуги оцінювали за яскравістю симптомів інтоксикації, лімфаденопатії, запальних змін у ротоглотці, гепато- і спленомегалії: тяжка форма хвороби спостерігалась у 33,3 % підлітків, середньотяжка – у 66,7 %. Госпіталізація хворих переважно була пізньою: 43,3 % пацієнтів госпіталізовані в кінці 1-го тижня хвороби, 33,4 % – на 2-му тижні і 23,3 % – на 3-му тижні хвороби й пізніше. Таким чином, на 2-3-му тижнях хвороби ушпиталено 56,7 % пацієнтів.

У 35 хворих на ГЕБВІ виявлені антитіла до ВЕБ. Серед обстежених у 12 (34,3 %) осіб виявлені anti-VCA IgM, що свідчить про ранню первинну ЕБВ-інфекцію, у 23 (65,7 %) – anti-VCA IgM і anti-EA IgG, що відображає біжучу гостру інфекцію. ДНК ВЕБ методом ПЛР у гострому періоді хвороби визначали у слині і зішкребку слизу з ротоглотки у 25 підлітків, у 15 з них (60,0 %) отримано позитивний результат.

Хронічна форма ЕБВ-інфекції спостерігалась переважно у пацієнтів, які часто хворіли, та в осіб з обтяженим преморбідним фоном (80,0 %).

За результатами серологічних досліджень хворих з ХЕБВ-інфекцією можна умовно розділити на такі підгрупи. У 1-у підгрупу увійшли 14 (42,4 %) пацієнтів, в яких методом ІФА виявлені антитіла до всіх антигенів вірусу: anti-VCA IgM, anti-EA IgG, anti-EBNA IgG, що можна розцінити як реактивацію інфекційного процесу [1, 5]. У слині і зішкребку зі слизової оболонки ДНК ВЕБ виявлено у 12 (85,7 %) осіб з цієї групи. У 2-у підгрупу було вибрано 12 (36,4 %) осіб з високими титрами антитіл до ядерного антигену anti-EBNA IgG і відсутністю anti-VCA IgM і anti-EA IgG, що очевидно відображає неповну ремісію. У всіх хворих цієї підгрупи ідентифіковано ДНК ВЕБ. У 3-ю підгрупу виділили

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

7 (21,2 %) осіб з високими титрами антитіл до капсидного і ядерного антигенів (anti-VCA IgM і anti-EBNA IgG) за відсутності anti-EA IgG – атипова реактивація. Позитивний результат ПЛР щодо виявлення ДНК ВЕБ у слині й зішкребку зі слизової оболонки ротової порожнини отримано у 4 (57,1 %) хворих з цієї підгрупи.

Як у пацієнтів на гостру, так і на хронічну ЕБВ-інфекцію перебіг хвороби характеризувався поліморфізмом клінічних проявів і різною яскравістю окремих симптомів у динаміці хвороби. Згідно з нашими спостереженнями, гарячка вище 39,0 °C вірогідно частіше ($P < 0,01$) спостерігалась у хворих на ГЕБВІ (94,1 %), ніж на ХЕБВІ (69,3 %).

Порівняно клініко-лабораторну характеристику у підлітків на гостру і хронічну ЕБВ-інфекцію.

У пацієнтів з ГЕБВІ вірогідно частіше спостерігалися інтоксикаційний, астеновегетативний, лімфопроліферативний синдроми порівняно із

пацієнтами на хронічний перебіг. У хворих на ХЕБВІ вірогідно частіше виявляли хронічний тонзиліт, артралгічний і кардіальний синдроми. Частим симптомом у хворих обох груп був гострий тонзиліт, який діагностовано відповідно у 91,4 % і у 75,7 % пацієнтів ($P > 0,05$). Тонзиліт характеризувався помірною гіперемією слизової ротоглотки, гіперплазією і набряком піднебінних мигдаликів різного ступеню, болючістю при ковтанні, наявністю білих, біло-жовтих або сірих нальотів, які утримувалися довше порівняно з банальною ангіною бактерійної етіології. Одним із найбільш постійних симптомів є гепатоспленомегалія. Залучення в патологічний процес печінки клінічно виявлено у 91,4 % підлітків із ГЕБВІ і 90,9 % з ХЕБВІ у вигляді збільшення її розмірів, збільшення селезінки відповідно – у 80,0 і 75,7 %. Основні клінічні синдроми у підлітків на ХЕБВІ в різних підгрупах представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Основні клінічні синдроми у підлітків з ХЕБВІ в різних підгрупах

Синдром	I підгрупа – реактивація (n=14)		II підгрупа – неповна ремісія (n=12)		III підгрупа – атипова реактивація (n=7)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Інтоксикаційний	13	92,8*	2	22,2	2	28,5
Астеновегетативний	13	92,8*	2	22,2	4	57,1
Гострий тонзиліт (лакунарно-фібринозний)	14	100,0*	6	50,0	7	100*
Хронічний тонзиліт	13	92,8*	5	41,7	7	100*
Лімфопроліферативний синдром	13	92,8	11	91,7	6	85,7
Кардіальний	14	100,0*	3	25,0	7	100*
Артралгічний	1	7,1*	8	66,7	3	42,8

Примітка. * – $P < 0,001$ порівняно з підлітками 2-ї підгрупи.

Так, у підлітків у стадії реактивації (1-а підгрупа) вірогідно частіше спостерігалися інтоксикаційний, астеновегетативний синдроми, гострий лакунарно-фібринозний тонзиліт, загострення хронічного тонзиліту, а також кардіальний синдром порівняно з підлітками 2-ї підгрупи (неповна ремісія). У той же час, у пацієнтів 2-ї підгрупи клінічні прояви хвороби були помірними і статистично вірогідно переважав тільки артралгічний синдром. У пацієнтів 3-ї підгрупи (стадія атипової реактивації), як і в 1-й підгрупі, частіше спостерігалися гострий лакунарно-фібринозний тонзиліт та загострення хронічного тонзиліту, а також кардіальний синдром.

У всіх пацієнтів мав місце лімфопроліферативний синдром, який проявлявся гіпертрофією но-

соглоткових і піднебінних мигдаликів, генералізованою лімфаденопатією зі збільшенням 6-8 груп лімфатичних вузлів у всіх обстежених. Максимальної гіпертрофії сягали підщелепні та передньо- і задньошийні лімфовузли. Кардіальний синдром характеризувався болем в ділянці серця, дихальною аритмією, систолічним шумом над верхівкою, тахікардією, інколи брадикардією.

Порівняльна характеристика лабораторних даних показала, що у хворих на ГЕБВІ лейкоцитоз виявлявся значно частіше, ніж при ХЕБВІ (відповідно 90,5 і 73,3 %, $P < 0,02$). Також у хворих на ГЕБВІ частіше спостерігався лімфоцитоз порівняно з хворими на ХЕБВІ (відповідно 93,7 і 80,0 % $P < 0,05$), підвищена кількість мононуклеарів, поява атипових мононуклеарів (від 11 до

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

52 % у підлітків на ГВЕБІ і від 8 до 43 % – із ХВЕБІ), збільшена ШОЕ.

Були встановлені високі рівні прозапальних (ІЛ-2) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) інтерлейкінів. У хворих на ГВЕБІ рівень цитокінів, що вивчалися, в декілька разів перевищував показники здорових осіб. Цей факт, напевно, відображає глибокі зміни в імунній відповіді.

Показники регуляторних цитокінів у сироватці крові всіх хворих на ХВЕБІ мали свої особливості, підвищення або зниження концентрації сироваткових цитокінів були більш помірними відносно контрольної групи.

Серед прозапальних цитокінів особливе місце займає ІЛ-2. Він відомий як аутокринний і паракринний модулятор різних біологічних реакцій, відіграє центральну роль у регуляції клітинного імунітету.

Встановлено, що у хворих на ГВЕБІ рівень сироваткового ІЛ-2 був значно підвищеним (у 5 разів), що вірогідно більше порівняно з контрольною групою ($P < 0,001$). У пацієнтів із ХВЕБІ в період загострення спостерігалась нижча концентрація цього інтерлейкіну у сироватці крові – ($48,1 \pm 3,32$) пг/мл, що не перевищувала референтних значень ($P > 0,05$) (табл. 2, 3). Значне підвищення рівня ІЛ-2 відображає тяжкість, об'єм патологічного запалення, зрив компенсаторно-приспосувальних механізмів адаптації і хронізацію процесу [6-10].

У віддалений період (через 6-7 міс. після виписування зі стаціонару) у хворих на ГВЕБІ спостерігалось зниження показників сироваткового ІЛ-2 в 2 рази (порівняно з гострим періодом хвороби), а при ХВЕБІ – збільшення його концентрації майже в 2 рази порівняно з контрольною групою ($P < 0,001$).

Через 6-7 міс. після виписування зі стаціонару у 9 пацієнтів із ГВЕБІ спостерігався синдром загальної інтоксикації, при цьому ознаки мононуклеозного синдрому зменшувались. Збільшеними залишалися задньо- і передньошийні лімфатичні вузли (8 осіб). Носове дихання, розміри піднебінних мигдаликів, печінки відновилися майже у всіх пацієнтів. Спленомегалії не було.

В 11 пацієнтів на ХВЕБІ через 6-7 міс. після виписування з лікарні спостерігались слабкі симптоми інтоксикації, прояви аденоїдиту (у 3), в ротоглотці розлита гіперемія слизової оболонки, збільшення мигдаликів сягало II-III ступеня (у 7), залишалися збільшеними передньошийні і підщелепні лімфатичні вузли (до 2 см у 8 осіб), а в деяких випадках – задньошийні (у 4), у 6 осіб була збільшена печінка до 4 см нижче краю реберної дуги (по середньоключичній лінії), щільноеластичної консистенції, у 2 осіб була збільшена селезінка до 2 см. Кардіальний та артралгічний синдроми утримувалися у всіх пацієнтів. За цей період 3 особи перехворіли на ГРВІ, 2 – лікувались з приводу лакунарного тонзиліту.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика середніх рівнів сироваткових цитокінів у підлітків із ГВЕБІ в гострому періоді та динаміці хвороби, пг/мл ($M \pm m$)

Група хворих	α -ІФ, пг/мл		ІЛ-2, пг/мл		ІЛ-4, пг/мл		ІЛ-10, пг/мл	
	1 тиж., n=19	6 міс., n=9	1 тиж., n=19	6 міс., n=9	1 тиж., n=19	6 міс., n=9	1 тиж., n=19	6 міс., n=9
Підлітки	$17,90 \pm 1,93$	$92,10 \pm 11,08^*$	$291,60 \pm 45,31^*$	$146,56 \pm 25,68^*$	$319,90 \pm 34,60^*$	$180,67 \pm 3,89^*$	$400,73 \pm 39,42^*$	$286,52 \pm 46,83^*$
Контроль	$21,14 \pm 2,63$		$48,53 \pm 4,89$		$21,97 \pm 1,32$		$35,49 \pm 2,68$	

Примітка (тут і далі). * – $P < 0,05-0,001$ порівняно з контрольною групою.

Серед прозапальних цитокінів особливе місце займає α -ІФ. Основним механізмом його дії є не пряма інактивація вірусів, а опосередкований вплив через високочутливі клітини з індукцією в них противірусної активності [11, 12]. ІЛ-2, як і α -ІФ, є продуцентом Th-1 типу.

Рівні сироваткового α -ІФ у підлітків в гострому періоді ГВЕБІ та в період загострення ХВЕБІ не перевищували референтних, тобто були низьки-

ми порівняно з контрольною групою. Таким чином, клітинний тип імунної відповіді не функціонує достатньою мірою на початкових етапах ВЕБ-інфекції: продукція α -ІФ недостатня. Можливо, тому хвороба розвивається і є системною. У віддалений період відбувалося підвищення рівня цього цитокіну у пацієнтів на ГВЕБІ у 4 рази, на ХВЕБІ – в 2,5 рази, що вірогідно порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зменшення вмісту ІЛ-2 та α -ІФ у пацієнтів на ХЕБВІ супроводжувалося одночасним підвищенням вмісту таких протизапальних цитокінів, як ІЛ-4 та ІЛ-10, що ймовірно, пов'язано з їх здатністю пригнічувати функцію Th-1 та пригнічувати продукцію α -ІФ. Високий вміст цих цитокінів у сироватці крові вказує на значний вплив Th-2-лімфоцитів і перевагу реакцій гуморального типу.

У пацієнтів із ГЕБВІ в гострому періоді хвороби рівень сироваткового ІЛ-4 був більше в 14 разів, ІЛ-10 – в 11 разів порівняно з контрольною групою, що статистично вірогідно ($P < 0,001$). У період

загострення в осіб із ХЕБВІ вміст сироваткового ІЛ-4 майже в 5 разів вищий, ІЛ-10 – в 4 рази ($P < 0,001$) порівняно з контрольною групою ($21,97 \pm 1,32$ і $35,49 \pm 2,68$ пг/мл).

Незалежно від ступеня тяжкості через 6 міс. концентрація сироваткового ІЛ-4 у підлітків із ГЕБВІ значно зменшилась, меншою мірою при ХЕБВІ. Показники рівнів сироваткового ІЛ-10 зменшилися за такою ж закономірністю. Як відомо, ІЛ-4 відіграє роль стимулятора вироблення антитіл В-клітинами та їх селекції, щоб плазмодитами вироблялись специфічні антитіла [5, 11].

Таблиця 3

Порівняльна характеристика середніх рівнів цитокінів у підлітків на ХЕБВІ в період загострення та в динаміці хвороби, пг/мл ($M \pm m$)

Група хворих	α -ІФ пг/мл		ІЛ-2		ІЛ-4 пг/мл		ІЛ-10 пг/мл	
	1 тиж., n=21	6 міс., n=9	1 тиж., n=21	6 міс., n=9	1 тиж., n=21	6 міс., n=9	1 тиж., n=21	6 міс., n=9
Підлітки	$15,41 \pm 0,75$	$51,78 \pm 3,84^*$	$48,09 \pm 6,19$	$86,30 \pm 5,71^*$	$102,38 \pm 5,78^*$	$70,06 \pm 3,89^*$	$136,72 \pm 16,20^*$	$94,61 \pm 5,38^*$
Контроль	$21,14 \pm 2,63$		$48,53 \pm 4,89$		$21,97 \pm 1,32$		$35,49 \pm 2,68$	

Особлива роль в імунній відповіді при ІМ надається ІЛ-10, аналог якого продукує сам вірус. Як відомо, ІЛ-10 є сильним інгібітором макрофагів і Th-1-лімфоцитарних реакцій, що відображає тяжкість і ступінь патологічного процесу. Переважаюча продукція ІЛ-10 і зниження продукції α -ІФ впливає на перебіг імунних реакцій і персистенцію ВЕБ. Якщо внаслідок протидії вірусу організму людині не вдається реалізувати протівірусну стратегію, то баланс Th-1/Th-2 зміщується в бік субпопуляції Th-2 з перевагою характерних для неї цитокінів – ІЛ-4 і ІЛ-10, що призводить до тривалої персистенції збудника з хронізацією процесу [9, 13]. Тривала персистенція ВЕБ обумовлює імунодефіцитний стан за рахунок індукції білка, подібного до імуносупресивного цитокіну ІЛ-10 [4].

Враховуючі показники сироваткових цитокінів у динаміці, а також симптоми, які спостерігалися у пацієнтів через 6-7 міс. після виписування з лікарні, рекомендовано диспансерне спостереження за реконвалесцентами проводити не менше 1 року.

Результати досліджень цитокінового статусу пацієнтів показали, що основна тенденція змін у хворих полягала в дисбалансі продукції в системі про- і протизапальних цитокінів, обумовлених порушенням регуляції імунної відповіді. Імунні порушення при ЕБВ-інфекції є комплексними, вони

стосуються як клітинного, так і гуморального ланцюга, слугують критерієм тяжкості хвороби.

Умовою формування рецидивного перебігу ЕБВ-інфекції є неадекватна цитокінова відповідь у гострій фазі ІМ, яка характеризується недостатньою активацією синтезу прозапальних цитокінів α -ІФ та ІЛ-2, при посиленій секреції протизапальних цитокінів Th-2 типу ІЛ-4 та ІЛ-10. Розвиток імунної відповіді у хворих в гострому періоді ЕБВ-інфекції відбувається в умовах значного підвищення рівня ІЛ-2, який виступає в імунопатогенезі як ростовий фактор, що сприяє інтенсивній проліферації Т-клітин і В-лімфоцитів.

За нашими даними, хронізація процесу при ЕБВ-інфекції призводить до зменшення рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів, хоча сироваткова концентрація досліджуваних цитокінів у пацієнтів з ХЕБВІ перевищувала відповідні рівні в контрольній групі. Відомо, що перебіг ЕБВ-інфекції залежить від стану імунної системи макроорганізму, при цьому протівірусний імунітет значною мірою зумовлений продукцією цитокінів. Дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга є ключовою ланкою імунних порушень при ЕБВ-інфекції, а незбалансованість продукції цитокінів Т-хелперами 1-го і 2-го типів відіграє важливу роль в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні ЕБВ-інфекції.

Висновки

1. У пацієнтів з ГЕБВІ виявлено підвищення рівнів ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 та зниження показників α -ІФ, що відображає перевагу гуморальної ланки імунної відповіді над клітинно-опосередкованими реакціями імунітету.

2. У хворих на ХЕБВІ в період загострення рівень ІЛ-2 та α -ІФ у сироватці крові не перевищував референтних значень, клітинний тип імунної відповіді не функціонує достатньою мірою.

3. У віддаленому періоді ГЕБВІ встановлено наростання рівнів сироваткового α -ІФ та зниження рівнів ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, у хворих на ХЕБВІ – наростання рівнів сироваткових α -ІФ та ІЛ-2 і зниження рівнів ІЛ-4 і ІЛ-10, що сприяє персистенції ЕБВ-інфекції, а також формуванню хронічного процесу.

4. Враховуючи показники сироваткових цитокінів у динаміці, а також симптоми, які спостерігалися у пацієнтів через 6-7 міс. після виписування з лікарні, рекомендовано встановити диспансерне спостереження за реконвалесцентами не менше 1 року.

Література

1. Cohen J.I. Epstein-Barr virus and immune system // JAMA. – 1997. – V. 278, N 6. – P. 510-514.
2. Nelson textbook of pediatrics. – 17th ed. / R.E. Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson. – Saunders, 2005. – P. 765-778.
3. Sitki-Green D.L., Edwards R.H., Covington M.M., Raab-Traub N. Biology of Epstein-Barr virus during infectious mononucleosis // J. Infect. Dis. – 2004. – V. 189, N 3. – P. 483-492.
4. Потарская Е.В. Ближайшие и отдаленные клинико-лабораторные проявления инфекционного мононуклеоза у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. – 28 с.
5. Mandell G.I., Bennett J.E., Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. – Elsevier, 2005. – P. 1802-1856.
6. Васюнин А.В. Роль нейроэндокринноиммунных изменений в патогенезе инфекционного мононуклеоза: подходы к диагностике и терапии: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2005. – 34 с.
7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М: Мир, 2000. – 354 с.

8. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-27.

9. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и терапии инфекционных заболеваний // Матер. VI Росс. съезда врачей-инфекционистов. – СПб, 2003. – С. 353-354.

10. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. – Киев: Наукова думка, 1988. – 156 с.

11. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9-17.

12. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 604 с.

13. Dugas N., Palacios-Calender M., Dugas B. et al. Regulation by endogenous IL-10 of the expression of NO-synthase induced after ligation of CD 23 in human monocytes // Cytokines. – 1998. – V. 10. – P. 680-689.

KYNAMICS OF CYTOKINE PROFILE IN TEENAGERS WITH ACUTE AND CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION

T.V. Pokrovskaya

SUMMARY. Levels of cytokines α -IF, IL-2, IL-4, IL-10 were studied in 68 patients with Epstein-Barr viral (EBV) infection. The concentration of serum interleukines IL-2, IL-4, IL-10 was increased significantly ($P<0,001$) in teenagers with acute EBV-infection and the level of alfa-interferon was decreased. At patients with chronic EBV-infection in exacerbation stage the levels of IL-2 and alfa-interferon in blood serum didn't exceed the referent ones, at the same time the levels of serum IL-4 and IL-10 were increased. The results of investigation confirm the role of disbalance of Th1/Th2 cytokine production in immunopathogenesis of Epstein-Barr infection. These are the reasons for infection persistence and chronic process formation.

Key words: Epstein-Barr viral infection, acute and chronic, IL-2, IL-4, IL-10, α -interferon.

І.Р. Мавлянов, Б.В. Шукуров

ІНДУКЦІЯ АПОПТОЗУ ЛІМФОЦИТІВ ПРИ ГОСТРОМУ ГЕПАТИТІ В ДІТЕЙ – ЧИ Є МАРКЕРОМ ЦИТОЛІЗУ ГЕПАТОЦИТІВ?

Ташкентська медична академія (Узбекистан)

У дітей з гострим гепатитом В (ГГВ) вивчено експресію активаційних рецепторів CD25, CD95, CD38 і показники цитолізу: рівень АлАТ і АсАТ у сироватці крові. Показано, що ГГВ у дітей супроводжується підвищенням експресії рецепторів CD25, CD95 і CD38, що вказує на прискорення апоптозу лімфоцитів крові. У сироватці крові хворих дітей спостерігається підвищення рівня АлАТ і АсАТ. Зроблено висновок, що наявність прямої залежності між індукцією апоптозу лімфоцитів крові і ферментемією не дозволяє однозначно судити про прямий зв'язок між апоптозом лімфоцитів і апоптоз-опосередкованим цитолізом гепатоцитів.

Ключові слова: апоптоз, цитоліз, гепатит В.

Відомо, що в основі цитолітичного синдрому при вірусних гепатитах пріоритетна роль належить апоптоз-опосередкованій загибелі гепатоцитів [1, 2]. Дослідженнями останніх років встановлено, що запрограмована загибель клітин є складним, багатовступінчастим процесом, здійснюваним ліганд-рецепторними взаємовідносинами. В реалізації апоптозу гепатоцитів істотне значення мають цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ), НК-клітини (натуральні кілери), а також ряд прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-2, інтерферон- γ та ін.), що виробляються моноклеарними і поліморфноядерними клітинами крові [3, 4]. Разом з тим, у доступній літературі немає достатніх відомостей про роль апоптозу цих клітин при вірусних гепатитах різної етіології.

У зв'язку з цим метою роботи було вивчити апоптоз лімфоцитів крові при ГГВ у дітей в порівняльному аспекті з показниками цитолізу гепатоцитів.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 39 хворих дітей з клінічним діагнозом ГГВ, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційній клініці Ташкентської медичної ака-

демії. Маркери гепатиту В визначали методом ІФА. Цитолітичний синдром оцінювали визначенням рівня ферментів АлАТ і АсАТ у сироватці крові з використанням стандартного набору BIO-LA-TEST (PLIVA-Lachema). На підставі значень ферментів АлАТ і АсАТ прораховували коефіцієнт де Рітца [5]. Дослідження імунного статусу проводили в лабораторії імунно- і алергодіагностики Інституту імунології АН РУз (зав. лаб. к.б.н. Залялієва М.В.). Відносний зміст субпопуляцій лімфоцитів і маркерів активації CD25, CD38, CD95 визначали за допомогою моноклональних антитіл, виробництва Мед Біо Спектр МЗ РФ (Москва). Контрольну групу склали 10 «умовно здорових» дітей. Статистична обробка одержаних результатів проводилась методом варіаційної статистики, обчисленням середньої арифметичної (М), середнього квадратичного відхилення, критерію Стюдента (t). Результати вважалися достовірними при $P < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

У дітей, хворих на ГГВ, в розпал хвороби спостерігається підвищення експресії активаційних маркерів CD25, CD95 і CD38 (табл. 1). Так, при цьому відносна кількість CD25-клітин перевищувала контрольні значення в середньому в 1,2 разу. Вивчення CD38-клітин виявило достовірне їх збільшення порівняно з групою контролю в середньому в 2 рази ($P < 0,05$). Відомо, що одним з шляхів реалізації апоптозу клітин є стимуляція Fas-R рецептора, якій знаходиться на поверхні клітин-мішеней, за допомогою Fas-L ліганду [6, 7]. Маркером FasR/FasL зумовленого запуску апоптозу клітин є експресія рецептора CD95.

Як видно з одержаних результатів, у дітей з ГГВ відзначено достовірне підвищення відносного вмісту лімфоцитів, несучих рецептор для FAS-залежного апоптозу – CD95, яке у стадії розпалу перевищує значення контролю в 1,7 разу ($P < 0,05$). Отже, можна припустити, що при ГГВ у дітей має

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1
Показники імунної системи і цитолізу при ГГВ у дітей

Показник	Контрольна група	Дослідна група
CD95, %	14,2±3,4	25,3±4,2*
CD25, %	19,4±4,2	25,1±3,4
CD38, %	15,1±3,1	31,5±4,1*
АлАТ, мМ/л×год	0,1-0,68	4,0-6,8 (5,4)*
АсАТ, мМ/л×год	0,1-0,45	1,2-3,35 (2,25)*
Коефіцієнт де Рітиса	1,5	0,3-0,5 (0,4)

Примітка. * – $P < 0,05$ порівняно з контролем.

місце індукція апоптозу лімфоцитів, яка підтверджується також підвищеною експресією рецептора CD25. Відомо, що CD25 є рецептором до α -ланцюга інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), що відображає ступінь вироблення цього цитокіну [1, 2, 8]. У той же час встановлено, що ІЛ-2 є не тільки прозапальним цитокіном, але і служить сигналом для запуску апоптозу клітин. Дійсно, вивчення зв'язку між рецепторами CD95 і CD25 показало наявність прямої позитивної кореляції. Отже, знайдена нами пряма залежність між вказаними показниками імунної системи ще раз підтверджує факт процесів запрограмованої загибелі клітин крові.

Проте аналіз результатів імунної системи показує, що не у всіх хворих дітей з ГГВ має місце індукція апоптотичних рецепторів CD95, CD25 і CD38. При цьому низькі значення експресії рецепторів CD25, CD95 і CD38 відзначалися відповідно у 44, 28 і 16 % обстежених хворих. У той же час аналіз цитолітичного синдрому свідчив про наявність високої ферментемії. Показники АлАТ в середньому перевищували нормальні значення в 7,5 разу, АсАТ – у 5 разів, а коефіцієнт де Рітиса знижувався в 3,5 разу ($P < 0,05$). Виходить, що реакція клітин імунної системи, у тому числі їх запрограмованої загибелі, при ГГВ має неодноспрямований характер, хоча в середньому в групі обстежених спостерігається підвищення експресії активаційних рецепторів, що нехарактерне для показників ферментемії, де спостерігається односпрямованість у бік їх підвищення. На наш погляд, підвищення рівня ферментів у крові переважно за рахунок АлАТ призводить до дестабілізації клітинного бар'єру, порушення проникності клітинної мембрани гепатоцитів і зниження коефіцієнта де Рітиса. Разом з тим, підвищення рівня ферментів, зокрема АсАТ, не виключає процес цитолізу гепатоцитів і шляхом некрозу.

Наявність прямої кореляції між показниками апоптозу лімфоцитів і ферментемією вказує на участь запрограмованої загибелі лімфоцитів у цитолізі гепатоцитів. Проте це припущення суперечить механізму Fas-R/Fas-L-залежного апоптозу гепатоцитів. Виходячи з даних літератури, логічно було б припустити, що в умовах індукції апоптозу в лімфоцитах, у тому числі ЦТЛ, НК-клітинах, запрограмована загибель гепатоцитів повинна була б знижуватися. Однак висока ферментемія підтверджує зворотне. З цього випливає, що ферментемія може виявитися результатом не тільки апоптозу, але й некрозу гепатоцитів, оскільки відомо, що в гепатоцитах існує певна рівновага між їх апоптотичною і некротичною загибеллю [4]. Але це припущення є не єдиним поясненням одержаних нами результатів і не виключає пріоритетну роль апоптозу гепатоцитів. Відомо, що запуск апоптозу гепатоцитів при ГВ може здійснюватися не лише через Fas-R рецептори, але і через інші рецептори апоптозу (TNF1, TNF2 та ін.), стимулом для яких можуть служити прозапальні цитокіни, рівень яких зростає у вогнищі запалення. На користь цього припущення говорить збільшення активаційного рецептора CD25. Необхідно відзначити і те, що вивчення апоптозу лімфоцитів проводилось в їх загальній популяції, з яких не всі лімфоцити беруть участь у запуску апоптозу.

Таким чином, проведені дослідження не дозволяють з точністю вказувати на пряму причетність апоптозу лімфоцитів крові до процесу запрограмованої загибелі гепатоцитів. Це вимагає вивчення апоптозу в окремих субпопуляціях лімфоцитів і/або безпосередньо в печінкових клітинах. Разом з тим, з'ясування цього питання мало б істотний внесок в розробку стратегії і тактики лікування гепатиту В з урахуванням апоптотичної загибелі клітин-мішеней.

Висновки

1. У дітей з ГГВ відзначається прискорення експресії рецептора CD95, яке прямо корелює з експресією рецептора CD25.
2. При ГГВ у дітей простежується пряма залежність між підвищенням експресії рецепторів CD95, CD25 і CD38 і показниками цитолізу (АлАТ і АсАТ).
3. Наявність прямої залежності між індукцією апоптозу лімфоцитів і ферментемією недостатньо відображає цитоліз гепатоцитів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 2. – С. 6-10.
2. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 237-243.
3. Буеверов А.О., Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю. Апоптоз лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови при хронических HBV и HCV инфекциях // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 6. – С. 33-36.
4. Буеверов А.О., Тихонина Е.В., Москалева Е.Ю. и др. Апоптоз периферических лейкоцитов при хронических вирусных гепатитах // Там же. – 2000. – № 6. – С. 30-33.
5. Рослый И.М., Абрамов С.В., Покровский В.И. Ферментемия – адаптивный механизм или маркер цитолиза? // Вестн. РАМН. – 2002. – № 8. – С. 3-8.
6. Аббасова С.Г., Липкин В.М., Трапезников Н.Н., Кушлинский Н.Е. Система FAS и FASL в норме и патологии // Вопросы биологической медицины, фармакологии, химии. – 1999. – № 3. – С. 3-17.
7. 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.
8. Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Северин Е.С. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 5. – С. 7-13.

INDUCTI_{ON} OF LYMPHOCYTE APPTOSIS AT ACUTE VIRAL HEPATITIS B IN CHILDREN – IS IT A MARKER OF HEPATOCYTE CYTOLYSIS?

I.R. Mavlyanov, B.V. Shukurov

SUMMARY. Expression of activation receptors CD25, CD95, CD38 and cytolysis parameters: the level of ALT and AST in blood serum were studied in children with acute hepatitis B. It was shown that acute hepatitis B in children was associated with enhanced expression of CD25, CD95, CD38 receptors which indicated the acceleration of blood lymphocyte apoptosis. The increase of ALT and AST levels was noted in blood serum of ill children. A conclusion was made that presence of direct relationship between induction of blood lymphocyte apoptosis and fermentemia didn't allow to unambiguously judge about direct relation between lymphocyte apoptosis and apoptosis-mediated hepatocyte cytolysis.

Key words: apoptosis, cytolysis, hepatitis B.

© Колектив авторів, 2008
УДК 616-022.6(477)

**І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська, І.Г. Костенко, Н.М. Тіхненко, Н.І. Миколенко,
Ж.В. Хатинська, А.А. Бойко**

ПОШИРЕННЯ РОТАВІРУСІВ У ВОДНИХ ОБ'ЄКТАХ ДОВКІЛЛЯ УКРАЇНИ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, централізована вірусологічна лабораторія Одеської обласної СЕС, вірусологічна лабораторія міської СЕС м. Києва, вірусологічна лабораторія Сумської обласної СЕС, вірусологічна лабораторія Харківської обласної СЕС

Показано доцільність використання нового методу концентрації на гідрогелі метилкремнієвої кислоти (ГГМКК) та алгоритмів санітарно-гігієнічних досліджень води з використанням простих/швидких тестів на основі імуно-хроматографічного аналізу (ІХА) з метою моніторингу води різного виду водокористуван-

ня. Вперше показано поширення ротавірусів (РВ) у водних об'єктах 20 адміністративно-територіальних зон України.

Ключові слова: вода, ротавірус, поширення, метод, моніторинг.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема забезпечення населення доброякісною, епідемічно безпечною питною водою актуальна в системі запобіжного санітарно-епідеміологічного нагляду. Відомо, що більше 1 млрд осіб у світі не мають постійного доступу до чистої води, ще 2,4 млрд – до належних засобів санітарії. Це призводить до катастрофічних наслідків: щорічно більше 2,2 млн осіб, головним чином у країнах, що розвиваються, вмирають від хвороб, пов'язаних з низькою якістю води; близько 6 000 дітей помирають щодня від хвороб, яким можна запобігти шляхом поліпшення санітарно-гігієнічних умов та вчасного контролюваного санітарно-вірусологічного моніторингу водних об'єктів довкілля. За даними ВООЗ, 25 % населення ризикує дістати хвороби, пов'язані зі споживанням неякісної питної води [1]. Це зумовлено загальним погіршенням стану поверхневих водойм у результаті забруднення господарсько-побутовими стічними водами, які є основними джерелами вірусного забруднення.

Останніми роками все більш помітним стає несприятливий вплив стічних вод на підземні вододжерела. Так, за даними Центральної СЕС МОЗ України, впродовж 1994-2004 рр. в країні офіційно зареєстровано 61 спалах гострих кишкових вірусних інфекцій, пов'язаних з водним фактором передачі збудника. Постраждало 8 083 особи, з них біля 50 % – діти. За даними вірусологічних досліджень, РВ були виявлені у 3 353 осіб, що склало 40,5 % від усіх постраждалих [2, 3]. Взагалі спалахи реєструвалися на 17 адміністративних територіях усіх регіонів України [4]. З початку 2008 р. вже мав місце спалах ротавірусного гострого ентериту, пов'язаний із вживанням недоброякісної питної води, у Червонограді Львівської області, де внаслідок цього постраждало 30 осіб, з них 24 дітини.

Разом з цим, багато питань, що стосуються особливостей поширення РВ, їх виділення та індикації з проб води різного виду водокористування в цілому вивчені недостатньо.

Метою дослідження стало вивчення особливостей поширення ротавірусів групи А в стічних водах, у відкритих водоймах і питній воді 20 регіонів України впродовж 2005-2006 рр.

Матеріали і методи

Збір і підготовка проб з водних об'єктів довкілля (стічної, відкритих водойм і питної води) для вірусологічних досліджень були проведені відповідно до методичних вказівок [5].

Питну воду відбирали безпосередньо в стерильний посуд без застосування гумових (латексних) шлангів, водорозподільних сіток або насадок. Перед відбором проб, кран кінцевої ділянки периферичної водопостачальної мережі (або відвідний кран на етапі обробки води на водозабірних спорудах) тричі фламбували запаленим спиртовим факелом і спускали воду впродовж 10-15 хв при повністю відкритому крані.

Проби із загального потоку стічних вод відбирали вручну за допомогою батометру у стерильний скляний посуд об'ємом 1,0 л у стерильні скляні матраци для культури клітин, об'ємом 1,0-1,5 л, які заповнювали на дві третини.

Воду з відкритих водойм забирали вручну за допомогою батометра у стерильний посуд об'ємом 3 л, використовуючи плавучі засоби, мости або помости. Проби відбирали з глибини 10-15 см від поверхні води, придонні проби – на рівні 30-50 см від дна.

Проби води підземних джерел (у тому числі артезіанських свердловин) відбирали після тривалого відкачування води до встановлення постійного динамічного рівня у стерильний посуд об'ємом 10 л. Посуд наповнювали водою та щільно закривали стерильним гумовим корком або кришечкою та транспортували на холоді до лабораторій для подальшої роботи. Всього було досліджено 2 188 проб, з них 1 161 проба стічних вод.

Як сорбент використовували стандартизований ГГМКК, поліметилсилоксан «ПМС» виробництва ЗАТ «Екологоохоронна фірма КРЕОМА-ФАРМ» м. Київ [6].

У роботі були використані прості/швидкі тести на основі ІХА «CITO TEST ROTA» (ТОВ «Фармаско»), тест-системи для імуноферментного аналізу (ІФА) «Рота-антиген» (НДІЕМ ім. Пастера, Санкт-Петербург, Росія), тест-системи для виявлення РНК ротавірусу методом зворотної транскрипції і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) «АмпліСенс Rotavirus» (ЦНДІ епідеміології Російської Федерації). Виділення вірусів у культурі клітин (КК) Нер-2, штам *Cincinnati* (Женева), проводили на кафедрі вірусології НМАПО.

Використовували автоматичний промивач «WELLWASH 4MK-2» («THERMO ELECTRON», Фінляндія). Облік результатів ІФА здійснювали у двохвильовому режимі 450/620 нм за допомогою спектрофотометра «MULTISKAN ASCENT» («THERMO ELECTRON», Фінляндія). Постановку ІФА здійснювали згідно з інструкцією щодо його використання для санітарно-вірусологічних досліджень.

Всі етапи аналізу ПЛР проводили відповідно до інструкції виробника. Ампліфікацію виконували на ампліфікаторі *MyCycler* (BioRad, США), детекцію ампліфіконів проводили методом горизонтального електрофорезу на агарозних гелях 2,3 % («ДНК-технологія», Росія) в електрофоретичній камері (BioRad, США). Облік результатів

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

здійснювали з використанням програмного забезпечення «Quantity One», програмно-математичного комплексу для ПК MS Excel 2000 і пакету прикладних програм для статистичного аналізу й обробки даних STATISTICA.

Розпочинаючи дослідження, ми зіткнулися з низкою проблем, пов'язаних з відсутністю ефективного методу концентрування, нових схем концентрації РВ з проб води стічної, питної, відкритих та поверхневих водоймищ, алгоритмів санітарно-вірусологічного дослідження у вод-

них об'єктах довкілля, методів індикації, що дозволили б ефективно виявити РВ в об'єктах довкілля.

Нами було розроблено метод концентрації РВ з проб води різного виду водокористування за допомогою ГГМКК (табл. 1). Дослідження розпочинали з його підготовки [7]. ГГМКК попередньо розфасовували по 1 г та по 20 г для зручності використання. ГГМКК у пробу води додавали з розрахунку 1,0 г на 0,5 л досліджуваної проби.

Таблиця 1

Схема концентрації вірусів ГГМКК у пробі стічної води

Етап	Матеріал	Обробка	Тривалість етапу
Адсорбція вірусів на ГГМКК	Проба стічної води (500 мл)	Додати 1 М НСІ до рН 5,0 Додати 1 г ГГМКК Струшувати 10-20 хв Центрифугувати при 1000 об./хв впродовж 10-20 хв Відібрати надосад <i>У подальшій роботі надосад не використовувати</i>	20-40 хв
	Нещільний білий осад після центрифугування (20 мл)	Струшувати впродовж 4-5 хв і перенести в 2 центрифужні пробірки Центрифугувати при 2000-3000 об./хв впродовж 10-20 хв Відібрати надосад <i>У подальшій роботі надосад не використовувати</i>	До 30 хв
Елюція вірусів з ГГМКК	Осад після центрифугування	Додати 2,0 мл у кожну пробірку 0,05 М трис-буферу (рН 8,4) Струсити та залишити при кімнатній температурі впродовж 4-5 хв Центрифугувати при 2000-3000 об./хв впродовж 10-20 хв Відібрати надосад – елюат (4 мл)	До 30 хв
Елюат (4 мл) використовують для подальшого дослідження			Загальні затрати часу – 1,5-2,0 год

Досліджувані проби води доводили до температури 20 ± 1 °С, рН води юстували до значення рН 5,0, додаючи краплями 1 М розчин соляної кислоти.

До 0,5 л освітленої та підкисленої проби стічної води додавали 1,0 г ГГМКК, енергійно струшували вручну (4-5 хв) або струшували автоматично впродовж 10-20 хв.

Проби води із внесеним ГГМКК розливали у стерильні центрифужні склянки або скляні флакони та центрифугували при 1000 об./хв впродовж 10-20 хв чи відстоювали 14-16 год. Білий осад, який утворився, дуже легкий, не щільний. Його обережно зливали через край, залишаючи на дні склянки або флакону не тільки осад, а ще й надосад (загальний об'єм 20 мл). Цей залишок струшували і переносили в дві центрифужні пробірки та повторно центрифугували за вказаних вище умов. Після повторного центрифугування осад щільно формувався на дні пробірки, а надосад легко видалявся пастерівською піпеткою або дозатором і в роботі більше не використовувався.

До отриманого осаду у кожну центрифужну пробірку додавали 2,0 мл 0,05 М трис-буферу з рН 8,4 для елюції

вірусу з часточок ГГМКК, легко струшували вручну та залишали при кімнатній температурі на 4-5 хв. Потім центрифугували при 2000-3000 об./хв впродовж 20 хв. Відбирали у стерильні пробірки надосад (загальний об'єм 4 мл), і використовували для подальшого дослідження.

Як елюенти використовували 0,05 М фосфатний буфер, рН 8,4. Процес концентрації вірусів з проб займає загалом не більше 1,5-2,0 год.

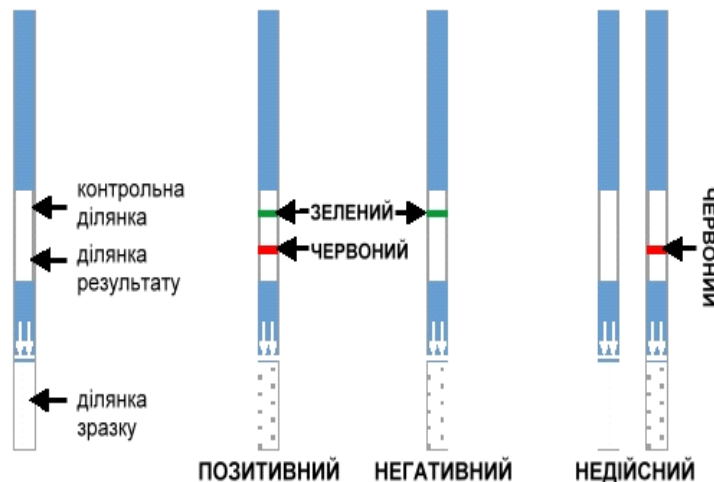
Індикацію РВ в концентратах проводили, використовуючи всі сучасні можливості вірусологічних досліджень. Вдалися до ІФА, паралельно всі проби досліджували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ПЛР-ЗТ), вперше випробували прості/швидкі тести на основі ІХА для виявлення РВ при санітарно-вірусологічних дослідженнях.

Методику здійснювали наступним чином: концентрат наносили на мембрану тесту і облік результату здійснювали через 10-15 хв. Якщо в концентраті був РВ, то відбувалася специфічна імунологічна реакція між РВ і комплексом, який заздалегідь нанесений та вису-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

шений на мембрані тесту (антиротавірусні моноклональні антитіла + червоні мікросфери колоїдного золота). Утворений новий комплекс (вірус + моноклональні антитіла + червоні мікросфери колоїдного золота) мігрував вздовж мембрани під дією капілярної сили. У випадку позитивного результату специфічні поліклональні антитіла, присутні на мембрані в зоні «Т», захоплювалися забарвленою сполукою та утворювали червону смугу в зоні «Т». Просуваючись далі вздовж мембрани

до зони «К» (контрольної ділянки тесту), рідина, що вже звільнилась від специфічного імунного комплексу, проявляла лінію зеленого кольору. Наявність зеленої смуги слугувала внутрішнім контролем тесту і підтверджувала достатню кількість зразка, повноту заповнення капілярів мембрани та відповідну якість реагентів. В разі позитивного результату з'являлися дві смуги: чітка червона – на білій центральній зоні «Т» та чітка зелена – в контрольній зоні «С» (мал. 1).



Мал. 1. Облік результатів тесту за допомогою швидкого ІХА-тесту «CITO TEST ROTA».

Важливо підкреслити, що в інструкції не було описано призначення ІХА для виявлення ротавірусів із проб води різного походження, проте ці швидкі тести добре зарекомендували себе в роботі. Також цей метод прописаний в методичних вказівках «Санітарно-вірусологічний контроль водних об'єктів» [5]. Методичні вказівки – обов'язковий для додержання документ. Виявлення вірусу та його ідентифікацію здійснювали в культурі Нер-2 [8].

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що при дослідженні 2 188 проб води різного виду водокористування методом ІФА РВ було виявлено в 29,5 % проб, методом ЗТ-ПЛР – у 33,0 %, вірусологічним методом в культурі клітин Нер-2 – у 17,0 %. Застосування простих/швидких тестів дозволило нам виявити РВ у 28,2 % випадків. Максимально виявлено РВ в Івано-Франківській області – 49,3 і 47,8 %, в той час як в інших регіонах України ці показники коливались від 21,9 і до 49,3% в ІФА та від 21,5 і до 47,8 % в ІХА. В Одеській області вони виявлені в 22,5 % (ІФА) і 26,1 % (ІХА); у м. Києві – 27,9 і 31,7 %; в Сумській області – 45,2 і 47,6 % та в Харківській – 47,9 і 47,9 % відповідно (табл. 2).

За розробленим алгоритмом була досліджена 1 161 проба господарсько-побутових стічних вод. Результати досліджень показали поширення РВ в Одеській області та м. Одесі за період 2005-2006 рр., а саме $(28,8 \pm 3,6)$ % позитивних взірців на антигени (АГ) РВ, у Києві та Київській області – $(23,3 \pm 5,5)$ %, у Вінниці та Вінницькій області – $(23,3 \pm 5,5)$ %, у Дніпропетровській області – $(33,3 \pm 5,3)$ %, Житомирській – $(35,0 \pm 4,4)$ %, Тернопільській – $(26,7 \pm 4,0)$ %, Львівській – $(23,9 \pm 6,3)$ %, Рівненській – $(36,7 \pm 8,8)$ %, Херсонській – $(30,8 \pm 9,1)$ %, у Чернігівській області – $(21,4 \pm 4,9)$ %. Близько 60,0 % РВ виявлено з проб стічної води, дослідженої в Волинській, Івано-Франківській, Полтавській, Чернівецькій, Харківській областях. В 40,0 % і більше виявлено АГ РВ в Донецькій, Луганській, Херсонській, Хмельницькій областях. Менше 20,0 % позитивних знахідок РВ виявлено в Автономній Республіці Крим.

Встановлено, що в стічних водах України міститься значна кількість ротавірусів: за період 2005-2006 рр. вони були виявлені із 30,3 % проб стічних вод.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Ефективність виявлення вірусів у пробах стічної води та відкритих водойм за допомогою розробленого методу концентрування

Адміністративно-територіальна зона України	Всього проб	Число позитивних проб в ІФА		Число позитивних проб у ПЛР		Число позитивних проб у культурі клітин		Всього позитивних проб в ІХА	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Вінницька обл.	92	22	23,9	26	28,3	14	15,2	21	22,8
Волинська обл.	64	23	35,9	26	43,3	12	18,7	23	35,9
Дніпропетровська обл.	182	56	30,7	62	34,0	26	14,3	53	21,9
Донецька обл.	60	21	35,0	24	40,0	9	15,0	20	33,3
Житомирська обл.	165	57	39,3	68	41,2	30	18,2	57	39,3
Івано-Франківська обл.	69	34	49,3	37	53,6	23	33,3	33	47,8
Київська обл. та м. Київ	86	26	31,7	30	34,9	14	16,3	24	27,9
Луганська обл.	112	38	33,9	38	33,9	20	17,9	37	33,0
Львівська обл.	223	49	21,9	50	22,4	20	8,9	48	21,5
Одеська обл.	222	58	26,1	57	25,7	48	21,6	50	22,5
Полтавська обл.	39	14	35,9	14	35,9	7	17,9	13	33,3
Рівненська обл.	52	23	44,2	31	59,6	18	6,4	21	40,4
Сумська обл.	42	20	47,6	21	50,0	11	26,2	19	45,2
Тернопільська обл.	140	41	29,3	42	30,0	20	14,3	40	28,6
Харківська обл.	48	23	47,9	24	50,0	15	31,2	23	47,9
Херсонська обл.	56	14	25,0	14	25,0	7	12,5	13	23,2
Хмельницька обл.	90	23	25,5	21	23,3	9	10,0	21	23,3
Чернівецька обл.	74	22	29,7	24	32,4	12	16,2	22	29,7
Чернігівська обл.	148	33	22,3	34	21,6	16	10,8	32	21,6
АР Крим	224	49	21,8	56	25,0	21	9,4	46	20,5
Всього	2 188	645	29,5	723	33,0	372	17,0	616	28,2

В цілому в 20 регіонах України РВ знаходили у стічній воді протягом року із значними піками виявлення у зимово-весняний (лютий-березень) та літньо-осінній (серпень-жовтень) періоди.

Санітарно-вірусологічне вивчення відкритих вод і поверхневих водойм в Україні засвідчило значне поширення РВ: 27,5 % від усіх досліджених проб. В 6 областях України виявлено РВ більше ніж у 40,0 % досліджених проб, в 11 областях (Вінницькій, Волинській, Дніпропетровській, Житомирській, Луганській, Львівській, Полтавській, Херсонській, Хмельницькій, Чернігівській та Чернівецькій) – в 20,0 % і більше, у Донецькій області – в (30,0±8,4) %, в АР Крим – в (33,3±9,6) % досліджених проб.

Слід відзначити, що РВ групи А у ряді випадків були виявлені з питної води, що пройшла етапи очистки та знезараження. Так, серед позитивних знахідок в Одесі та Одеській обл. АГ РВ групи А виявлено в 10,7 %, у Житомирській обл. – у 8,6 %, в Івано-Франківській обл. – 12,8 %, в Рівненській та Сумській – по 10,7 %, в АР Крим – 19,5 %, що загалом становить 46,6 % досліджених проб.

Висновки

1. РВ значно поширені у вивчених водних об'єктах довкілля 20 адміністративно-територіальних зон України.

2. Розроблені метод концентрації на ГГМКК та алгоритми санітарно-гігієнічних досліджень показали себе як зручні, доступні «інструменти» санітарно-вірусологічних досліджень водних об'єктів довкілля і можуть бути рекомендовані до застосування з метою моніторингу різного виду водокористування в Україні.

3. Вперше пропонується до застосування на етапах санітарно-гігієнічних досліджень використовувати прості/швидкі тести на основі ІХА, ТОВ «Фармаско» для індикації РВ у концентратах (після етапу концентрації). Ці тести на основі ІХА дозволили значно скоротити терміни досліджень проб води та підвищити ефективність індикації вірусів порівняно з класичним вірусологічним методом у 5 разів, та практично не поступаються методу ІФА.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Князевич В. Якість питної води безпосередньо впливає на здоров'я громадян // Ваше здоров'я . – 2008. – № 29. – С. 7.
2. Карпович Л.Г., Евреїнова Е.Э. Ротавирусная инфекция. – М., 2002. – Т. 1. – С. 261-268.
3. Світа В. Вода як фактор передачі збудників інфекційних захворювань // СЕС – профілактична медицина. – 2005. – № 3. – С. 48-50.
4. Мокитенко А.В., Петренко Н.Ф. Питъевая вода и водно-обусловленные инфекции (сообщение 1) // Вода і водоочисні технології. – 2007. – № 1 (21). – С. 57-64.
5. Санітарно-вірусологічний контроль водних об'єктів: Методичні вказівки / І.В. Дзюблик, С.Г. Вороненко, О.В. Ковалюк, О.В. Обертинська. – Київ, 2007. – 72 с.
6. Концентрування ротавірусів із стічних вод за допомогою поліметилсилоксанового адсорбенту «Ентеросгель»: Інформ. лист № 219 / Дзюблик І.В., Обертинська О.В., Миколенко Н.І. – К., 2005.
7. Вивчення та оцінка ефективності розробленого способу концентрування кишкових вірусів із води різного походження в польових умовах / О.В. Романюк, О.В. Обертинська, Н.І. Миколенко та ін. // Збірник наукових праць КМАПО. – К., 2006. – Вип. 15, кн. 2. – С. 589-594.

8. Дзюблик І.В. Патогенетичні механізми продуктивної ротавірусної інфекції та вдосконалення методів її лабораторної діагностики: дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1994. – 281 с.

KISTRIBUTION OF ROTAVIRUSES IN AQUEOUS OBJECTS OF UKRAINIAN SURROUNDING

I.V. Dziublyk, O.V. Obertynska, I.H. Kostenko, N.M. Tikhtenko, N.I. Mykolenko, Zh.V. Khatynska, A.A. Boyko

SUMMARY. It is shown the expediency of using the new method of concentration of methylsilicic acid on hydrogel and algorithms of sanitary-hygienic investigation of water by means of simple/rapid tests on the basis of immune-chromatographic analysis with the purpose of monitoring of water of different application. It is described for the first time the distribution of rotaviruses in aqueous objects of 20 administrative-territorial zones of Ukraine.

Key words: water, rotavirus, distribution, method, monitoring.

© Шкільна М.І., 2008
УДК 616.993-074

М.І. Шкільна

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ЛЯМБЛІОЗУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

Проаналізовано ефективність різних методів діагностики лямбліозу – паразитологічного, серологічного, поляризаційної флюоресценції, спектрального аналізу. Визначено оптимальний обсяг обстежень та умови їх проведення.

Ключові слова: лямблії, діагностика, паразитоскопія фекалій, дуоденального вмісту, поляризаційна флюоресценція, антитіла.

Наявність паразитів, зокрема лямблій (гіардій), останнім часом розглядають як один з етіологічних чинників алергодерматозів [1]. Існує низка методів діагностики лямбліозу, розробляються нові перспективні способи виявлення збудника.

Протоколами надання медичної допомоги хворим на алергічну кропив'янку та набряк Квінке, алергічні та atopічні дерматити (2006) передбачено обов'язкове паразитологічне дослідження

[2]. Показаннями для обстеження на лямбліоз у хворих на алергічні захворювання шкіри є недостатня ефективність стандартної терапії, а також наявність патології травного каналу.

Мета роботи – визначити оптимальний обсяг обстежень на лямбліоз та умови їх проведення.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 105 хворих віком від 6 до 70 років, які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в Тернопільському шкірно-венерологічному диспансері та амбулаторному лікуванні в поліклінічному відділенні відділкової клінічної лікарні ст. Тернопіль протягом 2006-2008 рр. Пацієнтів поділили на дві групи, з них 77 (1-а група) – хворі на алергічні дерматози на тлі лямбліозної інвазії (лямбліоз розглядали як супутнє захворювання) та 28 (2-а група) – хворі на лямбліоз як основну патологію. У 1-й групі перева-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

жали жінки (67,5 %, $P < 0,05$), у 2-й – жінок та чоловіків було приблизно порівну – 46,4 та 53,6 %.

Для виявлення лямблій нативний матеріал фекалій, дуоденального вмісту, зішкребку зі слизової оболонки язика досліджували у світлооптичному мікроскопі та методом поляризаційної флюоресценції з використанням люмінесцентного мікроскопа ЛЮМАМ-8 3м з фотометричною насадкою ФМЕЛ-1 для спектрального аналізу. Антитіла до антигенів лямблій в сироватці крові визначали методом імуоферментного аналізу за допомогою тест-систем виробництва ЗАО “Вектор-Бест” (Новосибірськ, Росія). Отримані результати досліджень об-

роблені методом варіаційної статистики у програмі Statgraf з використанням критерію Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх випадках діагноз лямбліозу підтверджено виявленням найпростіших у фекаліях при паразитологічному дослідженні нативного матеріалу. Позитивні результати при першому дослідженні отримані у 54,6 % хворих 1-ї групи та 75,0 % – 2-ї ($P < 0,05$). Лише з другої спроби результати виявились позитивними у 29,2 % пацієнтів, з третьої – у 7,9 %, навіть із четвертої – у 2,9 % (табл. 1).

Таблиця 1

Частота виявлення лямблій при дослідженні фекалій

Група хворих	Кількість спроб							
	1-а		2-а		3-я		4 і >	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1-а група (n=77)	42	54,6	25	32,6	6	7,9	3	3,9
2-а група (n=28)	21	75,0*	5	17,9	2	7,1	–	–
Разом (n=105)	63	60,0	30	29,2	8	7,9	3	2,9

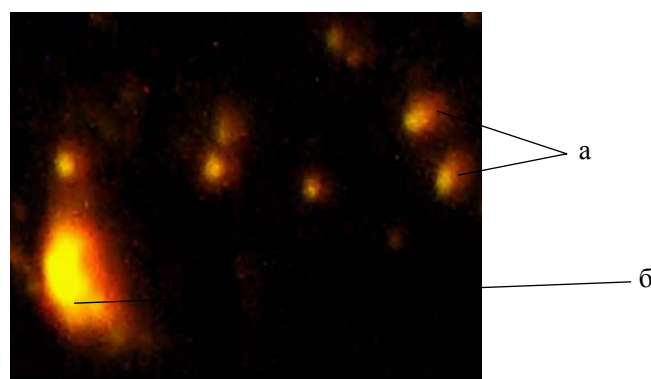
Примітка. * – $P < 0,05$ між групами.

У зв'язку зі скаргами на больові відчуття в животі здійснено дуоденальне зондування 36 пацієнтів. Лямблії виявлено при дослідженні отриманого матеріалу у 13 із 18 хворих 1-ї групи (72,2 %) та 14 із 18 (77,7 %) – 2-ї ($P > 0,05$). Вегетативні форми лямблій (трофозоїти) знайдено у 10 (38,4 %) осіб, із них лише в порції А – у 2 пацієнтів, в порції С – у 5, в порціях А і С – в 1, у всіх трьох порціях також у 1; трофозоїти разом із цистами знайдено в 1 пацієнта; у 17 осіб виявлено лише цисти. У більшості пацієнтів у дуоденальному вмісті виявлено помірну кількість слизу та бактерій, поодинокі лейкоцити без суттєвої залежності від наявності чи відсутності лямблій.

Обсяг досліджень на лямбліоз був доповнений методом поляризаційної флюоресценції фекалій, жовчі, зішкребку з язика. Як відомо, макромолекулярні структури одноклітинних паразитів *Lambliа intestinalis* належать до оптично активних речовин з властивостями рідких кристалів [3]. Ліпідам мембран, нуклеїновим кислотам ядер живих клітин притаманна здатність індукувати еліптичну поляризацію світла, що проявляється залежним від довжини хвилі явищем кругового дихроїзму [4-6]. В силу того, що поляризаційна флюоресценція як фізичний метод [4, 5] не потребує застосування будь-яких, зазвичай токсичних, барвників-флюорохромів, якісний цитофлюоресцентний аналіз лямблій у вітальних мікро-

препаратах дає можливість відрізнити вегетативні форми від цист (мал. 1). Найхарактернішою відмінністю флюоресценції лямблій у поляризованому світлі є надвисока інтенсивність світіння клітинних ядер паразита, яка відображає функціональний баланс ДНК і РНК, відповідає рівню їх біоенергетики, змінюється на різних стадіях інфекційного процесу, і на порядок вищий порівняно зі світінням ядерних структур лейкоцитів, що умовно прийняте за 100 % [7].

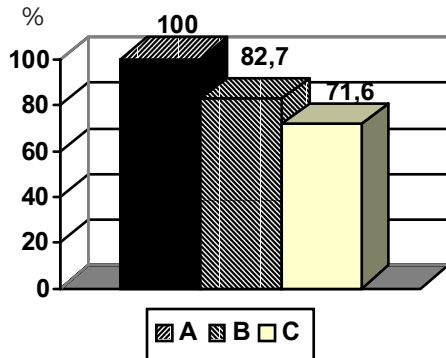
Поляризаційна флюоресценція дозволила виявити залежність інтенсивності світіння лямблій у



Мал. 1. Світіння цистних (а) і вегетативних (б) форм лямблій у дуоденальному вмісті. ЛЮМАМ 8-3м: Об. 9х Ок. 20х

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

поляризованому світлі від місця їх знаходження на момент діагностичного зондування – найвищий рівень інтенсивності світіння притаманний паразитам з порції А, взятий нами за 100 %, тоді як найнижчий було встановлено в порції С – (71,6±5,9) %; проміжний рівень інтенсивності флуоресценції, (82,7±5,1) %, мав місце при дослідженні жовчі порції В ($p<0,05$). Такий розподіл рівнів біоенергетики клітин паразитів із різних порцій жовчі є відображенням реакції з боку паразитів на зміни умов мікрооточення, а саме кількісного складу компонентів жовчі (мал. 2). У 6 хворих цим методом виявлено цисти лямблій в окремих порціях жовчі додатково до даних звичайної мікроскопії, у тому числі у 3 прозондованих хворих, в яких результат паразитоскопії нативної жовчі був від'ємний.



Мал. 2. Залежність інтенсивності флуоресценції лямблій від їх локалізації в порціях жовчі.

Всупереч даним літератури, які стверджують, що вегетативні форми лямблій можна знайти тільки у свіжозібраній жовчі [8], нам вдалось спостерігати їх у дуоденальному вмісті за допомогою методу як звичайної, так і поляризаційної мікроскопії навіть через 6 діб після забору (матеріал зберігали в холодильній камері при 4 °С, у шприці).

При аналізі спектрального розподілу світіння паразитів, виділених з порції А жовчі, виявлено значне зростання піку світіння РНК цисти порівняно з характером кривої флуоресценції вегетативної форми лямблій.

Враховуючи природний (аліментарний) шлях інвазії лямблій, проведено дослідження зішкребків з язика, яке виявилось позитивним у 92,8 % випадків. Особливістю розробленого нами методу є можливість вивчення як живих паразитів у поляризованому світлі, так і особливостей спектрального складу їх випромінювання [9]. Звичайна світлооптична мікроскопія підтвердила наявність лямблій у цих препаратах у 72,2 % хворих.

Антитіла до антигенів лямблій виявлено в 35 (33,3 %) хворих (табл. 2), у тому числі у 30 пацієнтів дані серологічного і копрологічного досліджень співпали, а у 5 – антитіла виявлено за відсутності лямблій у фекаліях. Отримані результати частково збігаються з даними літератури [10, 11], що свідчить про недостатню інформативність імуноферментного методу та, ймовірно, пов'язано з недостатньою імунною відповіддю. За даними літе-

Таблиця 2

Порівняння діагностичної чутливості різних методів діагностики лямбліозної інвазії

Метод дослідження		Група хворих		Разом (n=105)
		1-а група (n=77)	2-а група (n=28)	
Мікроскопія калу	Обстежено	77	28	105
	Результат (+)	74 (96,1 %)	26 (92,8 %)	100 (95,2 %)
Мікроскопія порцій жовчі	Обстежено	18	18	36
	Результат (+)	13 (72,2 %)	14 (77,7 %)	27 (75,0 %)
Поляризаційна флуоресценція	Фекалії			
	Обстежено	13	22	35
	Результат (+)	11 (84,6 %)	21 (95,5 %)	32 (91,4 %)
	Жовч			
	Обстежено	15	16	31
	Результат (+)	14 (93,3 %)	14 (81,2 %)	28 (90,3 %)
	Зішкреб з язика			
	Обстежено	32	24	56
	Результат (+)	30 (93,8 %)	22 (91,6 %)	52 (92,8 %)
Імуноферментний аналіз крові на антитіла	Обстежено	77	28	105
	Результат (+)	26 (33,8 %)	9 (32,1 %)	35 (33,3 %)
	Результат (-)	36 (46,8 %)	15 (53,7 %)	51 (48,6 %)
	«Сіра зона»	15 (19,4 %)	4 (14,2 %)	19 (18,1 %)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ратури [12], антитіла з'являються не відразу після інвазії, визначаються лише протягом деякого часу (до 1,5 року) після елімінації збудника. У той же час, деякі автори надають перевагу саме серологічним методам діагностики лямбліозу [13].

Результати лабораторних досліджень залежали від умов їх проведення та підготовки пацієнтів. Дослідженню підлягав лише свіжозібраний нативний матеріал, оскільки за 10-15 хв в умовах довкілля вегетативні форми лямблій руйнуються.

Звертає на себе увагу те, що у хворих 1-ї групи рідше вдавалося виявити лямблій при першому дослідженні фекалій. За нашим припущенням, це пов'язано з тим, що частину базової терапії алергійних захворювань шкіри складали ентеросорбенти, які спричинювали закрепи. Покращенню виявлення лямблій сприяла відповідна попередня підготовка, коли хворим призначали спазмолітики (но-шпу) та жовчогінні препарати (алохол), що, у свою чергу, усувало «феномен переривчастого цистовиділення» [11].

Частота позитивних результатів у наших хворих (60 %) узгоджується із даними літератури, згідно яких цистні форми лямблій виявляються з першої спроби у 50-60 %. Використання спазмолітиків, жовчогінних препаратів сприяло підвищенню частоти виявлення цистних форм до 90 % [14], у наших дослідженнях – до 95,2 % випадків.

Висновки

1. Найбільш чутливим у лабораторній діагностиці лямбліозу залишається класичний метод паразитоскопії фекалій (95,2 %) і зішкребку з язика (92,8 %).

2. При дослідженні жовчі позитивні результати отримано у 75,0 % хворих. Завдяки діагностичним можливостям поляризаційної флуоресценції, в окремих порціях жовчі додатково можна виявити лямблій, які не знайдені при звичайній світло-оптичній мікроскопії.

3. Спектральний аналіз особливостей випромінювання живих лямблій в поляризованому світлі дозволяє диференціювати вегетативні та цистні форми цих паразитів.

4. Для кращого виявлення лямблій у фекаліях необхідна попередня підготовка до лабораторного обстеження із застосуванням спазмолітиків і жовчогінних препаратів.

Література

1. Зайков С.В. Проблемы диагностики и лечения крапивницы // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 2 (13). – С. 5–10.
2. Протокол надання медичної допомоги хворим на алергічну кропив'янку та набряк Квінке // Збірник нормативно-правових документів МОЗ України. – 2006. – № 7 (29). – С. 91-93.
3. Карнаухов В.Н. Люминесцентный спектральный анализ клетки. – М.: Наука, 1978. – 209 с.
4. Жевандров Н.Д. Поляризация света. – М.: Наука, 1969. – С. 125-140.
5. Уильямс З.В., Уильямс Х. Физическая химия для биологов: Пер. с англ. – М.: Мир, 1976. – 500 с.
6. Varma R., Mayor S. GPI-anchored proteins are organized in submicron domains at the cell surface. – Nature. – 1998. – V. 394. – P. 798-801.
7. Шкільна М.І., Дем'яненко В.В. Біофізичні засади клініко-лабораторної інформативності поляризаційної флуоресценції лямблій // Розвиток наукових досліджень: Матер. 3-ї міжнарод. наук.-практ. конф. (26-28.11.2007). – Полтава: Інтер-Графіка, 2007. – Т. 5. – С. 77-78.
8. Профилактика лямблиоза: Методические указания / Цыбина Т.Н., Сыслова Т.Г. – М., 2004. – 40 с.
9. Пат. 29303 У. Спосіб діагностичного визначення лямблій / Андрейчин М.А., Шкільна М.І. – № u200709882; Заявлено 03.09.2007; Опубл. 10.01.2008; Бюл. № 1.
10. Выявление антител к антигенам трофозоитов лямблий иммуноферментным методом / Дедкова Л.М., Волков Г.Н., Серова О.А. и др. // Мед. паразитол. и паразит. болезни. – 1999. – № 1. – С. 46-48.
11. Бандурина Т.Ю., Кнорринг Г.Ю. Лечение лямблиоза и его возможных аллергических проявлений у детей // Алергология. – 2004. – № 2. – С. 62-64.
12. Сальникова С.И. Лямблиозная инвазия у детей // Медицинская сестра. – 2006. – № 7. – С. 13-15.
13. Серологическая диагностика лямблиоза: Методические рекомендации / Каримова Р.Н., Осипова С.О. – Ташкент, 1984. – 7 с.
14. Ершова И.Б., Коваленко И.А., Кунегина Е.Н. Проблемы диагностики и лечения лямблиоза у детей // Укр. мед. газета. – 2006. – № 7-8. – С. 1-4.

LABORATORY DIAGNOSIS OF LAMBLIASIS

M.I. Shkilna

SUMMARY. Different methods of lamblia diagnosis (parasitological, fluorescence polarization, serological spectral analysis) are characterized. Optimal volume of investigations and conditions of their performance are defined.

Key words: lamblia, diagnosis, parasitology of feces, duodenum content, fluorescence polarization, antibodies.

© Мощич О.П., 2008
УДК 616.34-022-036.11-085.322]-053.2

О.П. Мощич

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФІТОПРЕПАРАТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ КИШКОВИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Київська національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Досліджено ефективність фітопрепаратів «Ренорм», «Джерело», «Світанок» у комплексному лікуванні дітей, хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ) різної етіології з вираженими ознаками дистального коліту. Встановлено, що застосування зазначених середників сприяє суттєвому скороченню тривалості діареї, швидшій репарації слизової оболонки товстої кишки.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, терапія, фітопрепарати «Ренорм», «Джерело», «Світанок».

Однією з важливих ланок патогенезу ГКІ, спричинених штамами збудників з інвазивними властивостями, є адгезія останніх до рецепторів мембран епітеліальних клітин слизової оболонки кишок з наступним проникненням в епітеліоцити. Пошкодження епітелію кишок та інвазія мікробів у середину клітин призводять до вираженого запального процесу. Останній зумовлює пошкодження клітин слизової оболонки кишечника, утворення на ній ерозій і виразок. Клінічно це проявляється діареєю та появою у випорожненнях домішок слизу і крові [1-4].

Викладене диктує необхідність застосування у комплексному лікуванні дітей, хворих на ГКІ, спричинені збудниками з інвазивними властивостями, лікарських засобів, що зменшують явища запалення в кишечнику, сприяють регенеративним процесам у слизовій оболонці [1, 5-8].

Лікувальними середниками з такими властивостями є, у першу чергу, антиоксиданти, репаранти та антигіпоксанти. До них належить і рослинний препарат «Ренорм». Цей засіб має виражені антиоксидантні властивості. Застосування його сприяє регенерації клітин, насамперед слизової оболонки травного каналу, нормалізує перистальтику кишок, покращує всмоктування рідини та електrolітів у них. Препарат «Ренорм» виготовлений з біологічно активних речовин винятково з рослинної сировини (листя м'яти перцевої, алое, ко-

ріння цикорію, валеріани і омани, гарбуза харчового), має антиоксидантні, гастроцитопротекторні, антихолінергічні та репаративні властивості [9].

Враховуючи антиоксидантні, антиалергічні та дезінтоксикаційні властивості препарату «Світанок», його також було включено в комплексну терапію хворих на ГКІ дітей у поєднанні з препаратом «Ренорм». Крім того, у комплексному лікуванні хворих разом з препаратом «Ренорм» вирішили застосувати фітопрепарат «Джерело», оскільки він володіє протівірусною, протимікробною та імунomodulatory активністю.

Матеріали і методи

Обстежено 139 дітей, хворих на ГКІ, у тому числі 52 – на сальмонельоз, 29 – на шигельоз, 41 – на гастроентероколіти, спричинені умовно-патогенними бактеріями (УПБ). У 17 дітей етіологію захворювання встановити не вдалося. Середньотяжкий перебіг захворювання відзначено у 42 (30 %) дітей, тяжкий – у 97 (70 %). Хворі були віком від 2 міс. до 14 років. У всіх захворювання перебігало з вираженими проявами дистального коліту – сигмоподібна кишка спазмована, болюча при пальпації, у випорожненнях значний домішок слизу і крові.

Залежно від методу лікування хворих розділили на ряд груп, які суттєво не відрізнялись між собою за віком, статтю, етіологією захворювання та тяжкістю перебігу ГКІ. Усі хворі діти отримували загальноприйняте етіотропне та патогенетичне лікування, а деякі ще й препарати «Ренорм», «Ренорм» і «Світанок» або «Ренорм» і «Джерело».

У першу (основну) групу увійшли 26 дітей віком від 1 до 14 років з інвазивними формами ГКІ: 9 дітей, хворих на шигельоз, 6 – на сальмонельоз, 10 – на ГКІ, спричинені УПБ, в 1 дитини етіологію захворювання встановити не вдалося. Разом із загальноприйнятим лікуванням вони отримували препарат «Ренорм» дозою 1 крапля на 1 рік життя на 1-2 столові ложки води 2-3 рази в день. Групу порівняння (контрольну) склали

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

30 дітей, які були адекватні основній групі за віком, статтю, діагнозом і тяжкістю захворювання.

Другу (основну) групу склали 29 дітей віком від 2 міс. до 8 років. Серед них було 12 хворих на шигельоз, 11 – на ГКІ, спричинені УПБ; у 6 дітей розшифрувати етіологію захворювання не вдалося. У всіх дітей захворювання перебігало у середньотяжкій формі. Ця група хворих у комплексному лікуванні отримувала «Ренорм» у вказаній вище дозі разом з препаратом «Світанок» по 1 краплі на 1 рік життя на 1-2 столові ложки води 2-3 рази в день. Контрольну групу склали 23 дитини, які відповідали основній групі за віком, статтю, діагнозом і тяжкістю захворювання.

Третю (основну) групу склали 45 дітей віком від 1 до 12 років, хворих на шигельоз (17), сальмонельоз

(19), ГКІ, спричинені УПБ (6), ГКІ нез'ясованої етіології (3). Їм крім загальноприйнятого лікування призначали «Ренорм» і препарат «Джерело» по 1 краплі на 1 рік життя на 1-2 столові ложки води 2-3 рази в день. У контрольну групу ввійшли 39 дітей, які відповідали основній за віком, статтю, діагнозом та тяжкістю захворювання і отримували лише загальноприйняте лікування.

Результати досліджень та їх обговорення

Застосування препарату «Ренорм» позитивно впливало на клінічний перебіг захворювання (табл. 1). Так, у дітей, які отримували у комплексному лікуванні цей препарат, суттєво скорочувалась тривалість діареї, швидше зникали слиз і кров з випорожнень.

Таблиця 1

Тривалість клінічних проявів ГКІ у дітей при застосуванні препарату «Ренорм» (у добах, $M \pm m$)

Симптом	Метод лікування		Р
	загальноприйнятий, n=30	з «Ренормом», n=26	
Інтоксикація	4,2±0,8	3,7±0,6	>0,05
Гарячка	3,9±0,6	3,0±0,5	>0,05
Блювання	2,9±0,6	2,0±0,4	>0,05
Зниження апетиту	4,2±0,3	4,0±0,3	>0,05
Метеоризм	3,3±0,9	3,2±0,5	>0,05
Діарея	6,4±0,8	4,4±0,7	<0,05
Слиз у випорожненні	8,7±0,3	6,0±0,9	<0,05
Кров у випорожненні	3,0±0,5	1,1±0,4	<0,05

Аналіз отриманих даних показав, що застосування «Ренорму» в комплексній терапії ГКІ у дітей сприяє швидшому зникненню патологічних симптомів захворювання, ліквідації запалення в товстій кишці.

Одночасне застосування препаратів «Ренорм» і «Світанок» у комплексному лікуванні хворих дітей, порівняно з тими, які отримували лише загальноприйняту терапію, сприяло скороченню тривалості блювання і швидшому зникненню з випорожнень слизу (табл. 2).

У таблиці 3 наведено тривалість основних симптомів ГКІ у хворих, яким крім загальноприйнятого лікування призначали «Ренорм» і препарат «Джерело», і контрольної груп. Так, у дітей основної групи симптоми інтоксикації зникали на 0,5 доби швидше, ніж у контрольній, блювання – на 0,6, діарея припинялась на 2,0 доби раніше, домішки слизу у випорожненнях зникали на 2,4 доби, а крові – на 1,4 доби швидше.

Таблиця 2

Тривалість клінічних проявів ГКІ у дітей при застосуванні препаратів «Ренорм» і «Світанок» (у добах, $M \pm m$)

Симптом	Метод лікування		Р
	загальноприйнятий, n=23	з «Ренормом» і «Світанком», n=29	
Інтоксикація	4,3±0,3	4,1±0,3	>0,05
Гарячка	2,6±0,2	2,3±0,2	>0,05
Блювання	4,1±0,2	3,4±0,4	<0,05
Зниження апетиту	4,6±0,3	4,1±0,4	>0,05
Метеоризм	3,4±0,1	2,8±0,4	>0,05
Діарея	5,3±0,3	4,9±0,5	>0,05
Слиз у випорожненні	7,7±0,5	5,3±0,4	<0,05
Кров у випорожненні	2,6±0,2	2,1±0,2	>0,05

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Тривалість клінічних проявів ГКІ у дітей при застосуванні препаратів «Ренорм» і «Джерело»
(у добах, $M \pm m$)

Симптом	Метод лікування		Р
	загальноприйнятий, n=39	з «Ренормом» і «Джерелом», n=45	
Інтоксикація	4,0±0,7	3,6±0,7	>0,05
Гарячка	3,6±0,4	3,0±0,4	>0,05
Блювання	2,8±0,6	2,2±0,6	>0,05
Зниження апетиту	4,4±0,6	3,9±0,3	>0,05
Метеоризм	3,6±0,7	3,4±0,8	>0,05
Діарея	6,1±0,9	4,1±0,9	<0,05
Слиз у випорожненні	8,1±1,2	5,7±0,9	<0,05
Кров у випорожненні	3,3±0,5	1,9±0,8	<0,05

Результати наших досліджень продемонстрували, що фітоконцентрат «Ренорм» завдяки своєму унікальному складу, вираженим антиоксидантним, цитопротекторним властивостям, здатності до прискорення репаративних процесів у тканинах сприяє повному відновленню слизової оболонки кишок, нормалізує їх перистальтику, покращує всмоктування поживних речовин, зменшує запалення.

Лікувальний ефект фітоконцентрату «Джерело» значно підсилюється при сумісному його застосуванні з фітоконцентратом «Ренорм». Це можна пояснити тим, що «Ренорм» підсилює дезінтоксикаційну функцію печінки і це сприяє швидшому виведенню токсинів, алергенів з організму хворої дитини. Крім цього, препарат «Ренорм» проявляє хороший лікувальний ефект при вірусних гепатитах, холециститах, дискінезії жовчних шляхів у дітей, що також підтверджено результатами, отриманими клініцистами в умовах інфекційних стаціонарів України.

Порівняння комплексної терапії ГКІ «Ренормом» окремо і «Ренормом» у поєднанні зі «Світанком» та «Джерелом» продемонструвало більшу ефективність останньої. Це, можливо, пов'язано з тим, що препарат «Джерело» підсилює антибактерійний ефект антибіотиків, а також має протівірусну дію. Проте й застосування лише препарату «Ренорм» у комплексному лікуванні хворих також позитивно впливає на швидкість одужання.

Висновки

1. Дітям, хворим на ГКІ з вираженими проявами дистального коліту, у комплексному лікуванні показане призначення фітопрепаратів «Ренорм» окремо або разом із препаратами «Джерело» чи

«Світанок», що сприяє суттєвому скороченню тривалості діареї, швидшій репарації слизової оболонки товстої кишки.

2. Одночасне застосування двох фітопрепаратів більш ефективне, ніж комплексна терапія лише з препаратом «Ренорм».

Література

1. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. - Киев: Здоров'я, 1998 – 412 с.
2. Klemm P., Schembri M.A. Bacterial adhesins: Function and structure // Int. J. Med. Microbiol. – 2000. – V. 290, N 1. – P. 27-35.
3. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. – М.: Медицина, 2001. – 480 с.
4. Фильчаков И.В., Зарицкий А.М. Персистенция бактерий: механизмы и иммунная реактивность организма // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 71-82.
5. Незгода І.І. Сальмонельозна інфекція у дітей – клініко-генетична та морфологічна характеристика, сучасні підходи до лікування: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 2002. – 38 с.
6. Шостакович-Корецька Л.Р., Кривуша О.Л. Основні тенденції відновлення мікрофлори кишечника у дітей-реконвалесцентів гострих кишкових інфекцій // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 2. – С. 36-40.
7. Сапарова Б.Т. Динамика изменений перекисного окисления липидов при клебсиеллёзе у детей в зависимости от периода заболевания // Юбилейная рос. науч. конф., посвящ. 175-летию со дня рождения С.П. Боткина, 29-31 мая 2007: Матер. – СПб, 2007. – С. 284-285.
8. Умарова Ж.С. Динамика изменения в системе ПОЛ-АОС при шигеллёзах у детей в зависимости от тяжести и периода заболевания // Там же. – СПб, 2007. – С. 301.
9. Боброва І.А., Шевчук В.Б., Матяш В.І. Можливості удосконалення лікування дисбактеріозу кишечника // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: VI з'їзд інфекціоністів України (25-27 вересня 2002 р., Одеса). – Тернопіль, 2002. – С. 271-273.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CLINICAL EFFICACY OF PHYTOREMEDIES IN COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

O.P. Moshchych

SUMMARY. It has been researched the efficacy of phyto remedies «Renorm», «Dzherelo», «Svitanok»

in complex treatment of children with acute intestinal infections of different etiology with expressed signs of distal colitis. It was established that the application of mentioned remedies promotes the significant shortening of diarrhea duration, faster reparation of large intestinal mucosa.

Key words: acute intestinal infections, therapy, phyto remedies, «Renorm», «Dzherelo», «Svitanok».

© Савула М.М., Єрмак І.З., Лопушанська Н.М., 2008
УДК 616.24-002.53-079.4/-073.96

М.М. Савула, І.З. Єрмак, Н.М. Лопушанська

ДИФЕРЕНЦІАЛНА ДІАГНОСТИКА ІНФІЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ІНФІЛЬТРАТИВІНШОЇ ЕТІОЛОГІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Серед 133 пацієнтів з рентгенологічним синдромом легеневого інфільтрату, в яких стандартні обстеження (в т.ч. мікроскопічне, цитологічне дослідження харкотиння) не дали позитивного результату, в подальшому діагноз туберкульозу легень встановлено у 36, неспецифічних запальних процесів у 46, пухлин у 51. Проаналізовано клінічні симптоми, результати попереднього лікування антибіотиками, аналізів крові, туберкулінодіagnostики, бронхоскопії. Особлива увага звернена на рентгенологічне обстеження, в т.ч. комп'ютерну томографію КТ, та додаткові можливості порівняно з традиційними методами.

Ключові слова: легеневий інфільтрат, диференціальна діагностика, комп'ютерна томографія.

Рентгенологічний синдром легеневого інфільтрату є проявом низки захворювань, диференціальна діагностика між якими не завжди проста [1, 2]. Для верифікації туберкульозу має значення виявлення мікобактерій туберкульозу, пухлин – цитологічне, бронхологічне обстеження, пневмоній – дані клініко-лабораторних досліджень, результати лікування антибіотиками. При всіх захворюваннях першорядне значення мають дані рентгенологічного обстеження, зокрема з використанням комп'ютерної томографії [3]. Особ-

ливого значення цей метод набуває в осіб із супутніми захворюваннями і старечого віку, коли є певні обмеження до проведення бронхоскопії. Вагома його роль при підозрі на рак легень [4, 5]. Але й КТ не завжди дозволяє відрізнити морфологічний субстрат процесу [3]. Підвищити її ефективність допомагає дослідження до і після внутрішньовенного контрастування [6].

Метою дослідження є порівняння значення різних методів обстеження у хворих з рентгенологічним синдромом легеневого інфільтрату, в яких після виконання стандарту обстежень не вдалося верифікувати діагноз.

Матеріали і методи

Серед 265 хворих, які поступали в диференційно-діагностичне відділення у зв'язку з утрудненнями при встановленні діагнозу, у 133 був рентгенологічний синдром легеневого інфільтрату, в яких після проведення обов'язкового стандарту обстежень не отримано позитивних результатів мікроскопічного і цитологічного досліджень харкотиння. В результаті подальшого обстеження, а у низки хворих пробної терапії, діагноз туберкульозу легень встановлено у 36 хворих, неспецифічного запального захворювання легень (НЗЗЛ) у 46 і пухлин легень – у 51.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати досліджень та їх обговорення

Найчастіше хворі ушпиталювалися з двома можливими діагнозами (туберкульоз і рак легень, туберкульоз і пневмонія, пневмонія і рак легень), рідше з трьома попередніми діагнозами. В окремих випадках запідозрено еозинофільний інфільтрат або саркоїдоз. У деяких скеровувальних документах названі лише певні синдроми – кулястий утвір у легенях, синдром середньої частки. Не запідозрено взагалі захворювання, що відповідало встановленому в подальшому

клінічному діагнозу, у 2 (5,5 %) пацієнтів з туберкульозом, 5 (10,8 %) з НЗЗЛ і у 27 (52,9 %) хворих з пухлинами. Отже, найбільше помилок було при онкологічних захворюваннях легень. Найчастіше серед можливих діагнозів названий туберкульоз – у 113 із 133 (84,9 %), хоча клінічний діагноз туберкульозу легень встановлений лише у 36 осіб. Очевидно, це зумовлене тим, що хворих госпіталізували у відділення протитуберкульозного диспансеру. Загальна характеристика пацієнтів наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика обстежених хворих

Захворювання	Вік, роки			Тривалість клінічних симптомів до вступу			
	M±m	60 і більше	70 і більше	до 1 міс.	більше 1 міс. до 3 міс.	більше 3 міс.	виявлені при профогляді
Туберкульоз (n=36)	56,3±2,8	$\frac{20}{55,5}$	$\frac{11}{30,5}$	$\frac{12}{33,3}$	$\frac{8}{22,2}$	$\frac{12}{33,3}$	$\frac{4}{11,1}$
НЗЗЛ (n=46)	49,1±2,2	$\frac{12}{26,0}$	$\frac{4}{8,7}$	$\frac{20}{43,5}$	$\frac{12}{26,1}$	$\frac{11}{23,9}$	$\frac{3}{6,5}$
Пухлини (n=51)	61,5±1,4	$\frac{28}{54,9}$	$\frac{10}{19,6}$	$\frac{15}{29,4}$	$\frac{15}{29,4}$	$\frac{13}{25,5}$	$\frac{8}{15,6}$

Примітка. Тут і в табл. 3 та 4 у чисельнику абсолютне число хворих, у знаменнику – відсоток.

В усіх обстежених групах переважали чоловіки. Найбільша їх кількість була серед хворих з НЗЗЛ (76,1 %), що можна пояснити курінням, деколи – працею в запиленних умовах. Осіб похилого віку (зокрема 70 р. і більше) було більше серед хворих на туберкульоз і рак легень, менше серед хворих із НЗЗЛ.

Привертає увагу те, що клінічні прояви недуги були часто задовго до поступлення у діагностичне відділення. В термін до 1 міс. від перших проявів хвороби поступало найбільше хворих з НЗЗЛ (43,5 %) і найменше – з пухлинами легень (29,4 %). Значна кількість пацієнтів прийнята в стаціонар після 1 або навіть 3 міс. від початку хвороби. У 8 осіб з пухлинами (лише в 1 із них була доброякісна пухлина), у 4 з туберкульозом і 3 з НЗЗЛ зміни в легенях виявлені під час профілактичного обстеження. Серед осіб з вираженими клінічними

симптомами лише інтоксикаційний синдром констатовано у хворих на туберкульоз у 13,8 %, при пневмонії у 8,6 % і пухлинах у 3,9 % випадків. Лише бронхо-легеневі прояви були найчастіше при пухлинах (47,0 %). У переважної кількості пацієнтів спостерігали одночасно бронхо-легеневі і інтоксикаційні симптоми (у 63,0 % при НЗЗЛ, 50,0 % при туберкульозі і 45,0 % при новоутворах). На час виявлення змін в легенях не було скарг у 1 (2,1 %) пацієнта з НЗЗЛ, 2 (3,9 %) – при пухлинах і найбільше (4, або 11,1 %) – при туберкульозі.

Значна кількість хворих (86, або 64,6 %) до моменту госпіталізації у диференційно-діагностичне відділення лікувалися антибіотиками широкого спектру дії, 2 – протитуберкульозними препаратами. Аналіз результатів такого лікування в різних групах пацієнтів наведений в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати лікування антибіотиками

Група хворих	Кількість хворих	Певний клінічний ефект	Деяке зменшення інфільтрату	Разом
Туберкульоз	21	6 (28,6 %)	7 (33,3 %)	13 (61,9 %)
НЗЗЛ	39	6 (15,3 %)	32 (82 %)	38 (97,4 %)
Пухлини	26	9 (34,6 %)	6 (23,1 %)	15 (57,7 %)

Отже, в усіх групах хворих досягнуто певного позитивного ефекту під впливом антибіотиків.

Найчастіше (97,4 %) його спостерігали при НЗЗЛ. Проте розсмоктування інфільтратів було незнач-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

не, неповне, що стало причиною сумнівів стосовно правильності діагнозу. Недуга набувала затяжного перебігу, що, очевидно, зумовлене супутніми захворюваннями (ХОЗЛ, БА, хронічний бронхіт, цукровий діабет) або структурними змінами в респіраторній системі (бронхоектази, кістозна гіпоплазія), а також не завжди адекватним вибором антибіотиків. Певний позитивний ефект при туберкульозі легень можна пояснити тим, що деякі антибіотики (фторхінолони, макроліди, аміноглікозиди) мають протитуберкульозну активність. При пухлинах зменшення параканкрозної пневмонії, зняття загострення хронічного бронхіту можуть також супроводжуватися клініко-рентгенологічним ефектом. Ці моменти необхідно враховувати при встановленні клінічного діагнозу.

Зміни в загальному аналізі периферичної крові дещо відрізнялися при різних захворюваннях. Прискорення ШОЕ частіше спостерігали при НЗЗЛ (55,5 %) і пухлинах (50,0 %), рідше при туберкульозі (38,2 %). Високі значення цього показника (50 мм/год і більше) спостерігали найчастіше при НЗЗЛ (у 8 хворих, або 17,4 %), рідше при пухлинах (4, або 7,8 %) і туберкульозі (4, або 11,1 %), лімфопенію – найчастіше при пневмоніях (у 42,2 %). Кількість лейкоцитів $10,0 \times 10^9/\text{л}$ і більше встановлено найчастіше при пухлинах (у 42,0 %), але найвищі значення лейкоцитозу відмічені в окремих

хворих на НЗЗЛ ($18,5 \times 10^9/\text{л}$) і при пухлинах ($14,8 \times 10^9/\text{л}$). В одного хворого з раком легень встановлено виражену лейкопенію ($2,1 \times 10^9/\text{л}$). Проте, оцінюючи зміни периферичної крові, необхідно враховувати можливий вплив попередньої антибіотикотерапії.

Невелике значення для встановлення діагнозу мали також результати туберкулінодіагностики. Відсоток осіб з позитивними реакціями на туберкулін становив 83,8 % при туберкульозі, 73,0 % при НЗЗЛ і 87,5 % при пухлинах легень. Негативні і сумнівні реакції були рідше при пухлинах (12,5 %) і туберкульозі (16,2 %) і дещо частіше при НЗЗЛ (26,9 %). Гіперергічні реакції відмічені в одного хворого з НЗЗЛ і одного з раком легень. В одному випадку у хворої була виражена алергічна реакція на медикаменти, в другому – супутня бронхіальна астма. Таким чином, в умовах високої інфікованості туберкульозом населення України, роль туберкулінових проб для встановлення діагнозу у дорослих невисока. Крім того, в кожному конкретному випадку необхідно враховувати неспецифічні чинники, які можуть посилити або знизити чутливість до туберкуліну.

Важливим методом діагностики є бронхоскопія. У зв'язку з серйозними супутніми захворюваннями, старечим віком, категоричною відмовою це обстеження проведено лише 72 пацієнтам (табл. 3).

Таблиця 3

Основні зміни, виявлені під час бронхоскопії

Група хворих	Норма	Запальні зміни	Туберкульоз бронха	Пухлинний утвір	Деформація і звуження бронха	
					ізолювано	всіх
Туберкульоз (n=14)	$\frac{3}{21,4}$	$\frac{5}{35,7}$	$\frac{3}{21,4}$	0	$\frac{3}{21,4}$	$\frac{4}{28,8}$
НЗЗЛ (n=23)	$\frac{2}{8,7}$	$\frac{18}{78,2}$	$\frac{1}{4,3}$	0	$\frac{2}{8,7}$	$\frac{6}{26,1}$
Пухлини (n=35)	$\frac{4}{11,4}$	$\frac{9}{25,7}$	$\frac{7}{20}$	$\frac{7}{20}$	$\frac{8}{22,8}$	$\frac{15}{42,8}$

Таким чином, найбільш достовірною бронхоскопічною ознакою було знаходження пухлинного утвору в бронхах, який виявляли лише у хворих з новоутворами легень (7, або 20,0 %). Деформацію або звуження бронха, що може бути непрямою ознакою пухлини, а також наслідком туберкульозного або неспецифічного запалення, виявили у 15 (42,8 %) хворих з пухлинами, у 6 (26,1 %) при НЗЗЛ і у 4 (28,5 %) хворих на туберкульоз. Найменш інформативним, на жаль, був висновок бронхолога про наявність туберкульозних змін у бронху, які описували як у хворих на туберкульоз

(3, або 21,4 %) так і при пухлинах (7, або 20 %) і НЗЗЛ (1, або 4,3 %). У пацієнтів з нетуберкульозним процесом в легенях це може бути пов'язане з раніше перенесеним туберкульозом або з невірною інтерпретацією бронхологом виявлених змін. Дифузний запальний процес слизової оболонки бронхів закономірно найчастіше діагностований при НЗЗЛ (18, або 78,2 %). Враховуючи неоднозначність цих даних і негативні результати мікроскопічного і цитологічного досліджень, велику увагу приділяли рентгенологічному обстеженню, в т.ч. КТ, яка проведена всім хворим (табл. 4).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 4

Рентгенологічна характеристика інфільтратів

Група хворих	Кількість інфільтратів		Процес		Контури		Локалізація					
	один	більше	одно-бічний	дво-бічний	чіткі	нечіткі	частка					у декількох частках
							верхня	лише в С ₁₋₂	середня	нижня	лише в С ₆	
Туберкульоз (n=36)	$\frac{30}{83,3}$	$\frac{6}{16,6}$	$\frac{23}{63,8}$	$\frac{13}{36,1}$	$\frac{4}{11,1}$	$\frac{32}{88,9}$	$\frac{20}{55,5}$	$\frac{11}{30,5}$	$\frac{1}{2,8}$	$\frac{7}{19,4}$	$\frac{5}{13,8}$	$\frac{8}{22,2}$
НЗЗЛ (n=46)	$\frac{36}{78,2}$	$\frac{10}{21,7}$	$\frac{38}{82,6}$	$\frac{8}{17,4}$	$\frac{5}{10,8}$	$\frac{41}{89,1}$	$\frac{13}{28,2}$	$\frac{3}{6,5}$	$\frac{3}{6,5}$	$\frac{10}{21,7}$	$\frac{1}{2,2}$	$\frac{20}{43,5}$
Пухлини (n=51)	$\frac{45}{88,2}$	$\frac{6}{11,7}$	$\frac{44}{86,3}$	$\frac{7}{13,7}$	$\frac{17}{33,3}$	$\frac{34}{66,6}$	$\frac{25}{49,0}$	$\frac{8}{15,7}$	$\frac{2}{3,9}$	$\frac{17}{33,3}$	$\frac{6}{11,7}$	$\frac{7}{13,7}$

продовження табл. 4

Група хворих	Розмір інфільтрату			Інші (крім інфільтрату) зміни в легенях, виявлені лише при КТ					
	2-5 см	частка і >	>5 см і < частки	вогнища	деструкції	були і кісти	збільшені лімфат. вузли	плевральний випіт	бронхоектази
Туберкульоз (n=36)	$\frac{19}{52,7}$	$\frac{7}{19,4}$	$\frac{10}{27,7}$	$\frac{25}{69,4}$	$\frac{14}{38,8}$	$\frac{5}{13,8}$	$\frac{18}{50,0}$	$\frac{2}{5,5}$	$\frac{1}{2,7}$
НЗЗЛ (n=46)	$\frac{6}{13,0}$	$\frac{9}{19,5}$	$\frac{31}{67,4}$	$\frac{20}{43,5}$	$\frac{11}{23,9}$	$\frac{3}{6,5}$	$\frac{15}{32,6}$	$\frac{5}{10,8}$	$\frac{4}{8,6}$
Пухлини (n=51)	$\frac{17}{33,3}$	$\frac{8}{15,6}$	$\frac{26}{50,9}$	$\frac{18}{35,2}$	$\frac{7}{13,7}$	$\frac{2}{3,9}$	$\frac{26}{50,9}$	$\frac{7}{13,7}$	0
Разом				63/18	32/14	10/10	59/36	14/10	5/4

Як впливає з наведених у таблицях даних, у більшості хворих всіх груп виявлено лише одну інфільтративну тінь в легенях, найчастіше у хворих з пухлинами (88,2 %). Два або більше інфільтрати частіше були при НЗЗЛ. Інфільтрати мали переважно нечіткі контури (88,9 % при туберкульозі, 89,1 % при НЗЗЛ, дещо рідше – 66,6 % при пухлинах). У третини хворих (33,3 %) з пухлинами контури тіні були чіткими, деколи поліциклічними або променистими, що виразніше візуалізувалося при КТ. Щодо локалізації процесу, то при туберкульозі і раку найчастіше була уражена верхня частка (55,5 і 49,0 %), при туберкульозі майже третина з них (30,5 %) також в С₁₋₂. Зміни в середній частці були рідкісними у всіх групах хворих, найбільше (6,5 %) їх констатовано при НЗЗЛ. У нижній частці найчастіше розміщувалися пухлини (33,3 %), а інфільтрати, що займали більше однієї частки – при НЗЗЛ (43,5 %). Інфільтрати невеликого розміру (2-5 см) переважали у хворих на туберкульоз (52,7 %), більші 5 см, але такі, що не охоплювали всієї частки – при НЗЗЛ (67,4 %). Поширені інфільтрати у межах частки і більше виявлені у 19,4 % хворих на туберкульоз, 19,5 % при НЗЗЛ і 15,6 % при пухлинах (у пізніх стадіях, ускладнених ателектазом).

Крім основного процесу, представленого інфільтратом, в легенях знаходили інші зміни. Загалом патологічні зміни виявляли переважно в одній легені, рідше – у двох. Особливо частим (36,1 %) двобічне ураження було при туберкульозі легень. Крім інфільтратів найчастіше виявляли вогнища (у 63 із 133 хворих, або 47,3 %), збільшені внутрішньогрудні лімфатичні вузли у 44,3 %, деструкції у 24,0 %, плевральний випіт (10,5 %), кістозно-бульозні тонкостінні порожнини (7,5 %), бронхоектази (3,7 %).

З таблиці 4 видно, що значна кількість цих змін виявлена лише методом КТ. Тому додаткова інформація, отримана при КТ, мала вагоме значення для встановлення клінічного діагнозу. Так, дрібні деструкції поряд з поліморфними вогнищами у верхніх відділах легень допомагали підтвердити діагноз туберкульозу, бронхоектази і кісти – хронічних НЗЗЛ. Найбільше значення мали дані КТ для встановлення або виключення діагнозу пухлин. Враховували щільність утвору, його форму, характер контурів, зв'язок з іншими органами, наявність плеврального випоту, малоінтенсивних метастатичних вогнищ з нетиповою для туберкульозу формою і локалізацією, деструкції ребра (в двох випадках), збільшених внутрішньогрудних

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лімфатичних вузлів. Що стосується останньої ознаки, то рентгенологи, очевидно, допускали її гіпердіагностику. Так, збільшення лімфатичних вузлів описано не лише у 50,9 % хворих з пухлинами, але й 50,0 % пацієнтів, у яких кінцево був підтверджений діагноз туберкульозу, хоча ця ознака не властива вторинному туберкульозу у дорослих. Крім того, у 2 випадках описаних збільшених лімфатичних вузлів, їх не знайдено під час операції (1) і на розтині (1).

Перспективною є КТ до і після внутрішньовенного контрастування, але через високу вартість дослідження ми мали можливість застосувати його (з позитивним результатом) лише в однієї хворої, у якої правильність діагнозу підтверджена при подальшому спостереженні.

Висновки

1. Серед 133 пацієнтів з рентгенологічним синдромом легеневого інфільтрату, в яких стандартні обстеження (в т.ч. мікроскопічні та цитологічні аналізи харкотиння) не дали позитивного результату, в подальшому діагноз туберкульозу легень встановлено у 36, НЗЗЛ – у 46 і пухлин – у 51. Найчастішою помилкою при спрямуванні хворих у діагностичне відділення була гіподіагностика новоутворів легень.

2. Необхідно враховувати, що лікування антибіотиками широкого спектру дії на догоспітальному етапі дає у 76,7 % хворих певний ефект, незалежно від природи захворювання (найчастіше при НЗЗЛ).

3. Клінічні симптоми, дані аналізів крові, туберкулінодіагностики часто були малоінформативні. Найбільш достовірною бронхоскопічною ознакою новоутворів було виявлення пухлинного утвору в бронху. Інші ознаки, в т.ч. підозра на туберкульоз бронха, констатовані у частини хворих всіх груп.

4. Детальний аналіз рентгенологічних змін виявив певні особливості при різних захворюваннях. КТ давала можливість отримати додаткову інформацію (частіше виявлення малоінтенсивних

вогнищ, дрібних деструкцій, кіст, збільшених лімфатичних вузлів і інше), корисних для встановлення діагнозу.

Література

1. Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова И.В. Фтизиатрия. – М.: Медицина, 2004. – 519 с.
2. Савула М.М., Ладний О.Я., Кравченко Н.С., Сливка Ю.І. Диференціальна діагностика захворювань легень і плеври. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 223 с.
3. Шехтер А.И., Лепихин Н.М., Лепихина Д.Н. Компьютерная томография на амбулаторном этапе дифференциальной диагностики деструктивных воспалений и туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 2. – С. 11-19.
4. Coche E. Screening for lung cancer with low-dose CT // IBR – BRT. – 2008. – V. 91, N 1. – P. 1-5.
5. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial) / van den Bergh K.A., Essing-Bot M.L., Bunge E.M. et al. // Cancer. – 2008. – May 16. – P. 21-24.
6. Dynamic computed tomography in solitary pulmonary nodules / Bagraktaroglu S., Savas R., Basoglu O.K. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2008. – V. 32, N 2. – P. 222-227.

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF INFILTRATIVE TUBERCULOSIS AND INFILTRATES OF ANOTHER ETIOLOGY WITH COMPUTER TOMOGRAPHY APPLICATION

M.M. Savula, I.Z. Yermak, N.M. Lopushanska

SUMMARY. 133 patients with X-ray syndrome of lung infiltrate that were examined on regular basis (including microscopy and cytology of sputum) without definite result were included into the study. In future were established the following diagnoses: lung tuberculosis – 36 cases, COPD – 46 cases, lung tumor – 51 cases. Diagnosis was based on clinical symptoms, results of previous treatment with antibiotics, blood analysis, Mantoux tests, bronchoscopy. The values of X-ray examination, especially CT scan were analyzed comparing with traditional tests.

Key words: lungs infiltrate, differential diagnostics.

© Рандюк Ю.О., Москалюк В.Д., Сокол А.М., Трефаненко А.Г., 2008
УДК 616.993.192.1:618.2-07

Ю.О. Рандюк, В.Д. Москалюк, А.М. Сокол, А.Г. Трефаненко

ТОКСОПЛАЗМОЗ: РИЗИКУРАЖЕННЯ ПЛОДУ ТА МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ У ВАГІТНИХ

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Висвітлено патогенетичні аспекти вертикальної передачі токсоплазм жінками із нескомпрометованою імунною системою та за імуносупресії. Проаналізовано сучасні методи діагностики набутого токсоплазмозу. Наведено алгоритми лабораторного моніторингу токсоплазмозу у вагітних. Розкрито проблемні питання діагностики активної інфекції під час гестації.

Ключові слова: токсоплазмоз, вагітність, інфікування, інвазія.

Токсоплазмоз – одна з найбільш поширених паразитарних інвазій людини. Токсоплазмами інвазовано біля 1,5 млрд людей [1]. В економічно відсталих країнах за незадовільних санітарно-побутових умов проживання та низького рівня санітарної культури інвазія токсоплазмами виявляється більше як у 90 % дорослого населення [2, 3]. Однак і в економічно розвинутих країнах, зокрема в країнах Європи, показник частоти зараження населення цими паразитами складає від 20 до 90 % [3-5].

Зазвичай в імунокомпетентних осіб токсоплазмоз перебігає у безсимптомній, рідше в легкій маніфестній формі і не становить загрози для здоров'я та життя інфікованого, але ця інвазія поряд з іншими інфекціями групи TORCH є однією з основних причин внутрішньоутробної патології плода. Зараження токсоплазмами плода може призвести до його антенатальної загибелі, вроджених вад чи розвитку генералізованих форм хвороби у новонародженого [6-8].

Згідно із сучасними уявленнями про розвиток перинатальних інфекцій, ризик вертикальної передачі збудників інфекційних хвороб в імунокомпетентних жінок визначається кількома факторами:

- тривалістю (формою) інфекційного процесу у матері (первинне інфікування, тривала латенція, загострення хронічного процесу чи реінфекція);

- терміном вагітності, на якому відбулося первинне інфікування матері;

- концентрацією та тривалістю циркуляції збудника у крові матері;

- здатністю збудника долати фетоплацентарний бар'єр за незміненої плаценти, шляхом її ураження чи на тлі інших патогенних чинників;

- наявністю в організмі матері специфічних захисних антитіл і швидкістю продукування (утворення) цих антитіл за первинного інфікування;

- здатністю збудника персистувати на слизових оболонках репродуктивних органів і виділятися з молоком матері.

Відомо, що зараження плода токсоплазмами відбувається лише за первинного, «свіжого» інфікування ними матері під час вагітності чи незадовго до неї, тобто за гострих форм токсоплазмозу. З огляду на патогенетичні закономірності розвитку цієї патології, саме за гострого процесу (гострий маніфестний токсоплазмоз; первинно-латентний токсоплазмоз у гострій фазі) виникає достатня за тривалістю та інтенсивністю паразитемія [6], в результаті чого токсоплазми потрапляють до плаценти, пошкоджують її і проникають в організм плода. За гострого процесу плід не захищений від інвазії імунною системою матері, оскільки материнські протитоксоплазмозні антитіла класу IgM не проникають крізь плаценту, а протитоксоплазмозні IgG з'являються лише на 2-му тижні після інфікування.

Частота випадків гострого токсоплазмозу під час вагітності залежить від величини прошарку у популяції серонегативних жінок репродуктивного віку. За даними епідеміологічних досліджень [3, 9, 10], у різних країнах Європи від 40 до 70 % жінок на початку вагітності не мають антитіл до токсоплазм. Близько 1 % цих жінок уперше інфікується токсоплазмами під час вагітності, і в середньому 30-40 % з них передає збудників плоду [11-13].

Ризик вертикальної передачі токсоплазм не залежить від форми (маніфестна чи безсимптомна) та тяжкості гострого токсоплазмозу у матері, а

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

визначається терміном гестації, на якому відбулося її інфікування. Частота зараження плода за первинного інфікування жінки в 1-му триместрі вагітності складає 15-20 %, у 2-му – 50-54 %, у 3-му – до 64 % [7, 10, 14, 15].

В літературі наведені різні дані щодо термінів інфікування жінки перед вагітністю, за яких зберігається ризик зараження плода. Тривалий час вважалося, що такий ризик існує, якщо первинне інфікування жінки токсоплазмами відбулося за 6 місяців до вагітності [7]. За даними інших дослідників, зараження токсоплазмами жінки перед вагітністю не призводить до інфікування плода і ризик його ураження маловірогідний [8, 12]. Аргументованим є твердження, що вертикальний шлях передачі токсоплазм реалізується лише у випадку первинного інфікування жінки під час вагітності [12]. Адже період паразитемії, як однієї з основних передумов реалізації вертикального шляху передачі токсоплазм, навіть за первинного інфікування, є досить коротким. Уже в кінці 1-го тижня з моменту зараження в крові інфікованої людини з'являються протитоксоплазмозні антитіла класу IgM, концентрація яких швидко зростає впродовж наступних 3-4 тижнів. З появою цих антитіл розмноження токсоплазм призупиняється, а з наростанням їх концентрації – припиняється. В цей же період активуються інші фактори імунного захисту (лімфоцити CD4, α -інтерферони, інтерлейкіни тощо), які згубно впливають на токсоплазми. Під впливом останніх вільно циркулюючи у крові та розміщені у псевдоцистах паразити гинуть. Беззаперечним свідченням швидкої елімінації токсоплазм із крові за первинного інфікування є результати експериментальних досліджень. За моделювання гострого токсоплазмозу на лабораторних тваринах паразити перестають виявлятися у крові (метод ПЛР) з 4-5-го дня хвороби [16].

Передача токсоплазм від матері до дитини можлива лише у пренатальному періоді і відбувається винятково трансплацентарним шляхом. Токсоплазми не уражають слизові оболонки репродуктивних органів жінки, також не виділяються з біологічними рідинами (сеча, випорожнення, слина, піт, молоко тощо), що виключає можливість зараження плода чи немовляти в інтранатальному (при проходженні через пологові шляхи) та постнатальному (за природного вигодовування та догляду) періодах. У літературі наведені суперечливі дані щодо здатності токсоплазм проникати через неушкоджену плаценту. За одними даними

[17], вони вільно проникають крізь неушкоджену плаценту, за іншими [6] – неушкоджена плацента є надійним бар'єром на шляху токсоплазм. Однак сама плацента дуже чутлива до впливу токсоплазм [8, 17], при цьому порушується її структура та змінюється функціональна активність, що й дає змогу паразитам безперешкодно проникати в організм плода.

Щодо латентних форм токсоплазмозу (вторинно-латентна з резидуальними явищами чи без них та первинно-латентна у хронічній фазі), які виникають після гострого процесу, то вони не становлять загрози для плода, оскільки всі процеси, пов'язані з життєдіяльністю паразитів, надійно контролюються імунною системою. Також не становить небезпеки для плода повторне зараження токсоплазмами серопозитивної вагітної. За вище наведених форм токсоплазмозу та реінвазії важливе значення у запобіганні вертикальній передачі збудників відводиться протитоксоплазмозним антитілам класу IgG. Ці антитіла, починаючи з 2-го місяця після інфікування і впродовж усього життя жінки обмежують функціональну активність та проліферацію паразитів, які знаходяться у цистах, а у випадку повторної інвазії нейтралізують збудників у місці проникнення та первинного розмноження.

Можливість інфікування плода за хронічного токсоплазмозу більшістю паразитологів заперечується. За хронічного процесу токсоплазми нейтралізуються специфічними IgG на стадії тахізоїта у псевдоцистах та міжклітинному просторі і в кров не потрапляють; паразитемія, якщо і виникає, то неінтенсивна і короткотривала [6]. Зважаючи на це підлягають сумніву результати більш ранніх досліджень [18-20], якими встановлювався зв'язок хронічного токсоплазмозу з розвитком фетоплацентарної недостатності та невиношуванням вагітності. За даними літератури тих же років [21], однією з причин вищої частоти викиднів у жінок з хронічним токсоплазмозом могла бути супутня гінекологічна патологія, яка не завжди розпізнавалася.

З огляду на зростання кількості хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД в Україні, особливої уваги заслуговує питання вертикальної передачі токсоплазм у жінок із скомпрометованою імунною системою. За даними російських науковців [22-24], у пацієнтів зі СНІДом токсоплазмоз займає перше місце (50-70 %) серед паразитарних інвазій і третє (28,5 %) – у структурі всіх опортуністичних інфекцій. Пригнічення Т-клітинної та гуморальної ланок імунітету, яке відбувається за СНІДу чи під впливом

інших несприятливих чинників (злоякісні та системні захворювання крові, нераціональна глюкокортикоїдна терапія, тривалий прийом цитостатиків, опромінення тощо), призводить до реактивації латентної токсоплазмозної інвазії [6, 7, 16, 23]. При цьому у результаті неконтрольованого розмноження токсоплазм виникає тривала паразитемія, яка призводить до дисемінації збудників у різні органи, зокрема в плаценту, та їх інвазії в організм плода.

Таким чином, всі серопозитивні імуноскомпрометовані вагітні складають групу ризику щодо можливості інфікування плода. Слід зазначити, що реактивація токсоплазмозної інфекції відбувається за дуже низького рівня CD4-лімфоцитів (200/мкл і менше) [7, 23]. За такого вмісту Т-хелперів активуються й інші опортуністичні інфекції, які будуть згубно впливати на плід. У ВІЛ-інфікованих жінок за зниження вмісту CD4-лімфоцитів менше 30 % вагітність частіше закінчується самовільним викиднем, передчасними пологами, мертвонародженням [25]. Крім цього, за вираженої імуносупресії знижується синтез статевих гормонів, порушується менструальний цикл, з часом атрофуються статеві залози, спостерігаються постійні запальні процеси репродуктивних органів [26, 27], тому сумнівна можливість самої вагітності.

Зважаючи на переважно безсимптомний перебіг токсоплазмозу в імунокомпетентних осіб, верифікація його форми та визначення термінів інфікування вагітної можливі лише на підставі лабораторних методів дослідження. Із лабораторних методів діагностики токсоплазмозу на сьогодні найбільш інформативними є методи імуноферментного аналізу (ІФА) в модифікації прямого варіанту ELISA та інших модифікаціях (сендвіч – s-ELISA, подвійний сендвіч – ds-ELISA, метод імунозахоплення – ci-ELISA, зворотного імуноферментного аналізу – REI), за допомогою яких проводиться переважно якісне визначення специфічних антитіл класу IgM та кількісне – IgG. Оцінка результатів визначення цих імуноглобулінів проводиться з урахуванням особливостей імунної відповіді організму на проникнення паразита, що й дозволяє диференціювати недавнє інфікування від тривалого процесу. Відомо, що специфічні антитіла класу IgM, які є ознакою активності інфекційного процесу, у більшості первинно інфікованих токсоплазмами імунокомпетентних осіб (70 %) виявляються у крові до 3 місяців [12, 28, 29], а концентрація специфічних антитіл класу IgG зростає впродовж 6-8 тижнів, починаючи з 2-го тиж-

ня від зараження, після чого поступово знижується і залишається невисокою впродовж усього життя [6, 28]. Відповідно до цього можна виділити наступні варіанти динаміки антитіл, за якими визначають тривалість інфекційного процесу:

Варіант 1. Негативні результати визначення протитоксоплазмозних антитіл класу IgM та IgG виключають інфікування за весь період життя, що передуює обстеженню.

Варіант 2. Позитивні результати визначення IgM та зростання концентрації IgG у 2 рази і більше за дослідження в динаміці вказують на інфікування, яке триває не більше 3 місяців.

Варіант 3. Висока концентрація IgG з поступовим її зниженням за дослідження в динаміці на фоні негативного/позитивного результату визначення IgM вказують на інфікування тривалістю понад 3 місяці. Така сама динаміка антитіл може спостерігатися і за рецидивів хронічного токсоплазмозу.

Варіант 4. Негативний результат визначення IgM та невисока концентрація IgG із незначними коливаннями за дослідження в динаміці свідчать на користь «давнього» інфікування, яке відбулося 6 і більше місяців тому.

Однак наведена динаміка протитоксоплазмозних антитіл спостерігається далеко не завжди. Серологічна діагностика токсоплазмозу значною мірою утруднюється тривалим періодом циркуляції IgM. У 20 % первинно інфікованих осіб ці антитіла зберігаються понад 3 міс. (до 6-9 міс.), у 10 % – упродовж року і довше [12, 28, 30]. Крім цього, результати визначення протитоксоплазмозних IgM можуть бути несправжньо позитивними за недотримання технології проведення дослідження, наявності в крові обстежуваних ревматоїдного фактору чи антинуклеарних антитіл, а несправжньо негативними – за проведення дослідження в інактивованій сироватці [6, 12, 30]. Специфічні протитоксоплазмозні антитіла класу IgG будуть виявлятися у високій концентрації як за гострого процесу (через 7-9 тиж. після зараження), так і за рецидивів хронічного токсоплазмозу [6]. Їх рівень буде зростати не лише за первинного інфікування, але й за реінфекції та під впливом неспецифічних чинників (запальні процеси іншої етіології, прийом імунних препаратів тощо) [31].

У випадках, коли неможливо однозначно інтерпретувати результати визначення IgM та IgG, серологічна діагностика токсоплазмозу доповнюється дослідженням специфічних антитіл класу IgA. Ці антитіла з'являються в крові на першому

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

тижні після інвазії [16] і є маркерами гострої фази хвороби, хоча в невисокій концентрації можуть виявлятися і за активації хронічного процесу [30]. У певної частини населення спостерігається феномен тривалого зберігання IgA (до 45 міс. з моменту зареєстрованої сероконверсії) [32, 33], що деякою мірою зменшує їх діагностичну цінність. На жаль, тест з визначення специфічних протитоксоплазмозних IgA не знайшов широкого застосування на практиці.

Окремо слід розглянути можливості та особливості серологічної діагностики токсоплазмозу в осіб із скомпрометованою імунною системою. За імуносупресії результати серологічних досліджень не завжди відображають активність інфекційного процесу і тому мають допоміжне значення у верифікації діагнозу. В імуноскомпрометованих осіб пригнічується продукування специфічних IgG, відбувається затримка синтезу специфічних IgM, а за вираженого імунодефіциту останні можуть не утворюватися взагалі [6]. За даними літератури [16, 24], IgM виявляються не більше як у 5 % хворих на СНІД з активним токсоплазмозом. Ці ж автори зазначають, що виявлення (наявність) протитоксоплазмозних IgG у хворих на СНІД є свідченням активації латентної інфекції, причому негативний результат визначення цих антитіл не може трактуватися як беззаперечний доказ відсутності захворювання.

Виходячи з наведеного, інвазію токсоплазм в імуноскомпрометованих вагітних навіть за негативних результатів визначення специфічних IgM та низької концентрації IgG необхідно розглядати як потенційно активний процес, який становить небезпеку щодо інфікування плода. Остаточна верифікація діагнозу у таких вагітних з визначенням ризику ураження плода проводиться на підставі результатів паразитоскопічних, паразитологічних чи молекулярно-біологічних досліджень.

У визначенні ризику вертикальної передачі токсоплазм надзвичайно важливе значення мають терміни серологічного обстеження жінки. Найліпше коли жінка обстежена ще в період планування вагітності. У цьому випадку позитивний результат визначення протитоксоплазмозних IgG виключає можливість ураження плода у майбутніх вагітностях, негативний – зумовлює необхідність динамічного спостереження за жінкою та застосування заходів, спрямованих на запобігання її інфікуванню. Під час вагітності найбільш інформативними для визначення ризику вертикальної передачі токсоплазм є результати серологічних

досліджень, отримані до 12-го тижня гестації. За обстеження вагітної пізніше цього терміну достовірність оцінки ризику ураження плода помітно знижується, оскільки можливості ретроспективної діагностики активної інфекції за результатами визначення IgM та IgG у більшості випадків обмежуються 3 місяцями.

На підставі рекомендацій ВООЗ, даних літератури та власних спостережень, нами удосконалено стратегію лабораторного моніторингу токсоплазмозу у вагітних за результатами визначення специфічних Ig G, M та A з урахуванням можливих варіантів їх динаміки (табл. 1).

Наведені алгоритми з успіхом використовуються лікарями-інфекціоністами та акушерами-гінекологами області впродовж останніх років.

Поряд з класичними серологічними дослідженнями для розмежування первинного інфікування, реінфекції та реактивації хронічного процесу у серопозитивних вагітних застосовується тест (метод) з визначення авідності антитіл класу IgG. Цінність цього методу полягає в тому, що за його застосування, навіть у складних діагностичних випадках, значно зменшується кількість досліджень та затрат часу на верифікацію діагнозу. У більшості випадків для визначення «давності» інфікування достатньо одного зразка крові та одного дослідження. Зазначений метод базується на визначенні сили зв'язку між антигенами та специфічними антитілами. Чим сильніший зв'язок утворюють специфічні антитіла з антигенами, тим вищим є рівень їх авідності. Встановлено, що впродовж 1-го місяця з моменту первинного інфікування (первинного контакту з антигеном) продукуються специфічні IgG, які утворюють слабкі зв'язки з антигенами. Після 1-го і впродовж наступних 6 місяців сила цих зв'язків значно зростає [34]. Отже, у гострій фазі інфекційного процесу виявляються, як правило, специфічні IgG з низьким, а за «давнього» інфікування – з високим рівнем (індексом) авідності.

Рівень (індекс) авідності специфічних IgG, залежно від використаної тест-системи, вимірюється в одиницях чи відсотках. Інтерпретація отриманих результатів проводиться з урахуванням граничних показників використаної тест-системи. Високі показники індексу авідності (рівні чи вищі за верхній граничний показник тест-системи) виключають активну інфекцію на момент обстеження та за певний проміжок часу до нього (3, 4 чи 5 місяців залежно від використаної тест-системи), низькі (рівні чи менші за нижній граничний показник тест-системи) – вка-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

зують на первинне інфікування, яке відбулося у цьому проміжку часу. Результати дослідження, які знаходяться в діапазоні між нижнім та верхнім гранич-

ними показниками тест-системи (сіра зона) не підлягають інтерпретації, хоча у більшості випадків свідчать на користь «давнього» інфікування.

Таблиця 1

Алгоритми лабораторного моніторингу токсоплазмозу в імунокомпетентних вагітних (з урахуванням рекомендацій ВООЗ)

Варіант		Результат 1-го дослідження	Попередній висновок	Тактика	Результат 2-го дослідження	Заключний висновок	Наступні дії
1		2	3	4	5	6	7
1	1.1	IgM-негативні, IgG-негативні	Інвазії токсоплазм немає	-	-	Інвазії токсоплазм немає	
2	2.1	IgM-позитивні, IgG-негативні	Підозра на первинну інвазію	Визначення IgM та концентрації IgG через 2 тижні	IgM-негативні, IgG-негативні	Хибний результат першого визначення IgM. Інвазії токсоплазм немає	Визначення IgM кожні 4 тижні
					IgM-позитивні, IgG-негативні.	Неспецифічні IgM. Інвазії токсоплазм немає	
					IgM-позитивні, IgG-позитивні.	Тривалість інвазії не перевищує 1-го місяця	
	2.2	IgM-позитивні, IgG виявляються у невисокій концентрації	Підозра на первинну інвазію	Визначення IgM та концентрації IgG через 2 тижні	IgM-позитивні, концентрація IgG зросла у 2 і більше рази	Тривалість інвазії не перевищує 3 місяців	Визначення інфікованості плода, доцільності збереження вагітності. Диференційоване лікування
					IgM-позитивні, концентрація IgG незначно зросла чи знизилась	Неспецифічні IgM? Давнє інфікування	
					IgM-негативні, концентрація IgG незначно зросла чи знизилась	Специфічні IgM? Тривалість інвазії понад 6 місяців	
	2.3	IgM-позитивні, IgG виявляються у середньовисокій концентрації	Підозра на первинну інвазію	Визначення IgM та концентрації IgG через 2 тижні	IgM-негативні, концентрація IgG без змін, незначно зросла чи знизилась	Хибний результат першого визначення IgM. Давнє інфікування	Обстеження припиняється
					IgM-позитивні, концентрація IgG зросла у 2 рази чи до високих цифр		
					IgM-позитивні, концентрація IgG незначно знизилась	Тривалість інвазії не перевищує 3 місяців	
						Підозра на первинну інвазію тривалістю понад 3 місяці	Визначення IgA

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Продовження таблиці 1

1		2	3	4	5	6	7
3	3.1	IgM-позитивні, IgG виявляються у високій концентрації	Підозра на первинну інвазію чи загострення хронічного процесу	Визначення IgM та концентрації IgG через 2 тижні	IgM-позитивні, концентрація IgG незначно знизилась	Тривалість інвазії понад 3 місяці	Залежать від терміну обстеження вагітної ¹
					IgM-негативні, концентрація IgG без змін, незначно зросла чи знизилась	Загострення хронічного токсоплазмозу ² , однак не виключається первинна інвазія тривалістю понад 3 місяці ¹ . Висока концентрація IgG чи її зростання також можуть бути обумовлені повторною інвазією чи впливом неспецифічних чинників	Визначення IgA та показників імунного статусу
	3.2	IgM-негативні, IgG виявляються у високій концентрації	Підозра на загострення хронічного процесу	Визначення концентрації IgG через 2 тижні	IgG без змін, незначно зросла чи знизилась		
4	4.1	IgM-негативні, IgG виявляються у середньо-високій концентрації	Давнє інфікування	Визначення концентрації IgG через 2 тижні	Концентрація IgG зросла до високих показників	Давнє інфікування	Обстеження припиняється
					Концентрація IgG без змін, незначно зросла чи знизилась		
	4.2	IgM-негативні, IgG виявляються у низькій концентрації	Давнє інфікування	Визначення концентрації IgG через 2 тижні	Концентрація IgG зросла до середньо-високих показників	Зростання концентрації IgG обумовлене повторною інвазією чи впливом неспецифічних чинників. Давнє інфікування	
					Концентрація IgG без змін, незначно зросла чи знизилась	Давнє інфікування	

Примітки: ¹ – обстеження припиняється, якщо дослідження проведено до 12-го тижня вагітності, якщо пізніше цього терміну – визначення інфікованості плода, доцільності збереження вагітності, призначення диференційованого лікування.

² – за хронічного токсоплазмозу обстеження припиняється, етіотропне лікування під час вагітності не рекомендоване, за необхідності призначаються протипаразитарні засоби, які не проникають крізь плаценту.

Незважаючи на позитивні аспекти методу визначення авідності IgG, він все ж має ряд недоліків. Згідно з результатами власних досліджень фірми «*bioMerieux*», виробника одного з найкращих тестів з визначення авідності IgG «*VIDAS TOXO IgG Aviditi*», однозначній інтерпретації підлягають лише високі показники індексу авідності, які абсолютно достовірно виключають активну інфекцію, тоді як за низьких показників – 3/4

результатів припадає на первинне, решта – на «давнє» інфікування, а знаходження результату у сірій зоні тест-системи у 87 % випадків характеризує тривалий, у 13 % – гострий процес. Крім цього, низький індекс авідності IgG буде визначатися в осіб, які лікуються антибіотиками [32], що може хибно трактуватися як первинна інвазія. Також необхідно брати до уваги, що ретроспективна інформативність методу визначення

авідності IgG обмежена і складає від 3 до 5 міс. (залежно від використаної тест-системи), тому найбільш цінними для визначення ризику ураження плода є результати досліджень, отримані до 12, 16 чи 20-го тижня гестації.

Окремо слід наголосити, що в країнах Західної Європи тест з визначення авідності протитоксоплазмозних IgG коло двох десятків років застосовується для рутинної діагностики токсоплазмозу у вагітних. Ще на початку нинішнього десятиліття вітчизняними науковцями [10, 30, 32] було запропоновано використовувати цей тест як стандарт обстеження серопозитивних жінок під час вагітності. Однак і сьогодні ця рекомендація не відображена у жодному з нормативних документів МОЗ України, які стосуються обстеження вагітних.

В останні роки серологічну діагностику токсоплазмозу доповнили молекулярно-біологічні методи дослідження (метод ДНК-гібридизації, якісні та кількісні варіанти ПЛР), за допомогою яких можна виявити ДНК паразитів у крові та інших біологічних рідинах. Однак в імунокомпетентних вагітних результати молекулярно-біологічних досліджень не завжди інформативні стосовно визначення ризику ураження плода: прогностичне значення мають лише позитивні результати цих досліджень, які свідчать за активну інфекцію у матері, тоді як негативні – не виключають первинного інфікування токсоплазмами під час вагітності, а тільки вказують на відсутність паразитемії на момент обстеження. Виявити ж ДНК токсоплазм у крові імунокомпетентних осіб вдається дуже рідко, оскільки відповідні дослідження призначаються, як правило, за наявної серологічної підозри (виявлення специфічних IgM) на гострий процес, а період паразитемії завершується ще до появи антитіл класу IgM [10, 35].

Значимість молекулярно-біологічних досліджень, зокрема методів ПЛР, значно зростає за обстеження осіб із скомпрометованою імунною системою, в яких діагностика токсоплазмозу традиційними (серологічними) методами не завжди дає адекватні результати. Вагітним з імунодефіцитом, за зниження CD4-лімфоцитів до 200 кл./мкл і менше, дослідження крові на предмет виявлення ДНК токсоплазм необхідно періодично проводити впродовж усього терміну гестації. З огляду на постійний ризик активації інфекційного процесу негативні результати ПЛР у таких жінок не можуть бути підставою для припинення обстеження до завершення вагітності.

Паразитологічні та паразитоскопічні методи діагностики токсоплазмозу з різних причин (переважно негативні результати досліджень за обстеження імунокомпетентних осіб, труднощі, значні фінансові затрати тощо) на сучасному етапі в практичній медицині майже не застосовуються.

Підсумовуючи вище наведене, можна констатувати, що жоден з методів, методик, алгоритмів і стратегій лабораторної діагностики токсоплазмозу, незважаючи на їх численні модифікації та удосконалення, в частині випадків не дає змоги однозначно інтерпретувати отримані результати. Виникає необхідність проведення повторних досліджень, підтвердження отриманих результатів в іншій діагностичній тест-системі тощо. Все це призводить до значних втрат часу на верифікацію діагнозу, і відповідно, запізненого чи необґрунтованого призначення етіотропних засобів.

На нашу думку, зменшити кількість діагностичних помилок та скоротити час на верифікацію діагнозу у складних діагностичних випадках можливо шляхом створення стандартних діагностичних систем з одночасного визначення специфічних IgA, IgM та авідності IgG. Причому, діагностичний стріп має складатися з 2-3 однакових тестів різних виробників і бути розрахованим на обстеження однієї вагітної.

Література

1. Лысенко А.Я., Владимирова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. / Токсоплазмоз // Клиническая паразитология. – Женева, 2002. – С. 319-338.
2. Самсон А., Марчук Т., Филипеня Е. Токсоплазмоз: от острого процесса к хроническому // Ліки України. – 2005. – № 9. – С. 29-34.
3. Пашанина Т.П., Напалкова Г.М., Корсакова И.И., Мананков В.В. Распространение токсоплазмоза и методы его лабораторной диагностики // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2005. – № 1. – С. 51-54.
4. Марцин Ішкуло. Діагностика токсоплазмозу з використанням тестів системи VIDAS // Лабор. діагностика. – 2004. – № 3. – С. 61-63.
5. Рекомендации парламентских слушаний: «О государственной политике по усилению профилактики паразитарных заболеваний в Российской Федерации». – М., 2002. – С. 4.
6. Возіанова Ж.І. Токсоплазмоз // Інфекційні і паразитарні хвороби: у 3 т. – К.: Здоров'я, 2002. – Т.3. – С. 285-315.
7. Токсоплазмоз. Клініка, діагностика та лікування: Методичні рекомендації / Дубінська Г.М., Ізюмська О.М., Козюк П.М. та ін. – Полтава, 2002. – 24 с.
8. Перинатальные инфекции: Практическое пособие / Под. ред. Сенчука А.Я., Дубоссарской З.М. – М.: МИА, 2005. – С. 282-298.
9. Землянский О.А. О сероэпидемиологии токсоплазмоза у беременных женщин и новорожденных // Медицинская па-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

разитология и паразитарные болезни. – 2004. – № 3. – С. 40-42.

10. Пипа Л.В., Григоренко П.П. Комплексний підхід до лабораторної діагностики токсоплазмозу // ПАГ. – 2004. – № 5. – С. 86-90.

11. Грачева Л.И. Проблемы токсоплазмоза // Педиатрия. – 1999. – № 4. – С. 83-86.

12. Токсоплазмоз беременных: достижения и нерешенные вопросы / Лобзин Ю.В., Васильев В.В., Тимченко В.Н., Васильева И.С. // Рос. мед. журнал. – 2001. – № 3. – С. 37-38.

13. Paul M. Immunoglobulin G avidity in diagnosis toxoplasmic lymphadenopathy and ocular toxoplasmosis // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1999. – V. 6, N 4. – P. 514-518.

14. Pregnancy as a risk favors acute toxoplasmosis recon version / Avelino M.M., Campos D.J., do Carmo Babosa de Parada J., de Castro A.M. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. – V. 108, N 1. – P. 19-24.

15. Disseminated toxoplasmosis in a Mediterranean pregnant Rissos dolphin with transplacental fetal infection / Resendes A.R., Almeria S., Dubey S.P. et al. // J. Parasitol. – 2000. – V. 88, N 5. – P. 1029-1032.

16. Гончаров Д.Б. Токсоплазмоз: роль в инфекционной патологии человека и методы диагностики // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2005. – № 4. – С. 52-58.

17. Порушення у фетоплацентарному комплексі при хронічному токсоплазмозі та їх корекція / Паращук Ю.С., Фатхі Р.С., Ель Дахдх // ПАГ. – 2002. – № 1. – С. 62-66.

18. Мельников В.Д. Современное состояние проблемы токсоплазмоза // Матер. 3-го Всесоюзного симпозиума. – Новосибирск, 1998. – С. 37-38.

19. Омаров С.-М.А., Саидов М.С. Хронический токсоплазмоз и беременность // Акушерство и гинекология. – 1984. – № 3. – С. 75.

20. Саидов М.С. Динамика иммунно-аллергических показателей у инфицированных токсоплазмами женщин с самопроизвольными выкидышами // Приобретенные иммунодефицитные состояния в клинике и эксперименте: Сб. науч. работ. – Челябинск, 1990. – С. 98-101.

21. Асатова М.М. Роль токсоплазменной инфекции в формировании акушерской и перинатальной патологии : Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Л., 1991. – 45 с.

22. Вернигинська-Драпало А., Прокопович Д. Нейротоксоплазмоз после инициации высоко активной антиретровирусной терапией (HAART) как пример реконструкции иммунной системы у больных с легочным туберкулезом // Матер. 6-го Всеросс. съезда врачей инфекционистов. – СПб., 2003. – С. 67-68.

23. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией / Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Канорский А.И., Тишкевич О.А. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 1. – С. 28-31.

24. Оппортунистические заболевания у больных ВИЧ-инфекцией – 15-летнее наблюдение / Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахильдян В.И., Панкова Г.Ю. // Матер. 6-го Всеросс. съезда врачей инфекционистов. – СПб., 2003. – С. 122.

25. Запорожан В.М., Аряев М.Л. ВИЧ-инфекция у женщин // ВІЛ-інфекція і СНІД. – К.: Здоров'я, 2004. – С. 294-340.

26. Запорожан В.М., Аряев М.Л. Органная и системная патология у больных СПИДом: поражение эндокринной системы // Там само. – К.: Здоров'я, 2004. – С. 186-188.

27. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: МИА, 2003. – С. 257-286.

28. Токсоплазмоз у беременных / Лобзин Ю.В., Васильев В.В., Тимченко В.Н., Васильева И.С. // Рос. мед. журн. – 2001. – № 4. – С. 24-27.

29. Pfister P., Dromigny J.A. Avidity of IgG anti T. gondii study to establish a new decision tree for screening // Arch. Inst. Pasteur Madagascar. – 2001. – V. 67, N 1-2. – P. 57-60.

30. Крамарев С.О., Пипа Л.В. Лабораторна діагностика токсоплазмозу у вагітних і дітей // Лабор. діагностика. – 2003. – № 1. – С. 21-26.

31. Рандюк Ю.О., Сокол А.М., Кардаш В.Е. Зміни рівня протитоксоплазмозних IgG під впливом факторів, не пов'язаних з активністю інфекційного процесу // TORCH-інфекції: діагностика, лікування та профілактика: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 98-99.

32. Пипа Л.В., Яворський О.А., Базилевич Є.М. Авідність антитіл класу IgG для Toxoplasma gondii – новий серологічний показник активного токсоплазмозу // Лабор. діагностика. – 2001. – № 2. – С. 46-48.

33. Gutierrez L., De les Miguera A., Marato M.C. A comparative study between the determination of immunoglobulin A and immunoglobulin M in acute to toxoplasmosis // Rev. Invest. Clin. – 1993. – V. 45. – P. 585-588.

34. Thomas H.I.S., Morgan-Cupner P. The use of antibody avidity measurements for the diagnosis of Rubella // Rev. Med. Virol. – 1991. – V. 1 – P. 41-51.

35. Пипа Л.В. Лабораторна діагностика природженого та набутого токсоплазмозу у дітей // Лабор. діагностика. – 2006. – № 2. – С. 66-74.

TOXOPLASMOSIS: RISK OF FETAL AFFECTED AND METHICKS OF DIAGNOSTICS IN PREGNANT WOMEN

Yu.O. Randiuk, V.D. Moskaliuk, A.M. Sokol, A.H. Trefanenko

SUMMARY. Pathogenetic aspects of a vertical transmission of toxoplasmas by women with uncompromised immune system and in case of immunosuppression have been elucidated. Modern methods of acquired toxoplasmosis diagnosing have been analyzed. Algorithms of laboratory monitoring of toxoplasmosis in pregnant women have been adduced. Problematic issues of diagnosing active infection during gestation have been disclosed.

Key words: toxoplasmosis, pregnancy, infection, invasion.

© Ребенко Ж.О., 2008
УДК 616.9-085.281

Ж.О. Ребенко

ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ*

Мінськ, Білорусь

Розкрито основні принципи антибіотикотерапії. Наведено конкретні схеми лікування (як етіотропно-го, так і патогенетичного) деяких інфекційних захворювань.

Ключові слова: інфекційні хвороби, етіотропне лікування, патогенетичне лікування.

У клінічній інфектології основним видом лікування – лікувальним базисом – є етіотропна терапія, тому що вона спрямована проти збудників усіх інфекційних захворювань без винятку. Але етіотропна терапія – складний і небезпечний процес. Щоб уникнути можливих ускладнень, етіотропну терапію необхідно здійснювати з належною обізнаністю й обачністю.

Так, оскільки антибіотики є засобами міжвидової боротьби бактерій, то не слід випустити з уваги, що бактерії завжди чинитимуть активний опір дії антибіотиків, що неминує погіршує результат лікування [1-3].

Терапевтична дія антибіотиків істотно відрізняється від лікувальної дії всіх інших лікарських засобів, дія яких патогенетична: зменшення болю, зниження алергізації, зменшення набряку, зниження/підвищення артеріального тиску (АТ), тахікардія/брадикардія і т.п. Антибіотики ж можуть тільки пригнічувати розмноження бактерій, ліквідувати вогнище інфекції і тим самим послабити або вилікувати інфекційне захворювання. Терапевтична дія антибіотиків за своєю суттю є вторинною. Звідси відмінності у способах дозування. Терапевтично ефективні дози лікарських речовин можуть бути (у фармакопейних межах) скільки завгодно великими, малими або мінімальними і застосовуватися короткочасно, тривало або довічно. Тоді як ефективні дози антибіотиків повинні бути або середніми, або високими, щоб забезпечити надійне пригнічення вогнища збудників. Вони застосовуються курсами в межах 1-2 тижнів, і не призначаються тривало, а, тим більше, довічно [2, 3].

Тактика антибіотикотерапії

Початковим етапом антибіотикотерапії повинна бути чітка постановка клінічного завдання, для вирішення якого підбирається адекватний антибіотик. Якщо клінічне завдання суворо не визначене, антибіотикотерапія втрачає професійну обґрунтованість і стає емпіричною і від цього менш активною й ефективною. Лікувальний ефект може бути посилений поєднанням однакових за типом дії, але різних за механізмом дії антибіотиків (не більше двох при гострих інфекціях). Для *стартової* (початкової) антибіотикотерапії гострих інфекцій не повинні використовуватися антибіотики резерву (карбапенеми і цефалоспорины IV генерації).

«*Ступінчаста*» антибіотикотерапія, або терапія «перемикання»: після 2-4 днів успішного парентерального використання переходять на пероральне лікування тим же або подібним антибіотиком. Таким чином, поєднується належний терапевтичний результат із зручністю вживання за рахунок перемикання на пероральний спосіб введення антибіотика.

«*Деескалаційна*», або «замінна», антибіотикотерапія: емпіричне лікування за допомогою антибіотика широкого спектру дії (або антибіотика резерву) після досягнення первинного позитивного результату або після виявлення збудника з уточненням його антибіотикочутливості і резистентності замінюється без втрати якості менш активним, можливо, бактеріостатичним антибіотиком спрямованої дії. Лікування починається як недиференційована антибіотикотерапія максимальної активності, а закінчується як диференційована антибіотикотерапія меншої активності, але достатньої ефективності, що знижує вартість лікування і позначається ефектним терміном «деескалація».

Терапевтична користь від вживання антибіотиків повинна розраховуватися так, щоб явно перевищувати неминучу шкоду, пов'язану з їх ток-

* – Початок. Продовження – у наступному номері.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

сичністю, алергізацією, розвитком дисбактеріозу і селекцією антибіотикорезистентних штамів бактерій. Тому в сумнівних випадках від використання антибіотика краще стриматися. «Якщо антибіотик не показаний, він – протипоказаний» [1].

Особливе значення в процесі етіотропного лікування має відновлення функцій імунітету, тому що:

а) пригнічення імунної активності – один з регулярних проявів патогенезу інфекційних захворювань;

б) при імунозалежних інфекціях (сепсис, окремі вірусні інфекції) реактивація функцій імунітету є патогенетичним лікуванням;

в) при неімунозалежних вірусних інфекціях стимуляція імунітету спричиняє пригнічення розмноження вірусів, тобто діє як етіотропна терапія.

Оскільки етіотропне лікування здійснюється у внутрішньому середовищі хворого організму, пригнічення збудників необхідно поєднувати із засобами зменшення або усунення небажаних наслідків від використання медикаментозних засобів.

Окремі приклади етіотропної терапії

1. Черевний тиф.

Ампіцилін або *ципрофлоксацин* до нормалізації температури тіла хворого і ще протягом 10 діб при нормальній температурі, що пов'язано з особливістю патогенезу черевного тифу.

2. Сальмонельоз.

Гастроінтестинальна форма. Протягом трьох діб патогенетичне лікування (промивання шлунку, регідрація). Якщо гарячка утримується, призначаються антибіотики як при генералізованій формі – *фторхінолони* до нормалізації температури тіла.

3. Шигельоз (дизентерія).

Фторхінолони протягом 7-10 діб.

4. Псевдотуберкульоз.

Хлорамфенікол (*левоміцетин*) протягом 14 діб. При генералізованій формі *цефалоспори* II генерації або *фторхінолони* протягом того ж терміну.

5. Єрсиніоз.

Тетрациклін, *левоміцетин* або *стрептоміцин* 7-10 діб. При генералізованому перебігу *цефалоспори* II генерації або *фторхінолони*.

6. Кампілобактеріоз.

Еритроміцин, *гентаміцин* протягом 7-10 діб.

При ерозивно-виразковому хронічному гастриті – повторні курси *еритроміцину* або *гентаміцину* в поєднанні з високими дозами *карбеніциліну*, *амоксициліну*, можливі *аміноглікозиди* I генерації (*канаміцин*).

Доцільний *ронколейкін* (*ІЛ-2*) 0,5 мг (500 000 МО) per os тричі з інтервалом 5 діб для активації процесів реставрації і регенерації.

7. Харчова токсикоінфекція.

Антибіотики не застосовуються. Лікування симптомальне: промивання шлунку, регідрація.

8. Стрептококова інфекція: ангіна, скарлатина, бешиха.

Бензилпеніцилін протягом 3 діб, на 4-у добу *біцилін-3* (1,2 млн ОД) або *біцилін-5* (1,5 млн ОД). Антибіотикотерапія обов'язкова, у тому числі й при легкому перебігу, тому що основне завдання при лікуванні стрептокової інфекції – ліквідація вогнища інфекції (стрептокока). Небезпечні наслідки гострої стрептокової інфекції пов'язані тільки зі збудником, тоді як ліквідація клінічних симптомів досягається незалежно від використання або невикористання антибіотиків.

9. Туляремія.

Стрептоміцин, *гентаміцин* протягом 10-14 діб або *левоміцетин* у ті ж терміни.

10. Хламідійна інфекція (орнітоз і хламідіоз):

а) орнітоз – *тетрациклін*, *еритроміцин* 5-10 діб;

б) хламідіоз – *тетрациклін*, *еритроміцин* 7 діб, можливий *ампіцилін* 10 діб.

11. Мікоплазмоз.

Тетрациклін, *еритроміцин* 10-14 діб.

12. Лептоспіроз.

Бензилпеніцилін в/м 12 млн ОД/добу, при менінгіті – 20 млн ОД/добу, курс протягом 7-10 діб.

При тяжкому перебігу доцільний протилептоспірозний імуноглобулін.

13. Легіонельоз.

Еритроміцин й інші *макроліди*, а також *фторхінолони* протягом 10 діб.

14. Кашлюк і паракашлюк.

Антибіотики ефективні тільки в катаральному періоді.

При розвитку спастичного періоду антибіотики не впливають на перебіг хвороби.

Переважають макролідні антибіотики: *еритроміцин*, *азитроміцин* протягом 7-10 діб.

15. Менінгококова інфекція.

Препарат вибору – *бензилпеніцилін* 200 тис. ОД/кг/добу протягом 7 діб.

При індивідуальній непереносності до пеніциліну може бути використаний *левоміцетин* (*хлорамфенікол*) – бактерицидний антибіотик щодо менінгокока. При розвитку найгострішого менінгококового сепсису необхідна протишокова терапія, але з обов'язковим використанням етіотропного лікування (*бензилпеніцилін* або *хлорамфенікол*).

16. Грибкові інфекції (мікози).

Актиномікоз і аспергільоз. Імунозалежні інфекції.

Характерний хронічний або сепсисний (септичний) перебіг. Необхідні високі дози антибіотиків: *бензилпеніцилін* 100 млн ОД/добу, *еритроміцин* 2,0 г на добу до одного місяця, а також *амфотерицин В*, при ретельному нагляді за можливими ускладненнями через високе дозування антибіотиків.

Доцільний *ронколейкін* в/в 0,5 мг (500 000 МО) чи 1,0 мг (1 000 000 МО) в 400 мл розчину 0,9 % натрію хлориду при безперервному введенні протягом 4 год, тричі з інтервалом 5 діб як високо-ефективний імунореставраційний засіб.

17. Клостридійний псевдомембранозний коліт.

Відміна антибіотиків, якщо захворювання розвинулося у зв'язку з антибіотикотерапією.

Нетяжкий перебіг – *метронідазол* перорально, 0,5 г три рази на добу 10-14 діб.

При тяжкому перебігу – *ванкоміцин* перорально 2,0 г/добу в 3-4 прийоми протягом 10 діб. Доцільний *ронколейкін* (ІЛ-2) перорально 0,5 мг (500 000 МО) тричі, з інтервалом 5-7 діб.

18. Герпетична інфекція.

Імунозалежне інфекційне захворювання, що спричинюється герпетичними вірусами.

Доцільні імуноактивні засоби: *ронколейкін* (ІЛ-2) 0,5 мг (500 000 МО) або 1,0 мг (1 000 000 МО). Найбільш ефективно в/в введення *ронколейкіну* в 400 мл фізіологічного розчину натрію хлориду безперервно повільно протягом 4 год, тричі, з інтервалом 5 діб.

Допустиме пероральне використання *ронколейкіну* в ті ж терміни.

Антивірусні протигерпетичні засоби: *ацикловір*, *ганцикловір*, *пенцикловір*, *фамцикловір*, *відарабін*, *алпізарин*, *рибавірин*, *бонафтон* для перорального застосування, *індосуридин*, *фоскарнет*, *тромантадин* для місцевого використання (саме кількість яких є показником їх невисокої терапевтичної значущості) застосовуються при виникненні клінічної симптоматики герпетичної інфекції.

19. Сепсис.

Імунозалежна поліетіологічна бактерійно-грибкова інфекція.

Етіотропна терапія: пригнічення збудників і реставрація функцій імунітету.

1. Пригнічення збудників за допомогою гранично інтенсивної антибіотикотерапії:

а) всі антибіотики застосовуються в найвищих фармакопейних дозах;

б) β-лактамі антибіотики – в мегадозах, тобто в дозах, які в 5-10 разів перевищують фармакопейні.

2. Реставрація протективної і репаративної функцій імунітету:

ронколейкін (ІЛ-2) 0,5 мг (500 000 МО) або 1 мг (1 000 000 МО) в 400 мл 0,9 % розчину натрію хлориду в/в краплинно безперервно протягом 4 год, тричі з інтервалом 3 доби.

3. При найгострішому сепсисі або терапевтично задавленому гострому сепсисі з наявністю інфекційно-токсичного шоку, поліорганної недостатності або інших небезпечних для життя ускладнень доцільна інтенсивна терапія (реанімація) з обов'язковим використанням етіотропного лікування. Реанімація здатна покращити стан хворого, але без етіотропного лікування не може врятувати його від сепсису [4, 5].

Література

1. Бочоришвили В.Г., Бочоришвили Т.В., Бохуа А.А. и др. Сепсисология с основами инфекционной патологии / Под ред. В.Г. Бочоришвили. – Тбилиси: Мицниереба, 1988. – 807 с.
2. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2000. – 936 с.
3. Ребенок Ж.А., Андрейчин М.А., Копча В.С. Принципы рациональной антибиотикотерапии. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 42 с.
4. Ребенок Ж.А. Сепсис: современные проблемы. – Минск: Четыре четверти, 2007. – 280 с.
5. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.

FEATURES OF ETIOTROPIC THERAPY OF INFECTIOUS DISEASES

Zh.O. Rebenok

SUMMARY. The main principles of antibiotic therapy are shown. The specific schemes of treatment (both etiotropic and pathogenetic) of some infectious diseases are adduced.

Key words: infectious diseases, etiotropic treatment, pathogenetic treatment.

Л.О. Панченко, І.І. Кириченко, С.І. Кандзюба

ПРОБЛЕМИ ПИТАННЯ ПЕРСИСТУЮЧИХ ЗМІШАНИХ МІКОПЛАЗМО-ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ ЛЮДИНИ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України», м. Харків

Розглянута проблема етіології та патогенезу змішаних мікоплазмо-герпесвірусних інфекцій у людини на клітинному та організменому рівнях взаємодії.

Ключові слова: мікоплазмоз, герпесвірусна інфекція, змішана мікоплазмо-герпесвірусна інфекція.

У структурі інфекційної патології людини значну частину складають змішані захворювання, які спричинюють різні мікробні асоціації [1-6]. Збудниками змішаних інфекцій є патогенні мікроорганізми, котрі належать до однієї або різних таксономічних груп. Взаємодіючи один з одним в організмі хазяїна, вони можуть суттєво змінювати свої патогенні властивості і, внаслідок цього, впливати на патогенез інфекційного процесу. Це може модифікувати на клінічні прояви хвороби і обумовлювати її поліморфізм, що значно ускладнює і робить не завжди ефективною клініко-лабораторну діагностику.

У зв'язку з цим, клінічна картина асоційованих інфекцій в теперішній час не розглядається як проста сума симптомів, котра характерна для складових її моно-інфекцій, а як хвороба зі своїми особливостями і, як правило, з тяжчим перебігом, часто з розвитком різного роду ускладнень і навіть летальних вислідів [7].

З урахуванням цих факторів, захворювання, які викликаються асоціацією збудників інфекцій, більшість дослідників розглядають як якісно нову форму інфекційного процесу, яка потребує особливих, нестандартних підходів до вирішення цієї проблеми [1, 7, 8].

У вітчизняній і зарубіжній літературі відомостей про частоту й особливості клінічних проявів змішаних інфекцій, а також механізми взаємодії між собою збудників вкрай мало [1, 2, 9].

В поодиноких роботах, які пов'язані з вивченням процесів впливу мікробів один на одного і асоціацій мікробів на організм хазяїна, звичайно дискутувалися тільки деякі аспекти такої взаємодії

на різних рівнях і при різноманітних умовах: *in vitro* на рівні окремих клітин у перещеплюваних лініях клітинних культур та *in vivo* – на експериментальних лабораторних тваринах. Так, у дослідженнях І.В. Раковської (1990) розглядалася проблема мікоплазмо-вірусних інфекцій на клітинному рівні взаємодії (в умовах *in vitro*), що дозволило в подальшому перейти до досліджень з вивчення взаємодії мікоплазм і вірусних агентів на рівні організму. Як модель такого дослідження автором був вибраний вірусний лейкемогенез у мишей тому, що в різних матеріалах від хворих на лейкоз та інші неопластичні процеси людей і тварин часто були знайдені мікоплазми. Об'єктами досліджень були *Mycoplasma pneumoniae*, віруси грипу А, В, С і парогрипу Сендай. На думку автора, вивчення асоціативних взаємовідносин мікоплазм і вірусів є вкрай важливим для об'єктивної оцінки значення мікоплазм при численних етіологічно різних патологічних процесах.

Відомо, що глікопротеїди респіраторних вірусів адсорбуються на сіалоглікопротеїдних рецепторах клітин респіраторного епітелію. На цих рецепторах також може здійснюватися адсорбція білкового компонента, який знаходиться в мембрані мікоплазм (білок Р1 у *Mycoplasma pneumoniae*). При змішаній інфекції здійснюється адсорбція вірусів на мембрані мікоплазм і їх пряма взаємодія за допомогою специфічних рецепторів, що веде до змін як властивостей мікоплазм, так і вірусів, часто при цьому в напрямку збільшення їх патогенності [10].

Таким чином, одним із важливих підсумків досліджень з вивчення асоціативних мікоплазмо-вірусних захворювань можна розглядати встановлення факту взаємодії між еволюційно різними патогенами – мікоплазмами і вірусами [1]. Це дало початок вивченню особливостей взаємодії на клітинному рівні й рівні всього організму мікробних асоціацій, до складу яких входять представники родин *Mycoplasmataceae* і деякі широко

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

розповсюджені віруси, в тому числі й віруси родини *Herpesviridae*. Однак досі немає робіт, пов'язаних зі встановленням особливостей етіопатогенезу змішаних мікоплазмо-герпесвірусних інфекцій у людини. У той же час, ще в кінці 20-го століття вітчизняними дослідниками була проведена робота з вивчення ролі мікоплазмо-герпесвірусних асоціацій у розвитку тяжких захворювань великої рогатої худоби (ВРХ).

У роботах П.П. Фукс були проаналізовані у тварин біоценотичні аспекти взаємодії вірусу інфекційного ринотрахеїту і мікоплазм ВРХ. Метою цих досліджень було наукове обґрунтування доцільності розробки нових, більш ефективних засобів і методів комплексної діагностики широко розповсюджених мікоплазмо-вірусних інфекцій ВРХ [2, 3].

У результаті досліджень було показано, що при генітальній і респіраторній патології ВРХ мікоплазмоз часто перебігає разом з вірусними інфекціями. В більшості досліджених господарств, етіологічна структура збудників у такій асоціації була представлена інфекційним ринотрахеїтом – пустульозним вульвовагінітом (ІРТ-ІПВ – 100 %) і мікоплазмами ВРХ (*M. bovis* – 92,8 %; *M. bovirhinis* – 50,8 %).

У цих дослідженнях було показано формування (адсорбція на мікоплазмах вірусу ІРТ-ІПВ) і важливе значення такого біоценотичного комплексу в патогенезі асоціативних захворювань ВРХ, а також зберігання вірусу герпесу в організмі тварини.

В роботі С.Л. Рибалко (1991) показана суттєва роль вірусно-бактерійних асоціацій у механізмах персистенції вірусів грипу. Проведені дослідження поглибили уяву про пролонгацію персистенції вірусів і триваліше їх виживання в природному середовищі [9].

В історичному аспекті початкові знання щодо особливостей змішаних мікоплазмо-вірусних інфекцій були отримані в умовах *in vitro* в період інтенсивного використання у вірусологічній практиці методу клітинних культур з метою ізоляції вірусних агентів від хворих людей і тварин. Однак пізніше стало відомо, що найбільшим недоліком клітинних культур була їх контамінація мікоплазмами людського або тваринного походження. Внаслідок цього у той період часу майже всі ізольовані штами вірусів і вірусні препарати були забруднені мікоплазмами [11-14].

В усіх опублікованих роботах раннього і пізнішого періодів вивчення було показано, що найбільш поширену контамінацію перещеплюва-

них клітинних ліній (до 60-90 % випадків) складала мікоплазма класу *Mollicutes*, головним чином мікоплазми і ахолеплазми. У первинних клітинних культурах ці мікоплазми виявляли значно рідше [11]. У 80-90-ті роки 20-го століття, тобто в більш ранні строки досліджень з встановлення рівня забруднення мікоплазмами клітинних культур, не було ще можливості проведення таких робіт через відсутність методів їх спеціальної індикації.

Внаслідок того, що мікоплазми не дають чітких цитопатичних змін, контамінація ними клітинних культур довгий час залишалася непомітною. Однак вже тоді було встановлено, що до 25 % загального білка і до 15 % ДНК у культурі інфікованих клітин були мікоплазменого походження. Ці дані підтверджують суттєвий вплив мікоплазм на метаболізм клітин хазяїна, в яких вони викликають порушення білкового і нуклеїнового обміну [11].

Наведені обставини в наступному фактично були основною причиною численних досліджень з встановлення характеру взаємодії мікоплазм і деяких вірусів у культурі клітин і стали надзвичайно важливим етапом у вивченні бактерійно-вірусної асоціації на клітинному рівні й розробці різних методів деконтамінації інфікованих клітин від мікоплазм [13, 15-17].

Продовження досліджень з вивчення асоціативних взаємовідносин між мікоплазмами і вірусами вкрай важливі тому, що дає можливість об'єктивно оцінити їх роль в етіопатогенезі персистуючих змішаних інфекцій на підставі нових сучасних методичних розробок.

Особливого значення набуває питання про ступінь впливу на патогенез персистуючих змішаних захворювань, які викликані біоценотичним комплексом *Mycoplasma hominis* або *Mycoplasma pneumoniae* і *Herpes simplex virus*. Обидва мікроорганізми широко розповсюджені в природі (убіквітарні паразити) і мають багато притаманних їм спільних рис:

- цитопаразитизм з ураженням багатьох органів і систем організму й розвитком широкого спектру клінічних проявів – від латентних, субклінічних до тяжких маніфестних форм захворювань;
- здатність до шеддингу – безсимптомного виділення мікробів у довкілля, що обумовлює широке інфікування населення;
- персистуючий характер існування з часто довічним перебуванням збудника в інфікованому організмі хазяїна;

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

- розвиток імунodefіцитів внаслідок спроможності інфікування клітин імунної системи організму та ін.

Для встановлення ролі вищезазначених чинників обох мікроорганізмів у патогенезі моно- та мікст-мікоплазмо-герпесвірусних захворювань у людини необхідним, з урахуванням мембранного паразитизму мікоплазм і цитоплазматичного та внутрішньогеномного паразитизму герпесвірусів, є пошук принципово нових підходів до вивчення біологічних особливостей кожного зі збудників та встановлення їх епідеміологічної та соціальної значущості. Особлива увага повинна бути приділена розробці діагностики мікст-захворювань, які спричиняються представниками мікробів різних таксономічних груп, у тому числі ще недостатньо вивчених асоціацій мікоплазмо-герпесвірусної природи.

Вирішенню деяких викладених вище питань присвячені наші дослідження, які відображені в ряді робіт [18, 19]. До числа найбільш важливих питань сьогодення входить розв'язання таких ще не до кінця з'ясованих принципових питань, які стосуються латентності і персистенції мікробно-вірусних асоціацій.

Щодо герпесвірусів людини 1-го і 2-го типів вже є окремі зрушення в розумінні молекулярних механізмів, які лежать в основі еволюційно сформованого встановлення, підтримки і реактивації латентного вірусу. Вони визначаються взаємодією між клітинними і вірусними факторами, які пригнічують або активізують вірусні геноми. Важлива роль при цьому належить, безумовно, й імунній системі хазяїна.

Згідно із сучасною концепцією, латентна інфекція характеризується циркуляцією патогенного агента в організмі або без вироблення інфекційних часток, або з репродукцією і виділенням збудника в навколишнє середовище [20-22]. Це сприяє зберіганню збудника як біологічного виду, а також підтримує безперервність інфекційного та епідемічного процесу. Але феномен безсимптомного виділення (shedding) герпесвірусів, якому нині відводиться головна роль у розповсюдженні герпесвірусних інфекцій, ще далекий до повного вирішення і потребує подальших досліджень [23].

Не меншого значення набуває активізація досліджень з розкриття механізмів патогенезу змішаних персистуючих інфекцій. Як відомо, персистенція збудника – це еволюційно сформований тип взаємовідносин мікроорганізму і макроорганізму в інфікованій системі. Як загальнобіо-

логічний феномен, персистенція характерна не тільки для вірусних, але й для багатьох бактерійних збудників. Однак робіт у цьому напрямку нині ще мало і вони не повною мірою вичерпують всю багатогранність і складність проблеми персистенції збудників і викликаних ними персистуючих інфекцій різної етіології [21, 24, 25].

Невпинний прогрес науки дозволяє сподіватись на подальший всебічний розвиток досліджень, які спрямовані на вирішення порушених в цьому огляді проблемних питань.

Література

1. Раковская И.В. Проблема микоплазмо-вирусных инфекций: Автореф. дисс. ... д.м.н. – Л., 1990. – 51 с.
2. Фукс П.П. Биocenотические аспекты взаимодействия вируса инфекционного ринотрахеита и микоплазм крупного рогатого скота // Ветеринарная медицина: экономические, социальные и экологические проблемы: Тез. докл. респуб. конф. (Харьков, 20-22.11.1990 г.). – Харьков, 1990. – С. 49.
3. Фукс П.П. Вирусно-микоплазменная патология генитальных и респираторных органов крупного рогатого скота (этиология, патогенез, диагностика): Автореф. дисс. ... д.в.н. – Казань, 1991. – 34 с.
4. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Токунова Т.Л. Смешанные вирусно-бактериальные инфекции: особенности клиники, лечения // Сучасні інфекції. – 2007. – №2. – С. 44-50.
5. Гудима И.А., Васильева Л.И., Брагина Л.Е., Сучков И.Ю. Вирусно-бактериально-грибковые ассоциации при хроническом тонзиллите у детей // Журн. микробиол. – 2001. – №5. – С. 16-19.
6. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микоплазмология: – М.: Медицина, 1995. – 288 с.
7. Прозоровский С.В., Тартаковский И.С. Возбудители оппортунистических инфекций – роль в инфекционной патологии человека и методы лабораторной диагностики // Клин. лаб. диагностика. – 1998. – № 2. – С. 33-35.
8. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы / Под ред. Ю.В. Редькина, О.А. Мирошника, В.В. Лобова. – Омск: ОГМА, 2002. – 100 с.
9. Рыбалко С.Л. Вирусно-бактериальные ассоциации в механизмах персистенции вирусов гриппа: Автореф. дисс. ... д. мед. н. – Киев, 1991. – 40 с.
10. Каган Г.Я., Постникова З.А., Раковская И.В. и др. Значение смешанной микоплазмо-вирусной инфекции в вирусном лейкогенезе // Вестн. АМН СССР. – 1976. – № 5. – С. 86-93.
11. Миллер Г.Г., Раковская И.В., Неустроева В.В. и др. Контаминанты клеточных культур // Методы культивирования клеток. – Л.: Наука, 1987. – С. 104-126.
12. Гринберг К.Н., Кухаренко В.И., Ляшко В.Н. и др. Культивирование фибробластов человека для диагностики наследственных болезней // Там же. – Л.: Наука, 1987. – С. 250-265.
13. Стегний Б.Т. Методы индикации микоплазм в клеточных культурах и их деконтаминация // Ветеринария. – Киев, 1992. – В. 67. – С. 56-58.

14. Полянская Г.Г., Ефремова Т.Н., Сакута Г.А. Влияние микоплазменной контаминации клеточной линии легкого эмбриона человека MRC на кариотипическую изменчивость // Цитология. – 2000. – Т. 42, № 2. – С. 190-195.
15. А. с. №1536544. Способ деконтаминации сыворотки крови крупного рогатого скота от микоплазм / Стегний Б.Т., Горенко А.Ф., Якубовский В.Г. / – Опубл. 14.10.1987. – «Для служебного пользования».
16. А. с. №1674564. Способ деконтаминации клеточных культур от микоплазм / Стегний Б.Т., Искан В.Д. / – Опубл. 04.07.1988 – «Для служебного пользования».
17. Стегний Б.Т. Методические рекомендации по индикации, деконтаминации и предотвращению микоплазменной инфекции клеточных культур. – Харьков, 1991. – 19 с.
18. Кандзюба С.И. Изучение динамики митотической активности в культуре клеток VERO при смешанной микоплазмо-герпесвирусной инфекции // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – Вип. 1. – С. 110-113.
19. Кандзюба С.И. Влияние смешанного микоплазмо-герпесвирусного инфицирования на репродукцию культуры клеток VERO // Там само. – 2008. – Вип. 2. – С. 77-80.
20. Sandstrom E., Whitley E. Genital and orophacial Herpes Simplex virus infections – clinical implications of latency // Herpes. – Recommendations from the IHME Management Strategies Workshop and 3-rd Annual Meeting. – 1995. – P. 1-17.
21. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (Механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты). – Винница, Изд-во Винницкого мед. ун-та им. Н.И. Пирогова, 1995. – 233 с.
22. Антонов П.В., Цинзерлинг В.А. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций // Архив патологии. – 2001. – Т. 63. – С. 47-51.
23. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Биологические особенности вируса простого герпеса и возможности фармакотерапии // Успехи современной биологии. – 2006. – № 1. – С. 87-96.
24. Фролов А.Ф. Персистенція від факту до узагальнення // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 2. – С. 28-29.
25. Герус Г.Б. Вивчення клітинних механізмів персистенції вірусу Герпес-1 і вдосконалення методів лабораторної діагностики ІРТ-ІПВ великої рогатої худоби // Вісник Білоцерківського державного аграрного Університету. – Біла Церква, 2000. – Вип. 14. – С. 109-113.

PROBLEMATIC QUESTIONS OF PERSISTING MIXED MYCOPLASMA- HERPESVIRUS INFECTIONS IN HUMAN

L.O. Panchenko, I.I. Kyrychenko, S.I. Kandziuba

SUMMARY. The problem of etiopathogenesis of the mixed mycoplasma-virus infections in human on cellular and organism levels of interaction is presented.

Key words: mycoplasmosis, herpesvirus-infection, mixed mycoplasma-herpesvirus infection.

© Гнатів В.В., Андрейчин М.А., Ляхович Р.М., Сорока Ю.В., 2008
УДК 616.36-008.64-022-06:616-001.8-08

В.В. ГНАТІВ, М.А. АНДРЕЙЧИН, Р.М. ЛЯХОВИЧ, Ю.В. СОРОКА СПОСОБИКОРЕКЦІЇРЕГІОНАРНОЇГІПОКСІЇПРИ ПАТОЛОГІЇШЛУНКАПЕЧІНКИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На основі огляду літератури і власних досліджень наведено докази пріоритетної ролі гіпоксії в розвитку енергетичного дефіциту та структурних змін при патології органів травного каналу і печінки. За результатами експериментальних і клінічних досліджень, отриманими при лікуванні хворих на стресові та пептичні виразки шлунка і дванадцятипалої кишки способом ентеральної оксигенації, наведено клініко-патогенетичне обґрунтування доцільності застосування при важкій формі гепатиту печінки методики безперервного тривалого введення молекулярного кисню у шлу-

нок з об'ємною швидкістю 0,15 мл·кг⁻¹·хв⁻¹. На моделі стресового ураження органів білих щурів отримано позитивний результат від такого лікування, що зумовлено безпосередньою оксигенацією венозної крові портальної системи та ліквідацією кисневої заборгованості паренхіми печінки. Запропоновано застосовувати таку методику в комплексі інтенсивної терапії хворих при патології шлунка і печінки.

Ключові слова: Стресові ураження печінки, гіпоксія, киснєве забезпечення, ентеральна оксигенація.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Одним з визначальних факторів патогенезу гострої печінкової недостатності при вірусному гепатиті є гіпоксія. Це зумовлено як особливостями ураження гепатоцитів патологічним агентом, так і анатомо-функціональними та структурними особливостями органа [1].

У нормі на забезпечення метаболічних потреб печінки використовується до 25 % усього кисню, необхідного для функціонування організму; при вираженій екзо- чи ендогенній інтоксикації (наприклад, при гепатиті) ці затрати зростають до 40 %. Разом з тим, кровозабезпечення печінки на 80 % здійснюється венозною кров'ю портальної вени і лише на 20 % – печінковими артеріями [2]. Тому навіть у нормі до печінки надходить «відпрацьована» кров, яка відтікає від внутрішніх органів і містить менше кисню (SvO_2 – 70 %) порівняно з кисневим забезпеченням, яке здійснюється артеріальною кров'ю (SaO_2 – 96 %) більшості інших органів. Оскільки при гіпоксіях будь-якого генезу (гіпоксичній, гемічній, циркуляторній) в організмі неминуче розвивається венозна гіпоксемія, порушується також оксигенація гепатоцитів.

При будь-яких стресових станах (травмах, захворюваннях) стимулюється симпатико-адреналова система зі значною, часто надмірною, гіперкатехоламінемією. Виникають генералізований артеріолоспазм і централізація кровообігу з пониженням кровопостачання і кисневого забезпечення тканин, насамперед травного каналу і печінки; у цих органах провідним механізмом ушкоджень виступає вторинна тканинна гіпоксія [3]. Стрессова ініціація надмірного виділення глюкокортикоїдів, деяких простагландинів, серотоніну [4] стимулює енергетичний обмін організму, активуючи тканинний катаболізм, для забезпечення якого потреба у кисні зростає ще більше [5]. Виникає невідповідність між потребою гепатоцитів у кисні та спроможністю дихальної і серцево-судинної систем її забезпечувати, а тому поглиблюється енергетичний та структурний дефіцит органа.

На протидію цьому, гепатоцити володіють потужним механізмом регенерації. Так, печінкова недостатність проявляється клінічно лише після загибелі понад 70 % тканини. Однак при відновленні адекватної перфузії і оксигенації органа об'єм тканин печінки та їхня функціональна спроможність поновлюються [6].

При вірусному гепатиті реплікація збудника в печінкових клітинах спричиняє такі етапні порушення: запальний процес → набряк органа → розлади мікроциркуляції → кисневе голодування →

деструкція клітин → пошкодження мітохондрій → ослаблення процесів окисного фосфорилування → метаболічні зсуви → руйнування лізосом → вихід у цитоплазму гідролітичних ферментів → автоліз і загибель клітин [7]. Ступінь печінкової недостатності визначають морфологічні зміни, які проявляються у вигляді гострих і підгострих некрозів печінки. У свою чергу, системні порушення гомеостазу, які виникають при цій хворобі внаслідок інтоксикації та гіперкатаболізму, спричиняють надмірне навантаження на орган, потребуючи компенсаторного зростання кисневого забезпечення тканини печінки. Тому пріоритетним принципом інтенсивної терапії гострої печінкової недостатності будь-якого генезу є забезпечення адекватної органної перфузії та оксигенації гепатоцитів.

Традиційний спосіб підвищення надходження кисню до органа передбачає збільшення перфузійного тиску, об'ємного кровоплину і об'єму транспортованого газу (доставки кисню – DO_2). Для цього застосовують комплексну інтенсивну терапію: адекватну інфузійно-трансфузійну терапію, оксигенотерапію, інотропну підтримку, корекцію судинного тону фармачологічними засобами тощо [5].

Також підвищити парціальний тиск кисню в альвеолах, крові й, відповідно, в гепатоцитах можна, застосовуючи гіпербаричну оксигенацію (ГБО). Ряд авторів [8-10] відмітили ефективність сеансів ГБО в комплексному лікуванні хворих з патологією органів травного каналу, зокрема нормалізацію метаболічних процесів. Однак таке лікування вимагає спеціального обладнання; крім того, запасів кисню в організмі створити неможливо, тому висока оксигенація тканин забезпечується безпосередньо під час ГБО, а після завершення кожного сеансу концентрація кисню у тканинах організму протягом кількох хвилин, згідно з фізичним законом Hanry, знижується до попереднього рівня [2].

Альтернативним способом оксигенації печінки є повільна трансмембранна оксигенація крові через реканалізовану пупкову вену [11]. Однак така методика інвазивна, бо потребує оперативного втручання.

Простіший метод – оксигенація вісцеральних органів парапупльмонально, вводячи кисень безпосередньо у травний канал.

Ще наприкінці XVIII ст. Beddos намагався вводити таким способом кисень пацієнтам при захворюваннях травного каналу. Згідно з Virro, близько 5 % споживаного у стані спокою кисню

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

надходить в організм через слизову оболонку шлунка і кишечника. Я.Г. Діллон виявив, що крім легеневого, існує ще й шлунково-кишкове дихання. Деякі з найпростіших хребетних (ланцетник), не маючи легень, використовують тільки цей спосіб дихання [12].

Вперше лікувальні сеанси шлункової оксигенотерапії почали застосовувати пацієнтам для їхньої дегельмінтизації [13]. При цьому відмітили, що хворі на патологічну пептичну виразку після введення у шлунок кисню відчували себе значно краще: у них зменшувались біль і диспепсичні явища, нормалізувалися випорожнення. Такі пацієнти просили продовжити їм курс лікування киснем.

Беззондову ентеральну оксигенацію, проведення якої полягає у заковтуванні хворими кисню у вигляді піни, запропонував у 1968 р. М.М. Сиротинін; таку ж методику розробила О.О. Маркова (1969) та активно впроваджувала В.С. Данилишина (1972) для лікування хворих на ожиріння [14]. Ф.С. Каплан [12] успішно використав внутрішньо-шлункову оксигенотерапію для консервативного лікування хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки. Вводячи кисень щоденно через зонд (порціями по 200 мл кожні 5 хв, в загальному об'ємі 800-1200 мл/добу), він через 24-30 днів відмічав значне покращення загального стану пацієнтів і загоювання пептичних виразок.

Кисень, введений таким шляхом, має позитивний вплив не тільки на слизову оболонку травного каналу, а й, дифундуючи крізь неї у венозну кров, артеріалізує її. Оксигенована кров з шлункових вен збирається у ворітну систему і перфузує печінку, забезпечуючи різноманітні оксидазні й оксигеназні реакції органа та підвищуючи адаптаційні можливості гепатоцитів.

Такий спосіб ліквідації органної гіпоксії можна використовувати для лікування хворих із патологією гепатобіліарної системи [15].

Однак в основі методик ентеральної оксигенації, описаних у науковій літературі, закладено принцип фракційного введення кисню (у певних об'ємах, через певні проміжки часу); при цьому ліквідація тканинної гіпоксії відбувається завдяки дифузійному надходженню кисню лише за наявності градієнта тиску газу по обидві сторони мембран. Після зупинення подачі газу парціальний тиск кисню у тканинах знову повертається до попередніх значень і несприятливий вплив гіпоксії відновлюється [16].

Вищенаведені теоретичні міркування спонукали нас розробити спосіб ліквідації гіпоксії тканин травного каналу на весь період дії негативних чинників і лікування пептичної виразки застосуванням безперервної пролонгованої шлункової оксигенотерапії (до 10-14 діб) [17].

Ефективність всмоктування кисню з порожнини шлунка оцінювали під час оперативних втручань у хворих на пенетруючу виразку. Для цього на фоні безперервної тривалої шлункової оксигенотерапії інтраопераційно ($0,15 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$, асептично, в анаеробних умовах) хірурги забирали кров із правої шлунково-сальникової вени. Відмічали зміну забарвлення крові, яка набувала яскраво-червоного кольору, порівняно зі змішаною венозною кров'ю; у ній виявляли статистично достовірне підвищення насиченості й вмісту кисню, порівняно з контролем (табл. 1). Характерно, що внутрішньошлунковий тиск безпосередньо під час сеансу оксигенотерапії не підвищувався. Це непрямо свідчить про достатньо ефективне надходження кисню з порожнини органа у венозну кров; транспортування її до печінки, очевидно, корегуватиме органний кисневий дисбаланс.

Таблиця 1

Вплив шлункової оксигенотерапії на оксигенацію венозної крові хворих на пенетруючі виразки під час операції ($M \pm m$)

Показник	Кров із шлунково-сальникової вени		Змішана венозна кров	
	при шлунковій оксигенотерапії	у хворих контрольної групи	при шлунковій оксигенотерапії	у хворих контрольної групи
$\text{SvO}_2, \%$	$82,4 \pm 1,8^*$	$78,4 \pm 1,2$	$75,6 \pm 1,4$	$75,4 \pm 2,1$
$\text{CvO}_2, \text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$144,4 \pm 2,8^{**}$	$136,6 \pm 2,5$	$128,4 \pm 1,9$	$128,1 \pm 2,0$

Примітки: зірочками позначено величини, які відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі (* – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$). SvO_2 – сатурація венозної крові, CvO_2 – вміст кисню у венозній крові.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Запропонована методика безперервної тривалої шлункової оксигенотерапії з успіхом застосовується у клініці гастроентерології для лікування пептичних виразок [18], у пацієнтів з метою передопераційної підготовки травного каналу [19] та раннього відновлення перистальтики кишечника в післяопераційному періоді [20].

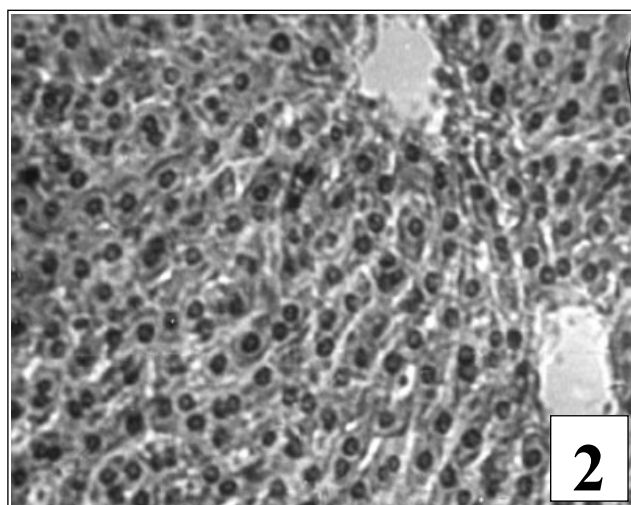
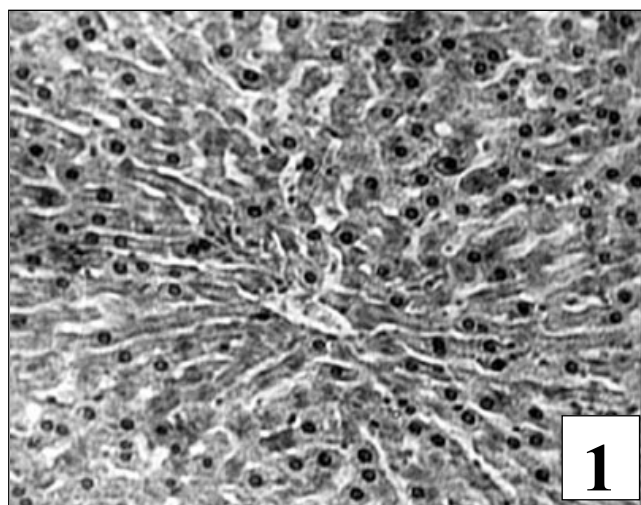
На основі отриманих результатів клінічних досліджень задекларовано патент на винахід, який включено в Реєстр медико-біологічних і науково-технічних нововведень Міністерства охорони здоров'я для використання у лікарській практиці в Україні.

При експериментальному моделюванні стресових уражень слизової оболонки шлунка імобілізацією щурів в умовах низької температури, безперервне введення у порожнину органа молекулярного кисню ($0,5 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$) сприяло протективному антистресовому ефекту, підтвердженому клінічно (активність, частота дихання і серцевих скорочень, температура тіла) та гістологічно (відсутність ерозій і виразок слизової оболонки)

порівняно з контрольною групою тварин [21]. При гістологічних дослідженнях паренхіми печінки виявлено збереження часточкової будови її паренхіми.

Однак відмічалася виражена дистрофія гепатоцитів, яка характеризувалася як підвищеною зернистістю цитоплазми, так і наявністю гіаліново-крапельної дистрофії. Коагуляційний некроз гепатоцитів охоплював як фрагменти клітин (фокальний), так і всю цитоплазму гепатоцита (тотальний). Центральні вени часточок були повнокровні, а синусоїдні гемокапіляри значно розширені. Перипортально спостерігалася незначна круглоклітинна інфільтрація (мал. 1).

При шлунковій оксигенації в паренхімі печінки переважають компенсаторні реакції, що проявляються збільшенням об'єму гепатоцитів, зростанням розмірів їх ядер і появою двоядерних гепатоцитів. Кровонаповнення центральних вен часточок менше, ніж у контрольних тварин, а синусоїдні гемокапіляри набувають нормального вигляду (мал. 1).



Мал. 1. Гістологічні зміни печінки у контрольній (1) та дослідній (2) групах тварин при стресовому ураженні. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 200$ (1); $\times 300$ (2).

Таким чином, аналіз літератури та результатів власних експериментальних досліджень вказує на доцільність застосування безперервної тривалої шлункової оксигенації з метою ліквідації кисневого голодування тканин внутрішніх органів, зокрема шлунка і печінки. Результати гістологічного дослідження печінки є морфологічним обґрунтуванням використання вказаного методу в інтенсивній терапії уражень цього органа в клінічних умовах.

Література

1. Гипоксия. Адаптация. Патогенез. Клиника: Руководство для врачей / Под ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб: ЭлБИ, 2000. – С. 12-23.
2. Печеночная недостаточность // Интенсивная терапия при неотложных состояниях / Под ред. В.И. Черния, Р.И. Навиковой. – К.: Здоров'я, 2004. – С. 185-208.
3. Зильбер А.П. Печеночная недостаточность // Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. – М.: Медицина, 1984. – С. 247-251.
4. Selye H. The evolution of the stress concept // Am. Scientist. – 1973. – V. 62. – P. 642-649.

5. Zuckerman G.R., Cort D., Shuman R.B. Stress ulcer syndrome // Intensive Care Med. – 1988. – N 3. – P. 21-31.
6. Marino Paul L. The ICU Book Интенсивная терапия: пер. с англ. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – С. 62-68.
7. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1998. – С. 93-110.
8. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. – К.: Здоров'я, 2001. – Т. 1. – 680 с.
9. Тевяшов А.В. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 1997. – 21 с.
10. Hansen J., Weiher J. Intensive Therapy under the conditions of HBO // 9th Eur. Congress of Anaesthesiology. – 1998. – P. 382.
11. Бородавка И.В. Состояние слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у больных язвенной болезнью при воздействии гипербарической оксигенации // Матер. XIV з'їзду терапевтів України. – Київ, 1998. – С. 344-346.
12. Каплан Ф.С. Внутривенная оксигенотерапия при язвенной болезни // Клин. медицина. – 1970. – № 10. – С. 57-61.
13. Каплан Ф.С. Кислород как глистогонное средство // Мед. паразитология. – 1958. – № 6. – С. 723.
14. Маркова О.О. Кисневе голодування організму: Навчальний посібник. – Тернопіль, 1997. – 30 с.
15. Трещинский А.И. Печеночная недостаточность // Руководство по анестезиологии. – М.: Медицина, 1982. – С. 183-185.
16. Колчинская А.З. (ред.) Вторичная тканевая гипоксия. – К.: Наукова думка, 1983. – С. 5-139.
17. Деклараційний патент № 45638 А Україна, МКИ А 61 В 10/10, А 61 М 25/01, А 61 Н 33/14. Спосіб внутрішньо-шлункової оксигенотерапії / Л.Я. Ковальчук, В.В. Гнатів, А.Д. Беденюк, І.І. Басистюк, В.В. Твердохліб, О.М. Гусак, М.А. Сиваківський / Заявл. 17.05.01; Опубл. 15.04.02. – Бюл. № 4.
18. Гнатів В.В., Беденюк А.Д., Беденюк Н.А. Застосування способу безперервної тривалої шлункової оксигенотерапії для лікування пептичної виразки // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 3. – С. 26-29.
19. Ковальчук Л.Я., Гнатів В.В., Беденюк А.Д. Безперервна тривала гастроінтестинальна оксигенотерапія в абдомі-

нальний хірургії // Матер. наук.-практ. конф. хірургів Тернопілля. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 99-100.

20. Ковальчук Л.Я., Гнатів В.В., Беденюк А.Д., Басистюк І.І. Безперервна тривала шлункова оксигенотерапія у хворих в післяопераційному періоді // Матер. VII з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. – Тернопіль, 2003. – С. 179-180.

21. Гнатів В.В., Кузів Б.П., Сиваківський М.А. Антистресовий вплив безперервної тривалої шлункової оксигенотерапії // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 2. – С. 95-97.

METH_{KS} κF CκRRECTIκN κF REGIκNAL HYPκXIA AT GASTRIC ANK HEPATIC PATHκLκGY

V.V. Hnativ, M.A. Andreychyn, R.M. Lyakhovych, Yu.V. Soroka

SUMMARY. Basing on the analysis of literature and own researches the priority of hypoxia in the development of energetic and structural deficit in patients with gastro-intestinal and hepatic pathology is proved. The results of experimental and clinical researches were obtained while the treatment of patients with stomach and duodenal ulcers of stress and peptic origin by the method of enteric oxygenation. The clinical and pathogenetic explanation of necessity of prolonged permanent introducing of molecular oxygen into stomach with volumetrical velocity 0,15 ml·k⁻¹·min⁻¹ is shown. The positive result of such treatment is demonstrated in modeling of stress impairment in white rats: oxygenation of venous blood of portal system diminished the oxygen deficit in hepatic tissue. It is proposed to use such methodic in the complex of intensive therapy of patients with gastric and hepatic pathology.

Key words: Stress impairment of liver, hepatitis virus, hypoxia, oxygen supply, enteric oxygenation.

© Подорожна А.С., 2008
УДК 616.931:616.36-002-022}-053.2:612.017.1

А.С. Подорожна

ХАРАКТЕРИСТИКА ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ДИФТЕРІЇ ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ТА ХАРКОВІ ЗА 1999-2008 РОКИ

Харківський національний медичний університет

В сучасних умовах не втрачають актуальності дослідження, які вивчають характер епідемічного

процесу дифтерії та особливо його аналіз в багаторічній динаміці. Аналіз показників штучного анти-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

токсичного протидифтерійного імунітету населення Харківської області за останні п'ять років (2003-2007 рр.) показав, що найбільш захищеною групою (від 39,3 до 71,5 %) були діти, а найменш захищеною – підлітки (6,2-18,8 %). Захворюваність дифтерією, як в області в цілому, так і м. Харкові, за останні 10 років не мала тенденції до зниження.

Ключові слова: дифтерія, епідемічний процес, протидифтерійний імунітет, захворюваність, динаміка.

Незважаючи на довгу та планомірну боротьбу з дифтерією, у тому числі з використанням специфічної імунопрофілактики, це захворювання й на теперішній час реєструється серед окремих груп населення в Україні та завдає значного соціально-економічного збитку. Слід зазначити, що в період епідемічного негаразду дорослі та діти були щеплені проти цієї хвороби. Для підвищення ефективності профілактичних і протиепідемічних заходів особливе значення має первинне щеплення дітей до двох років, яке надалі підтримувалося та стимулювалося ревакцинаціями.

Але в сучасних умовах не втрачають актуальності дослідження, які вивчають характер епідемічного процесу дифтерії та особливо його аналіз у багаторічній динаміці [1-3]. Виявлення причинно-наслідкових зв'язків активізації та проявів епідемічного процесу дозволяє більш ефективно впливати на нього та удосконалювати систему епідемічного нагляду.

Аналіз показників штучного антитоксичного протидифтерійного імунітету населення Харківської області за останні п'ять років (2003-2007 рр.) показав, що серед вікових груп найбільш захищеною групою (тобто із захисними титрами антитоксину – 1:40 і більше) – від 39,3 до 71,5 % були діти, а найменш захищеною – підлітки (6,2-18,8 %) (табл. 1). Відсоток дітей із захисним титром у Харкові в 2004 та 2006 рр. на 15,7 та 16,1 % відповідно перевищував обласні показники. Відносно показників міського дорослого населення – вони були більшими на 10-15 %, ніж у сільських жителів, за винятком 2003 р., коли у харків'ян показник був у 3 рази менший, ніж по області.

Таблиця 1

Показники захищеності від дифтерії населення Харківської області (2003-2007 рр.)

Імунний прошарок, %	Роки	Контингенти обстежених			
		всього (100 %)	з них із захисним титром антитіл		
			діти	підлітки	дорослі
86,6	2003	562	402 (71,5 %)	35 (6,2 %)	50 (8,9 %)
89,2	2004	760	323 (42,5 %)	143 (18,8 %)	212 (27,9 %)
9,06	2005	664	344 (51,8 %)	54 (8,1 %)	206 (31,0 %)
81,9	2006	528	223 (42,2 %)	46 (8,7 %)	164 (31,0 %)
74,1	2007	561	221 (39,4 %)	45 (8,0 %)	150 (26,7 %)

Підсумки минулої складної епідемічної ситуації з дифтерії в Україні показали, що різке підвищення захворюваності було зареєстровано на фоні зниження або втрати активного штучного антитоксичного імунітету до дифтерії серед населення [4]. Активізація епідемічного процесу серед дорослих потягла за собою збільшення захворюваності серед дітей. Особливо бентежить той факт, що хворіли й раніше щеплені. Низка досліджень відокремлює декілька причин, котрі могли б зумовлювати активізацію епідемічного процесу – це, насамперед, наявність неімунних осіб, особливо дорослих, які до 1990 р. практично не отримували планових ревакцинацій проти дифтерії [3]; порушення термінів своєчасної вакцинації дітей дошкільного віку. Підвищення кількості протипо-

казань, як тимчасових, так і постійних, для проведення профілактичних щеплень, накопичення токсигенних штамів, міграційні процеси, які призвели до швидкого розповсюдження дифтерії по різних регіонах країни.

У населення України спостерігається поступове зменшення захищеного прошарку проти дифтерії до 67 % в 1998 р. та збільшення прошарку умовно захищених до 28,7 % відповідно. Провівши глибокий аналіз показників епідемічного процесу дифтерії [1] в Україні та м. Києві за період з 1990 по 2006 рр., прийшли до висновку, що для покращення епідемічного стану слід здійснити такі заходи:

- видати державний наказ з інструкцією проведення епідеміологічного нагляду за дифтерій-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

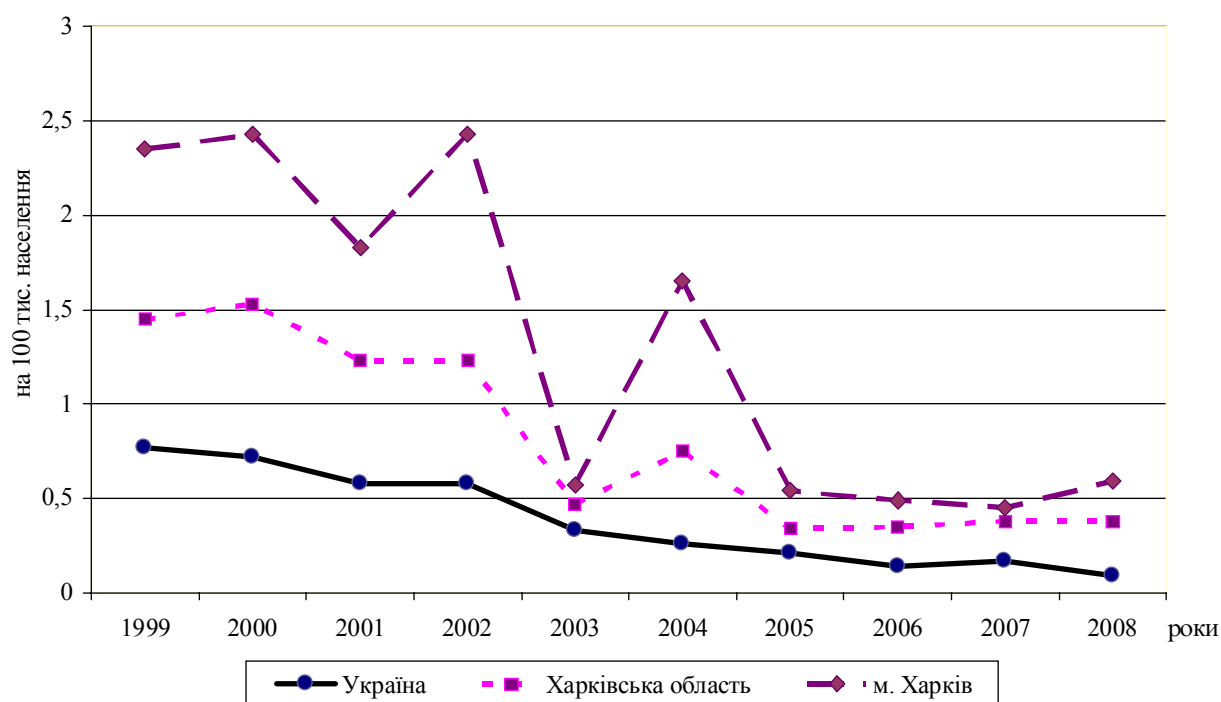
ною інфекцією з чітким визначенням випадку дифтерії;

- забезпечити ранню діагностику захворювання;
- в осередках дифтерійної інфекції своєчасно проводити всі протиепідемічні заходи;
- суворо виконувати в регламентовані строки щеплення дорослому населенню.

Беручи до уваги вище згадане, було проведено ретроспективний аналіз окремих показників епідемічного процесу дифтерії у Харківській області та м. Харкові за останні 10 років. За період з 1999 р. та 8 міс. 2008 р. в області зареєстровано

138 випадків захворювань, а в м. Харкові – 75. Найвищий рівень захворюваності – 19-24 випадки по області було відмічено в 1999-2002 рр., при тому, що показник по місту в 2002 р. був 19 випадків (94 %) від обласного – 24. Найменше число випадків дифтерії (від 4 до 8) було зареєстровано в області в 2003, 2007, 2008 (8 міс.) роках; у м. Харкові – по 2 у 2003, 2006 роках, 1 – у 2007 та 3 – у 2008 р., а відсоток серед усіх захворілих склав 54,3 %.

Порівняльні дані рівнів захворюваності на дифтерію в Україні, Харківській області та м. Харкові в інтенсивних показниках наведено на мал. 1.



Мал. 1. Показники захворюваності дифтерією в Україні, Харківській області та м. Харкові (на 100 000 населення).

Як видно з графіку, у захворюваності дифтерією по Україні та Харківській області простежується певний паралелізм, за винятком 2004 р. (інтенсивний показник становить 0,26 та 0,49 відповідно); захворюваність по м. Харкову з 1999 по 2002 рр. і 2004 р. перевищувала показники по Україні та області в 3-4 рази. Лише, починаючи з 2005 р., показники зрівнялися, а в 2007 р. стали нижчими (0,07). Але в 2006 р. простежується збільшення показників захворюваності в області, а в 2008 р. і в місті – порівняно з такими в Україні. Серед захворілих жінки склали 69,4 %.

Серед 138 випадків захворювання коринєбактерії *gravis* виділені від 119 хворих (86,23 %), *mitis* – від 3 (2,17 %), а в 16 випадках збудника не виявили. Кількість контактних в одному епідемічному осередку становила від 21 до 159 осіб.

Тяжка форма дифтерії виявлена у 34,0 %, середньої тяжкості – у 29,2 %, легка – у 36,8 % випадків, а початковий діагноз «ангіна» в різних варіантах клінічного перебігу був визначений у 76-81 % хворих. Серед них у віковому розподілі дорослі склали 71,4 %, підлітки 21,5 % і діти до 14 років – 7,1 %, тобто рівень захворювань серед

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

дорослих був у 3,3 разу більший відносно підлітків і дітей.

У першу добу з дня захворювання госпіталізовано – 1 хворий (0,7 %); на 2-5-у добу – 60 (43,5 %); 6-10-у добу – 68 (49,3 %); 11-у і більше – 9 осіб (6,5 %).

Термін від останнього щеплення до дня захворювання склав: до 5 років – у 56 захворілих (40,5 %), 5-9 років – у 40 (35,5 %), 10 років і більше – у 24 (17,3 %), а у 9 хворих (6,7 %) відсутні дані про щеплення.

Висновки

1. Незважаючи на планові щеплення проти дифтерії, імунний прошарок населення за обстежені п'ять років у Харківській області продовжує зменшуватись в дитячій і особливо в підлітковій групі, де відсоток захищеності в 2005-2007 рр. не перевищував 8,7 %.

2. Захворюваність дифтерією як в області в цілому, так і м. Харкові за останні 10 років не мала тенденції до зниження.

3. Для збільшення чисельності імунного проти дифтерії прошарку необхідно:

а) більш поглиблено вивчати дію факторів середовища на напруженість і збереженість імунітету до дифтерії;

б) в осіб з ускладненим епідемічним анамнезом, перехворілих в минулому інфекційними хворобами, а також осіб з хронічними хворобами визначати рівні імунітету до дифтерії і в разі відсутності захисних титрів вирішувати питання про позапланове введення таким особам АД-анатоксину.

Література

1. Чудная Л.М., Оксик В.Г., Красюк Л.С. и др. Эпидемиологическая ситуация по дифтерии на Украине // Журн. микробиол. эпидемиол. – 1999. – № 1. – С. 10-12.
2. Колеснікова І.П., Романенко Т.А., Клещар Л.О. та ін. Актуальні проблеми епідеміологічного нагляду за інфекціями, які керуються за допомогою засобів імунопрофілактики // Охорона здоров'я України. – 2007. – № 1 (25). – С. 198-199.
3. Оксик В.Г. Особливості епідемічної ситуації з дифтерії в Україні в період епідемії (1991-1997 рр.) // Дитячі інфекції: Укр. міжвідомча збірка. – Київ, 1999. – Вип. 26. – С. 3-10.
4. Мухарська Л.М., Аронова М.М., Гладка О.А. та ін. Керовані інфекції в Україні: сучасний стан, епідеміологічні особливості // Охорона здоров'я України. – 2002. – № 2 (5). – С. 31-38.

CHARACTERISTICS OF EPIDEMIC PROCESS OF DIPHTHERIA IN KHARKIV CITY AND REGION DURING 1999-2008

A.S. Podorozhna

SUMMARY. Nowadays the researches which study character of epidemic process of diphtheria and especially its analysis in long-term dynamics do not lose their urgency. The analysis of indexes of artificial antitoxic antidiphtheric immunity of population of Kharkiv region for the last five years (2003-2007) has shown that protective titers of antitoxic immunity amount of age groups were 1:40 and more, i.e. the most protected group (from 39,7 to 71,5 %) were children, less protected group were teenagers (from 5,0 to 18,8 %). Diphtheric morbidity both in Kharkiv region and in Kharkiv city was not tended to reduce for the last 10 years.

Key words: diphtheria, epidemic process, antidiphtheric immunity, morbidity, dynamics.

© Колодій М.А. 2008
УДК 616.927/927.7+616.936]-039.3

М.А. Колодій

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТИФО-ПАРАТИФОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ З ТРИДЕННОЮ МАЛЯРІЄЮ

Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня, Харківський національний медичний університет

На основі практичного досвіду лікування вояків у період афганської війни проаналізовано клінічні особливості перебігу тифо-паратифозної інфекції з триденною малярією. Наведено температурний листок автора статті, який переніс зазначену мікст-інфекцію.

Ключові слова: тифо-паратифозна інфекція, триденна малярія, мікст-інфекції.

Ситуація у світі наприкінці XX і початку XXI століття характеризується значними стихійними лихами (урагани, землетруси, повені), побутовими зривами, вибухами великої потужності на підприємствах і великою міграцією населення. Крім того, в різних регіонах виникають військові конфлікти. Такі ситуації призводять до погіршення санітарно-гігієнічної та епідемічної ситуації на цих територіях і ризику виникнення та поширення інфекційних хвороб, перебіг яких часто буває у вигляді мікст-форм [1, 2]. Подібна ситуація склалась на території Республіки Афганістан в період афганської війни, де на частку інфекційної патології припадало до 70 % хворих і лише 30 % – на пацієнтів з неінфекційними хворобами. Відомо, що спільна дія декількох збудників на організм людини може призводити до змін в перебігу інфекційного захворювання, симптоми якого не притаманні моноінфекції, що суттєво затрудняє клінічну діагностику [2].

Нами проведено клінічний аналіз 86 історій хвороби військовослужбовців обмеженого контингенту військ у Республіці Афганістан, у яких тифо-паратифозна інфекція перебігала у поєднанні з триденною малярією. Контрольну групу склали 446 хворих з тифо-паратифозною моноінфекцією. Всі пацієнти були віком від 18 до 45 років, перебували в однакових умовах побуту і військової служби, в країні з жарким кліматом, ендемічній стосовно малярії і тифо-паратифозних захворювань (ТПЗ). Черевний тиф і паратифи у цій місцевості серед військового контингенту реєструвались в різні роки з частотою від 2 до 19 %, малярія – до 7 % від всієї інфекційної захворюваності [1].

Згідно з нашими даними, змішаний перебіг ТПЗ з малярією спостерігався значно частіше, ніж з іншими

інфекціями. Враховуючи те, що паратифи А і В за патогенезом і клінічним перебігом мають велику схожість з черевним тифом, а провести диференційну діагностику лише на основі клінічних проявів часто неможливо, цю групу хворих ми об'єднали в одну. Клінічний діагноз тифо-паратифозної інфекції підтверджено лабораторними методами (виділенням гемо- і копрокультури), а також серологічними дослідженнями, лабораторно підтверджено і малярію в усіх хворих. Початок захворювання у групі хворих з ТПЗ у поєднанні з малярією більше як у половини (57,3 %) випадків був поступовим, а невеликі розбіжності з моноінфекцією не відрізнялись статистичною достовірністю (табл. 1). Ступінь тяжкості недуги в цій групі хворих у 70,0 % випадків був середнім, у 19,0 % – тяжким, при моноінфекції – відповідно 46,6 та 13,0 %, легкий ступінь інфекції-мікст реєструвався в поодиноких випадках (11 %).

Перші симптоми приєднання малярії до тифо-паратифозного захворювання у значної частини хворих проявлялись у період розпалу і характеризувались зміною гарячки, яка набувала інтермітуючого (35,0 %) або ремітуючого (21,0 %) характеру. Розвиток малярії на висоті ТПЗ свідчить про те, що черевнотифозний інфекційний процес, очевидно, створює умови, які сприяють перетворенню брадиспорозoitів і тканинних шизонтів в еритроцитарні шизонти. Проходить так звана провокація малярійної інфекції, що перебігала в латентній формі або була в інкубаційному періоді, у хворого, інфікованого плазмодіями, який отримувал хіміопротілактику, внаслідок чого не було клінічних проявів недуги [3]. Підвищення температури тіла в обстежених хворих з мікст-інфекцією супроводжувалось інтенсивним болем голови без відповідної локалізації, вираженими ознобами, які змінювались відчуттям жару (53,4 %), артралгіями (59,3 %), нудотою (18,6 %) і блюванням (12,7 %).

У незначної частини хворих (12,0 %) підвищення температури тіла супроводжувалось гіперемією обличчя, брадикардія у 59,3 % хворих змінювалась тахікардією, частина хворих скаржилась на біль у лівому підбер'ї. Зниження температури тіла у 65,1 % хворих су-

Частота окремих симптомів у хворих на ТПЗ в асоціації з малярією (%)

Симптом	Тифо-паратифозні захворювання (моноінфекція)	Тифо-паратифозні захворювання в асоціації з малярією	P
Початок захворювання: гострий	42,7±2,3	48,8±5,3	>0,05
поступовий	57,3±2,3	51,2±5,3	>0,05
Озноб	61,4±2,3	56,9±5,3	>0,05
Відчуття жару	20,2±1,9	32,5±5,0	>0,05
Біль голови	93,3±1,1	100,0	>0,05
Остуда змінюється відчуттям жару	27,4±2,1	53,4±5,3	<0,01
Порушення сну	30,9±2,1	61,6±5,2	<0,001
Екзантема	38,6±2,3	32,5±5,0	<0,05
Ломота в усьому тілі	19,3±1,8	59,3±5,2	<0,001
Тифозний статус	7,6±1,2	16,2±3,9	<0,01
Підвищена пітливість	23,8±2,0	65,1±5,1	<0,001
Нудота	8,0±1,0	18,6±4,1	<0,01
Блювота	2,7±0,7	12,7±3,5	<0,05
Порушення апетиту	72,2±2,1	91,8±2,9	<0,001
Здуття живота	42,6±2,3	77,9±4,4	<0,001
Позитивний симптом Падалки	63,2±2,2	64,0±5,1	>0,05
Пронос	29,1±2,1	46,5±5,3	<0,05
Закреп	42,6±2,3	29,0±4,8	<0,05
Збільшення печінки	58,7±2,3	87,2±3,6	<0,001
Збільшення селезінки	23,8±2,0	62,7±5,2	<0,001
Тахікардія	14,4±1,6	59,3±5,2	<0,001
Ускладнення	8,3±2,2	23,2±4,3	<0,001
Рецидиви	9,4±1,3	32,0±5,0	<0,01

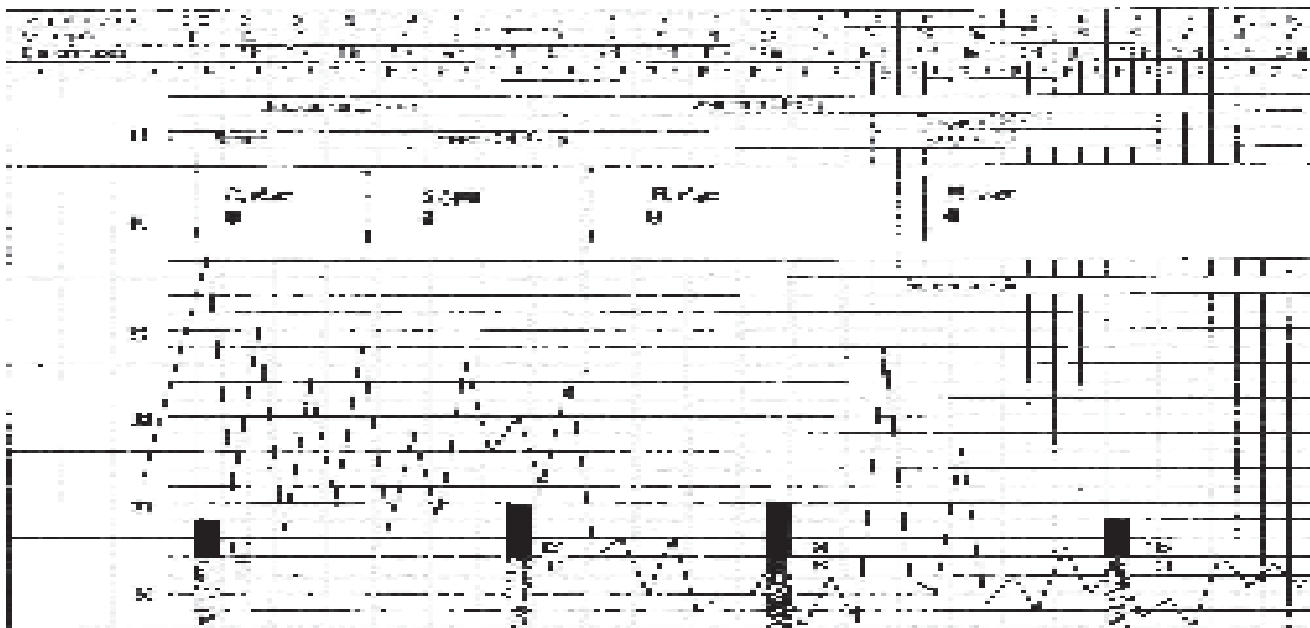
проводжувалось профузним потовиділенням. Тривалість гарячки від 3 і більше тижнів частіше реєструвалась при змішаному перебігу інфекції. Симптоми загальної інтоксикації у хворих з інфекцією-мікст були значно яскравішими і тривали довше, ніж при моноінфекції.

Тифозний статус у контрольній групі хворих з ТПЗ зареєстровано у 7,6 % випадків, при змішаному перебігу з малярією – у 16,2 % випадків. Такий важливий діагностичний симптом при ТПЗ, як екзантема, в обох групах спостерігали майже з однаковою частотою, відповідно у 38,6 проти 33,0 %.

Характерною ознакою при змішаному перебігу тифо-паратифозної інфекції з малярією був гепатолієнальний синдром. У такій асоціації він був частішим. Так, збільшення печінки у 87,2 % випадків виявлялось у хворих протягом 3-4 тижнів після перших нападів малярії, при пальпації вона була тверда і болюча. У 15,0 % хворих асоційований перебіг інфекції супроводжувався розвитком паренхіматозного гепатиту, що проявлялось жовтим забарвленням шкіри і склер, зростанням рівня білірубину від 40 до 60 мкмоль/л. Збільшення

селезінки – відмічали у 2,6 разу частіше, ніж при моноінфекції, відповідно у 62,7 проти 23,8 % хворих. Селезінка у хворих з мікст-інфекцією у 12,0 % випадків була значних розмірів і виступала з-під реберної дуги на 8-10 см, при пальпації різко болюча. Такі важливі особливості інфекційного процесу при тифо-паратифозних захворюваннях, як рецидиви, що надовго затримували одужання хворих, протягом 4 і більше тижнів виникали в 3 рази частіше, ніж у контрольній групі, відповідно 32,0 проти 9,4 % випадків. Рецидиви ж малярії у цій групі хворих виникали ще частіше і сягали 43,0 % випадків (мал. 1).

Цікавим виявився факт частих рецидивів малярії у хворих на мікст-форми на фоні протималярійного лікування. Так, по 2 рецидиви зареєстровано у 55 % хворих, від 3 до 4 – у 30 %. Ускладнення у вигляді інфекційно-токсичного шоку, міокардиту, кишкової кровотечі і перфорації тонкої кишки у досліджуваній групі виникали в 2,7 разу частіше. Отже, при асоційованому перебігу тифо-паратифозних захворювань з триденною малярією в клінічній симптоматиці виявлялись ознаки як тифо-паратифозної інфекції, так і малярії, що часто



Мал. 1. Температурний листок автора статті.

викликає труднощі в клінічній діагностиці і є прямим показанням для лабораторного обстеження не тільки на тифо-паратифозну групу інфекцій, але й на малярію. При асоційованому перебігу тифо-паратифозних захворювань з малярією значно частіше виникали рецидиви й ускладнення обох асоційованих інфекцій.

Висновки

1. На широке розповсюдження інфекційних хвороб, у тому числі й мікст-інфекцій, серед військовослужбовців на території Республіки Афганістан значною мірою впливали клімато-географічні (високогір'я) умови, нервово-психічні та стресові навантаження бойових дій.

2. Ускладнення та рецидиви як тифо-паратифозних захворювань, так і малярії при їх асоційованому перебігу були в 2-3 рази частішими, ніж при моноінфекції.

3. Перебіг тифо-паратифозних захворювань в асоціації з триденною малярією у 89 % випадків був середньотяжким і тяжким.

Література

1. Колодій Н.А. Течение тифо-паратифозной микст-инфекции в условиях жаркого климата: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Киев, 1992. – 28 с.
2. Андрейчин М.А., Копча В.С., Крушельницький О.Д., Нарожнов В.В. Епідеміологія екстремальних умов з курсом військової епідеміології. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 282 с.
3. Ляшенко Ю.И., Иванов А.И. Смешанные инфекции. – М.: Медицина, 1989. – 299 с.

FEATURES OF COURSE OF TYPHOID-PARATYPHOID INFECTION WITH THREE-DAY MALARIA

M.A. Kolodiy

SUMMARY. Basing on the practical experience of treatment of soldiers during the Afgan war the clinical features of course of typhoid-paratyphoid infection with three-day malaria have been analyzed. The temperature record of the author, who suffered from the mentioned mixed infection, is presented.

Key words: typhoid-paratyphoid infection, three-day malaria, mixed infections.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Ященко Ю.Б., Ященко Л.В., Білейчук Р.Ю., 2008
УДК 616.981.551-053.2

Ю.Б. Ященко, Л.В. Ященко, Р.Ю. Білейчук

ПЕРЕБІГТАЛІКУВАННЯГОСТРОГОПРАВЦЯУДИТИНИ

Буковинський державний медичний університет, обласна дитяча клінічна лікарня № 1, м. Чернівці

Описаний випадок гострого правця у нещепленої дитини. Діагноз поставлений на підставі епіданамнезу та клінічного перебігу недуги.

Ключові слова: правець, інтенсивна терапія.

На сьогодні правець в Україні залишається значною медичною та соціальною проблемою, оскільки за летальністю займає четверте місце після СНІДу, сказу та гепатиту. Незважаючи на запроваджену з 1960 р. активну імунізацію населення України проти правця за останні 5 років летальність від правця в Україні перевищує 60 %, що певною мірою зумовлено порушеннями у проведенні як планової активної, так і активно-пасивної (після травми) імунізації, відсутністю належної санітарно-освітньої роботи та наявністю регіонів з високим ризиком зараження внаслідок обсіменіння ґрунтів правцевою паличкою.

У Чернівецькій області впродовж останніх 8 років спостерігалися три випадки гострого правця у дорослих, які закінчилися летально.

В травні 2008 р. в Сторожинецькому районі у дитини М., 2001 року народження, був діагностований гострий правець на підставі клінічної картини захворювання та анамнестичних даних. Дитина лікувалася у відділенні реанімації та інтенсивної терапії Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні № 1. На підставі аналізу медичної карти стаціонарного хворого (№ 755/178) наводимо динаміку захворювання та лікувальну тактику.

Дитина ушпиталена у відділення реанімації та інтенсивної терапії Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні 02.05.2008 р. зі скаргами на напруженість м'язів спини, біль м'язів шиї, неможливість відкрити рота, загальну слабкість. Аналізуючи анамнестичні дані, встановили, що тиждень тому було поранення в ділянці правої долоні. Відомостей про отримане протиправцеве щеплення не було.

При первинному огляді у відділенні стан дитини був розцінений як тяжкий внаслідок неврологічної симптоматики. Хлопчик був загальмований, відмічалась ригідність м'язів шиї, потилиці та спини, тризм, судомна готовність (на фоні тактильних та слухових подразнень виникали судоми). Сухожильні та періостальні рефлексів з кінцівок надміру активні. Дихання було спонтанним (частота 22 за хв), серце-

ва діяльність та периферична гемодинаміка стабільні (пульс 98 за хв, АТ 95 і 60 мм рт. ст.). Пропальпувати внутрішні органи було неможливо внаслідок напруженості передньої черевної стінки. В ділянці правого гіпотенора був інфільтрат з набряклими краями і кірочкою в центрі, після видалення якої була відкрита рана глибиною 3-4 см.

У відділенні діагноз правця підтверджений клініко-анамнестично: Гострий рановий правець, генералізована форма, тяжкий ступінь. Лікування призначено згідно з наказом МОЗ № 198 від 05.08.1999 р. «Про вдосконалення профілактики, діагностики та лікування правця»: 1) специфічна терапія; 2) протисудомна терапія; 3) поліпшення загального стану, корекція білкового, водно-електролітного балансу та кислотно-лужного стану; 4) хірургічне лікування; 5) допоміжні засоби.

Дитині було введено правцевий анатоксин, а проти-правцеву сироватку вводили впродовж трьох діб (02.05-05.05.08), загальна курсова доза склала 126 тис. МО.

Протисудомна терапія розпочата одразу при ушпиталенні. Стартовим препаратом був обраний сибазон, проте на фоні його введення відзначалося наростання гіпертонусу м'язів шиї та спини, тризм. Тому з 03.05.08 дитина була введена у тіопенталовий наркоз з респіраторною підтримкою. В загальному дитина отримувала тіопентал до 04.06.08 – 1 г/добу до 31.05, з 31.05 по 03.06 400 мг/добу, з 04.06 по 10.06 доза поступово з 300 мг/кг/добу зменшена та введення препарату відмінено. Респіраторна підтримка хлопчику проводилася до 05.06. Штучна вентиляція легень до 07.05 здійснювалася через ендотрахеальну трубку, а потім – через трахеостому до 19.05. Тривалість апаратної підтримки дихання обумовлена розвитком на фоні основного захворювання лівобічної пневмонії.

Підтримуюча терапія включала проведення адекватного ентерального годування, яке здійснювалося зондово спочатку сумішшю «Малыш», а потім «Berlamin». Внутрішньовенно здійснювали підтримуючу інфузійну терапію за рахунок кристалоїдів (глюкозо-сольових розчинів) в об'ємі фізіологічних потреб з урахуванням об'єму ентерального харчування.

Значне місце в лікуванні посідала антибіотикотерапія, що було зумовлено не тільки інвазивністю медичних маніпуляцій, а й розвитком гострої лівобічної пневмонії. Симптоматична терапія включала призначення сечогінних пре-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

паратів і катетеризації сечового міхура внаслідок його атонії на фоні введення тіопенталу.

На тлі призначеного лікування та створення відповідних умов догляду стан хворого поступово покращувався. 05.06 його розцінили як стабільний: дитина притомна, самостійно їсть і п'є; зіниці D=S, фотореакція співдружжя; впродовж доби поодинокі судороги, проводиться введення тіопенталу натрію 100 мг/добу; дихання спонтанне, кисневої дотації не потребує; через трахеостому санується слизовий вміст; над легеньми вислуховується жорстке дихання, в нижніх відділах дещо ослаблене, провідні хрипи з обох боків.

Для подальшого лікування 12.06 з реанімаційного відділення дитина переведена до відділення крапельних інфекцій. На цей час хлопчик притомний, активний, апетит задовільний; шкірні покриви та слизові оболонки блідо-рожеві, чисті; підшкірно-жировий шар витончений, виражена м'язова гіпотрофія, проте самостійно встає на коліна, намагається підвестися на ніжки; серцева діяльність стабільна,

дихання самостійне, ефективне; аускультативно над легеньми дещо ослаблене в нижніх відділах, провідні дифузні хрипи.

Таким чином, правцю простіше запобігти, ніж його лікувати, оскільки терапія, навіть при використанні найсучасніших методів, є надзвичайно складною проблемою.

CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT OF ACUTE TETANUS IN A CHILD

Yu.B. Yashchenko, L.V. Yashchenko, R.Yu. Bileychuk

SUMMARY. The case of acute tetanus in non-vaccinated child was described. The disease was diagnosed according to epidemiological anamnesis and clinical manifestations.

Key words: tetanus, intensive therapy.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

© Трахтенберг І.М., Дмитруха Н.М., Моложава О.С., Миронюк Ю.М., 2008
УДК 615.9-06:616-097

І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, О.С. Моложава, Ю.М. Миронюк

ПОРУШЕННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ ЗА ДІЇ ХІМІЧНИХ ЧИННИКІВ ТА МЕТОДИ ЇХ ВИЗНАЧЕННЯ*

Інститут медицини праці АМН України (м. Київ)

Запропоновані підходи та сучасні методи оцінки імунного статусу: індивідуальних адаптаційних можливостей організму, неспецифічної резистентності, клітинного і гуморального імунітету, виявлення алергічних та аутоімунних реакцій – можуть бути рекомендовані як критерії донозологічної характеристики стану здоров'я людини. Результати дослідження імунної системи працюючих разом з експериментальними даними визначення імунотоксичності ксенобіотиків можуть бути використані в системі токсикологічної оцінки, прогнозування, гігієнічного нормування та відвернення шкідливого впливу на організм як вже існуючих, так і нових хімічних сполук.

Ключові слова: імунний статус, хімічні чинники, ксенобіотики, методи імунологічного дослідження.

Інтенсивний розвиток науки, промисловості і сільського господарства сприяв застосуванню хімічних сполук майже у всіх сферах діяльності людини. Така суцільна хімізація призвела до значного забруднення довкілля токсичними речовинами, які негативно впливають на здоров'я населення. Однією з важливих причин погіршення стану здоров'я вважається зниження адаптаційної і гомеостатичної ролі імунної системи.

Численними дослідженнями показано, що зміни імунологічної реактивності, такі як адаптаційне напруження імунорегуляторних механізмів, розвиток вторинного імунодефіциту, безпосередньо пов'язані з впливом на організм людини токсичних хімічних речовин. Наслідком їх негативної дії є пригнічення опірності організму до інфекцій, виникнення злоякісних новоутворень, алергічних та аутоімунних захворювань.

Враховуючи високу чутливість імунної системи організму до дії несприятливих хімічних чинників навколишнього середовища, проведення імунологічного моніторингу серед працюючих і населення промислових регіонів є актуальною проблемою сучасної профі-

лактичної медицини, мета якої – запобігання професійним та екологічно обумовленим захворюванням.

Методичні рекомендації призначені для лікарів-гігієністів, токсикологів, студентів вищих навчальних закладів.

1. СКЛАДОВІ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ФОРМУВАННЯ ІМУНІТЕТУ

Імунна система організму – багатокомпонентна гомеостатична система, до складу якої входять імунні органи – центральні (тимус, кістковий мозок), периферичні (селезінка, лімфатичні вузли, дифузна лімфоїдна тканина травного каналу та дихальної системи), імунокомпетентні клітини та гуморальні фактори.

Основною функцією імунної системи є імунний нагляд, захист організму від екзо- або ендогенних речовин, що несуть ознаки генетично чужорідної інформації. За допомогою імунної системи організм виявляє не властиві йому високомолекулярні субклітинні і клітинні елементи (антигени) і формує реакції, спрямовані на їх зв'язування та елімінацію.

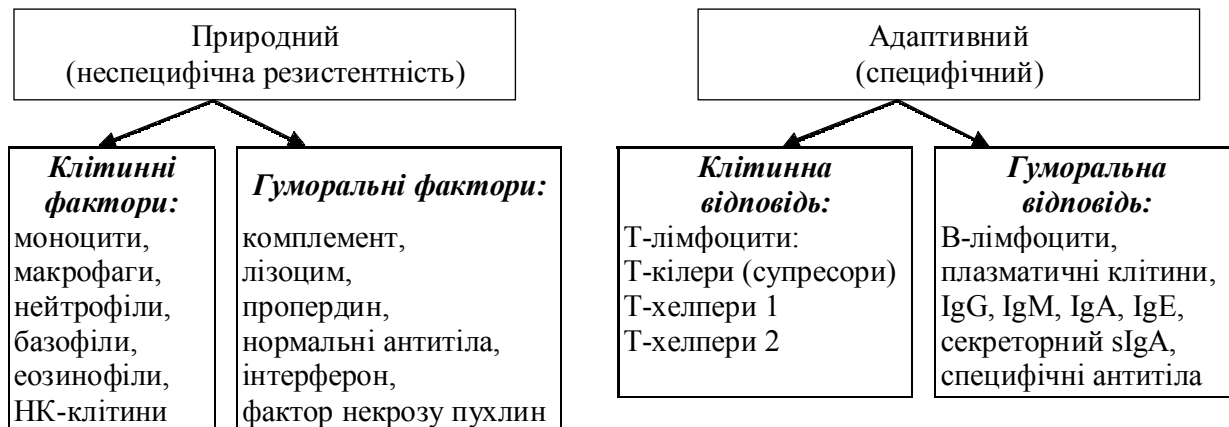
Відповідь імунної системи на антигенний подразник поділяють на природний імунітет (неспецифічна резистентність), який успадковується організмом з народження, та адаптивний (специфічний) імунітет, який формується протягом життя в результаті імунізації до різних інфекцій. Імунна відповідь організму забезпечується злагодженою участю клітинних і гуморальних компонентів неспецифічної резистентності та специфічної імунної реактивності (мал. 1).

До факторів неспецифічної резистентності організму (НРО) належать біологічні бар'єри (шкіра і слизові оболонки), бактерицидні субстанції клітин, гідролітичні ферменти та ін. НРО забезпечує первинний захист організму від широкого спектру різноманітних несприятливих чинників і тісно пов'язана зі специфічною імунною відповіддю.

* – Порушення імунного статусу організму людини за дії хімічних чинників та методи їх визначення: Метод. реком. Трахтенберг І.М., Дмитруха Н.М., Моложава О.С., Миронюк Ю.М. – Київ, 2007. – 48 с. Публікується скорочений варіант.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

ІМУНІТЕТ



Мал. 1. Складові природного і адаптивного імунітету.

Механізми специфічного імунітету включаються після дії антигену. Вони обумовлені функціональною активністю антиген-специфічних лімфоцитів (клітинна відповідь) і специфічних антитіл (гуморальна відповідь). Клітинний імунітет представлений популяцією Т-лімфоцитів, серед яких виділяють кілери, супресори, хелпери. Гуморальний імунітет пов'язаний із синтезом плазматичними клітинами (В-лімфоцити) антитіл та їх взаємодією з антигеном. Сила і швидкість специфічного імунітету суттєво змінюються при повторному контакті з антигеном. Для повноцінної імунної відповіді та підтримки імунного гомеостазу організму необхідна інтеграція неспецифічних і специфічних механізмів. Функціонування імунної системи забезпечується різноманітними рівнями регуляції (молекулярним, клітинним, органним, системним).

2. ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУНОТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ КСЕНОБІОТИКІВ

На сьогодні доведений той факт, що несприятливі чинники виробничого і навколишнього середовища, особливо хімічної природи, негативно впливають на стан здоров'я людини, в першу чергу – на імунну систему.

За даними літератури, більшість хімічних речовин (ХР), які використовуються на виробництвах і в побуті, здатні змінювати імунну реактивність організму людини, викликати такі порушення імунного статусу, як адаптаційне напруження імунорегуляторних механізмів, розвиток вторинного імунодефіциту, зниження антиінфекційного і протипухлинного імунітету, формування алергічних та аутоімунних реакцій.

Хімічні сполуки належать до ксенобіотиків – речовин, які не беруть участі в обмінних процесах організму. При дії на організм вони можуть виступати як пов-

ноцінні антигени; як гаптени (взаємодіють з білками організму з утворенням комплексу, що діє як антиген); як толероген (відмінюють чи знижують реалізацію гуморальних і клітинних імунних реакцій). Зміни показників імунного статусу є результатом дії самої хімічної речовини, її метаболітів, а також комплексних антигенів, що утворюються в організмі при інтоксикаціях. В основі імунних зрушень лежать різні механізми: пошкодження стовбурових клітин кісткового мозку, порушення їх проліферації і диференціювання; зміни в продукції цитокінів і модуляції рецепторів на мембранах імунокомпетентних клітин.

Встановлено, що несприятлива дія ксенобіотиків на імунну систему може проявлятися пригніченням (імуносупресія) або підсиленням (імуностимуляція) функції імунної системи.

Імуносупресивний ефект ХР полягає у пригніченні імунної відповіді організму. Властивостями імуносупресорів володіє більшість хімічних речовин, які порушують процеси клітинного поділу, розвитку, диференціювання та синтезу білка. До них, зокрема, належать: алкілюючі агенти, аналоги пуринових і піримідинових основ, важкі метали, пестициди, антибіотики та ін. Наслідком імуносупресії є зниження резистентності організму до інфекційних агентів (віруси, бактерії, гриби), підвищення можливості новоутворень. Клінічно імуносупресія проявляється тривалою інфекцією або розвитком онкопатології.

Імуностимуляція характеризується підсиленням імунної відповіді (гіперактивність) організму і виявляється в осіб, які наражаються на дію хімічних речовин у малих концентраціях. Результатом імуностимуляції може бути формування алергічних та аутоімунних реакцій. Клінічна маніфестація імуностимуляції проявляється різноманіт-

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

ними симптомами: від висипання на шкірі, риніту, кон'юнктивіту до більш серйозних захворювань, таких як астма та алергічний альвеоліт, контактна екзема, анафілактичний шок. Алергенні (сенсibiliзуювальні) властивості хімічних речовин виявляються в концентраціях на декілька порядків нижче за ті, що спричиняють токсичну дію. До речовин з вираженими алергенними властивостями належать біологічно активні речовини (ферменти, білково-вітамінні концентрати, кормові домішки та ін.). Хімічні алергени, як відомо, є гаптенами, які набувають властивостей антигенів після їх кон'югації з тканинними або сироватковими білками – носіями антигенного комплексу. Як носій гаптену можуть також виступати інші макромолекули – поліпептиди, полісахариди, ліпопротеїди. Особливою реакційною активністю при утворенні зв'язків з носієм володіють сполуки, що мають у структурі аміно-, нітро-, азо-, карбамінові групи. У взаємодію з носієм може вступати як сам ксенобіотик, так і продукти його метаболізму. До ксенобіотиків, що викликають алергічні реакції, віднесені: ізоціанати, триметили, інші ангідриди, метали – золото, ртуть, нікель, солі платини, реактивні фарби, етильовані аміни.

Дослідження останніх років показали, що імуностимуляція за дії ксенобіотиків, крім алергічних реакцій може стати причиною формування в організмі автоімунного процесу. Так, серед населення екологічно небезпечних регіонів відмічено зростання автоімунних захворювань, таких як системний червоний вовчак, гемолітична анемія, тиреоїдит Хашімото, ревматоїдний артрит, розсіяний множинний склероз, гломерулонефрит та ін. Показано, що як ініціатори автоімунних реакцій хімічні речовини можуть: а) безпосередньо впливати на процеси активації лімфоцитів, синтез антитіл, продукцію цитокінів; б) порушувати цілісність біологічних структур і сприяти надходженню у кров тканинних антигенів; в) вступати у взаємодію з макромолекулами організму та змінювати їх антигенні властивості. До відомих стимуляторів автоімунних реакцій віднесені ртуть, диелдрин, метилхолантрен.

З літератури відомо, що суттєві зрушення у функціонуванні імунної системи здатні спричинити забруднювачі виробничого і навколишнього середовищ, такі як важкі метали, пестициди та інші токсиканти.

За даними проведеного імунологічного обстеження працівників, що наражаються на експозицію важкими металами (свинець, кадмій) в умовах виробництва, встановлені: зниження адаптаційних можливостей організму, пригнічення фагоцитарної здатності, активація метаболічної активності (окисно-відновних реакцій) у нейтрофілах крові, зменшення титру комплементу, порушення механізмів імунорегуляції (зменшення кількості Т-хелперів і збільшення Т-супресорів), зрос-

тання рівня циркулюючих імунних комплексів. Виявлені імунологічні зрушення є свідченням негативного впливу важких металів на імунну систему, які можуть сприяти розвитку імунопатологій, у тому числі алергічних і автоімунних.

Результати досліджень імунної системи у робітників заводу з виробництва азотної кислоти свідчать про пригнічення фагоцитарної функції нейтрофілів, внутрішньоклітинних ферментів у них, стимуляцію окисно-відновних реакцій у фагоцитах, зниження відносної кількості Т- і В-лімфоцитів, а також Т-клітин із супресорною функцією, підвищення рівня IgM і циркулюючих імунних комплексів у крові. Отримані дані дозволили зробити висновок про формування в обстежених осіб вторинного комбінованого імунодефіциту.

Під час обстеження робітників мікробіологічного виробництва з випуску ферментних препаратів, які контактували з мікроорганізмами та продуктами їхнього синтезу – ферментами, було виявлено зниження відносної кількості Т- і В-лімфоцитів, Т-супресорів, підвищені концентрації сироваткових імуноглобулінів IgG, IgM та специфічних до мікробних ферментів IgG і IgE і сенсibiliзованих лімфоцитів. Такі зрушення імунного статусу є характерними для формування вторинного імунодефіциту з ознаками розвитку алергічного процесу.

Таким чином, згідно з даними літератури, а також результатами власних досліджень, можна дійти висновку, що виявлення змін в імунній системі, які обумовлені дією на людину факторів виробничого та навколишнього середовищ є своєрідними індикаторами впливу на організм несприятливих чинників і мають важливе значення для ранньої діагностики професійно та екологічно зумовлених захворювань, розробки та впровадження профілактичних і лікувальних заходів.

3. ПОКАЗНИКИ ІМУННОГО СТАТУСУ ТА МЕТОДИ ЇХ ОЦІНКИ В УМОВАХ ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ЧИННИКІВ

За рекомендаціями ВООЗ, Міжнародної організації з хімічної безпеки, російського інституту імунології, провідних українських вчених імунологів, в осіб, які працюють у шкідливих умовах або проживають в екологічно небезпечних регіонах, необхідно проводити імунологічне обстеження. Метою є виявлення порушень імунітету на ранніх стадіях формування патологічного процесу, своєчасна їх корекція, профілактика професійно та екологічно зумовлених захворювань. При цьому дослідження імунного статусу повинні включати визначення гематологічних параметрів, які є інтегральною характеристикою адаптаційних можливостей організму; оцінку гуморальних і клітинних компонентів неспецифічної резистентності і специфічної імунологічної реактивності, а також методи виявлення алергічних та автоімунних реакцій.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

3.1. Аналіз крові з визначенням індивідуальних адаптаційних реакцій організму

За даними літератури, більшість хімічних речовин здатна викликати порушення гемопоезу, змінювати загальну кількість лейкоцитів периферичної крові. Враховуючи цей факт, імунологічне обстеження осіб, що контактують з хімічними сполуками, повинне починатися з визначення клітинного складу периферичної крові за стандартними гематологічними методами.

На основі лейкоцитарної формули за методикою А.Я. Осіна проводять підрахунок співвідношень окремих популяцій лейкоцитів, що може використовуватися з метою характеристики клітинних реакцій неспецифічного і специфічного захисту організму. Визначають індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ), який відображає клітинний баланс показників неспецифічного та специфічного захисту; індекси співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), нейтрофілів та еозинофілів (ІСНЕ), моноцитів та еозинофілів (ІСМЕ), що дають певне уявлення про роль кожного компонента мікрофагальної та макрофагальної системи захисту організму; індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), який вказує на можливу взаємодію ефекторної та афекторної ланок імунної відповіді; індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ), який дозволяє судити про кількісну рівновагу клітин, що беруть участь у реакціях гіперчутливості сповільненого та негайного типів.

На основі лейкоцитарної формули та загальної кількості лейкоцитів крові за методом Л.Х. Гаркаві і співавт. можуть бути охарактеризовані адаптаційні можливості організму з виділенням наступних типів індивідуальних адаптаційних реакцій:

реакція тренування (РТ) – число лімфоцитів у межах 21-27 %, нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів і лейкоцитів – у межах норми;

реакція активації: *реакція спокійної активації* (РСА), коли кількість лімфоцитів 28-33 %, лейкоцитів – 4,0-8,0 Г/л та *реакція підвищеної активації* (РПА) з числом лімфоцитів більше 33 % та до 40-45 % індивідуально, лейкоцитів – більше 8,0 Г/л, інші показники лейкограми у межах норми;

гострий стрес (ГС) – число лімфоцитів менше 20 %, паличко- і сегментоядерних нейтрофілів – вище норми, еозинофілів – 0, моноцитів – норма і вище, лейкоцитів – більше 8,0 Г/л;

хронічний стрес (ХС) – число лімфоцитів менше 20 %, сегментоядерних нейтрофілів – вище норми, паличкоядерних – норма і вище, еозинофілів – 0, норма і вище, моноцитів – у межах норми і вище, лейкоцитів – менше, більше і норма;

реакція переактивації (РП) – число лімфоцитів більше 40 % або 45 %, сегментоядерних нейтрофілів нижче норми, інші форменні елементи в межах норми.

Вище зазначені реакції РТ, РСА, РПА, за даними авторів, належать до фізіологічних з достатніми резервними можливостями для їх відновлення.

Відхилення від параметрів, вказаних для реакцій тренування й активації, є свідченням напруження гомеостазу. Реакції ГС і ХС, РП вважаються нефізіологічними, характерними для розвитку патологічного процесу.

Визначення індивідуальних адаптаційних реакцій може бути використано для характеристики загально-біологічної реактивності організму та його резервних можливостей в осіб, які зазнають впливу різних хімічних сполук.

3.2. Показники неспецифічної резистентності

Захист організму від несприятливих чинників довілля передусім забезпечує неспецифічна резистентність. До факторів неспецифічної або природної резистентності належать нормальна мікрофлора, механічні бар'єри шкіри і слизових оболонок, гуморальні (лізоцим, пропердин, комплемент, інтерферони, лізини та ін.), клітинні (макрофаги, лейкоцити, природні кілерні клітини) компоненти захисту.

За даними літератури, хронічний вплив хімічних сполук на організм викликає зниження активності лізоциму, комплементу, бактерицидної активності сироватки крові, пригнічує процес фагоцитозу, наслідком чого є зниження опірності до інфекцій та ризик новоутворень.

Лізоцим – антибактерійний фермент, міститься в крові, секреті та тканинах. Найбільш висока концентрація його в слині, сльозах, секреті бронхів. У сечі в нормі лізоциму немає або виявляється в незначній кількості. Активність лізоциму можна оцінювати візуальним (метод серійних розведень у рідкому середовищі або дифузії в агарі), а також турбодиметричними (спектрофотометрія, фотоколориметрія, нефелометрія) методами.

Система комплементу – одна з провідних складових неспецифічної резистентності організму, відіграє суттєву роль у розвитку імунних і запальних реакцій. Вона представлена більш ніж 20 білками плазми крові, основна маса яких циркулює у вигляді проферментів. Характерною особливістю її є послідовна активація компонентів комплементу та виражена біологічна активність продуктів активації. Активація комплементу призводить до лізису клітин, на яких фіксований комплемент, підсилення фагоцитозу імунних комплексів і бактерій; збільшення виходу ферментів із лізосом; стимуляції гістаміноутворення з підвищенням проникності судин; підсилення хемотаксису та ін. Існує декілька методів оцінки активності системи комплементу. Найбільш відомим є визначення загальної гемолітичної активності за титром комплементу (50 % або 100 % гемоліз). Для повної характеристики системи комплементу визначають його окремі компоненти (С3, С4, С5 та ін.) методом РІД, ІФА та турбодиметрії.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Здатність сироватки пригнічувати ріст мікроорганізмів розглядається як її бактерицидна активність. Бактерицидність залежить від рівня природних антитіл, неспецифічних гуморальних факторів сироватки, комплекменту та ін.

Основним клітинним механізмом неспецифічної резистентності є фагоцитоз. Фагоцитоз – загально-біологічний процес поглинання та перетравлення клітиною різних субстанцій (мікроорганізмів, вірусів, фрагментів клітин тощо). Фагоцитоз здійснюється в основному нейтрофілами та макрофагами. Це явище відіграє важливу роль у формуванні протимікробного, противірусного, протипухлинного, трансплантаційного імунітету, формуванні імунної толерантності. Фагоцитоз – це не тільки знищення патогенних агентів, але й головний механізм елімінації з організму імунних комплексів, тому його ефективність тісно пов'язана з активністю системи комплекменту, концентрацією опсонізуючих факторів.

Визначення показників фагоцитозу має значення для оцінки стану імунореактивності та прогнозування розвитку інфекційно-запальних процесів в організмі. Для визначення показників фагоцитозу використовують такі цитохімічні методи: визначення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів, лізосомально-катіонний тест, НСТ-тест, визначення активності мієлопероксидази.

Натуральні (природні) кілери (НК) – популяція клітин, яка здатна лізувати пухлинні та інфіковані вірусом клітини (проявляти цитотоксичну активність) без попередньої сенсibilізації. НК відводиться провідна роль у забезпеченні клітинних механізмів природної резистентності організму. Вони утворюють «першу лінію захисту» протипухлинного та противірусного імунітету. Ця клітинна популяція має важливе значення в забезпеченні контролю за процесами диференціювання та проліферації в системі гемо- та лімфоцитопоезу. Методи визначення активності природних цитотоксичних клітин поділяють на 2 групи: радіометричні та нерадіометричні. Радіометричні методи базуються на тому, що в клітині-мішені вводиться радіоактивна мітка, а облік реакції проводиться за кількістю ізотопу, який вийшов з пошкоджених природними кілерами мішеней. З відомих методів визначення цитотоксичної активності клітин найбільш простим і доступним у дослідженнях є мікроскопічний метод.

3.3. Стан гуморального імунітету

Гуморальну ланку адаптивної імунної відповіді опосередковують антитіла, які є головними захисними речовинами факторами організму. Антитіла здатні зв'язувати антиген, запобігати його поширенню в організмі, нейтралізувати біологічну активність токсинів і запобігати прикріпленню патогенів до рецепторів клітин-мішеней. Стан гуморальної ланки імунної системи визначається за

рівнем імуноглобулінів різних класів у сироватці крові, який відіграє важливу роль у діагностиці первинних і вторинних імунодефіцитів, визначенні ефективності вакцинації, діагностиці аутоімунних, лімфопроліферативних процесів та інфекційних захворювань різної етіології.

Визначення рівня секреторного імуноглобуліну А (sIgA) є важливим діагностичним критерієм при вивченні місцевого імунітету. Саме ці антитіла забезпечують антиінфекційний захист слизових оболонок організму, оскільки знаходяться в слизових секретах і рідинах.

Одним з механізмів елімінації антигену з організму, як відомо, є зв'язування антигену з антитілом з утворенням імунного комплексу. Циркулюючі імунні комплекси здатні приєднувати компоненти комплекменту й утворювати конгломерати, що можуть відкладатись в тканинах і на судинній стінці, викликаючи її пошкодження за рахунок активації комплекменту, та призводити до розвитку ускладнених запальних реакцій в судинах, нирках і суглобах. Відкладення комплексів АГ-АТ розцінюється як основний патогенетичний фактор органоспецифічних аутоімунних захворювань. Вважається, що виникнення таких захворювань пов'язане з порушенням імунорегуляторних механізмів внаслідок пригнічення супресивної активності Т-лімфоцитів, підвищеної функції Т-хелперів і В-клітин, що призводять до гіперпродукції аутоантитіл різної специфічності. Причини та механізми формування неконтрольованого імунокомплексного процесу досить різноманітні.

3.4. Оцінка клітинної ланки імунітету

Клітинний імунітет, як відомо, здійснюється сенсibilізованими (іmunними) Т-лімфоцитами проти клітин, які містять на своїй поверхні вірусні або мікробні антигени, аллоантигени, специфічні пухлинні антигени. Унаслідок клітинних реакцій відбувається елімінація патогенних мікробів, що проникли в організм, деструкція пухлинних тканин, відторгнення трансплантату. Т-лімфоцити в рамках імунної відповіді виконують різні функції. Це пов'язано з існуванням різних субпопуляцій Т-лімфоцитів, «запрограмованих» на реалізацію конкретного завдання з метою підтримки імунного гомеостазу. За даними літератури, більшість хімічних речовин здатна змінювати кількість і функціональну активність Т- і В-лімфоцитів крові. Визначення числа Т- і В-лімфоцитів та Т-субпопуляцій відіграє важливу роль для діагностики імунодефіцитних станів, контролю за їх лікуванням, діагностики лімфопроліферативних захворювань, тяжкої інфекції, оцінки імуносупресивної терапії та ін.

Для визначення кількості Т- і В-лімфоцитів застосовують сучасні імунохімічні методи з використанням моноклональних антитіл (МкАт) та проточної цитометрії. Згідно з Міжнародною класифікацією, всі основні антигенні маркери лімфоцитів позначено як кластери ди-

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

ференціювання – «CD» (*cluster of differentiation*), які мають відповідний номер. Набір різних CD на поверхні окремої клітини формує її фенотип. Для загальних Т-лімфоцитів – це CD3+, Т-хелперів/індукторів – CD4+, Т-лімфоцитів кілерів (супресорів) – CD8+, В-лімфоцитів – CD19+, CD20+, CD22+, натуральних кілерів (NK) – CD16+, CD56+, CD57+. Для діагностики імунodefіцитних станів важливим є визначення клітин CD4+ (Т-хелперів/індукторів), які беруть активну участь у регуляторних процесах імунної системи, вони запускають реакції клітинного та гуморального імунітету і поділяються на дві субпопуляції – 1-го і 2-го типів, які виконують різні функції за рахунок продукції інтерлейкінів. Так, Т-хелпери 1-го типу (Th 1) продукують γ -ІФН, ІЛ-2 і ФНП-фактор некрозу пухлин, які активують макрофаги, НК, дозрівання цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів і забезпечують розвиток клітинної імунної відповіді. Т-хелпери 2-го типу (Th 2) продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 і ІЛ-13, що відповідають за розвиток гуморальної імунної відповіді, у тому числі за продукцію ІgЕ. ІЛ-10 пригнічує Th 1. Таким чином, від функціонального балансу Th 1 і Th 2 залежить спрямованість імунної відповіді в нормі й особливості клінічних проявів у період розвитку імунопатології. Популяція CD8+ належить до Т-лімфоцитів-кілерів (супресорів), які можуть диференціюватись у Т-кілер (цитотоксичний лімфоцит) або Т-супресор і виконувати різні функції залежно від потреб організму. CD8+-цитотоксичні лімфоцити беруть участь у механізмі відторгнення алотрансплантатів, автоімунних реакціях, руйнують вірусифіковані та пухлинні клітини. Співвідношення Th/Ts є важливим імунорегуляторним індексом і відіграє значну роль у підтриманні нормальної імунної відповіді.

Функціональну активність лімфоцитів крові оцінюють у реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з неспецифічними мітогенами. Феномен бластної трансформації полягає у здатності лімфоцитів під впливом мітогенів або специфічних антигенів переходити в бласти (недиференційовані клітини, здатні до інтенсивного поділу). Реакція бластної трансформації дозволяє *in vitro* оцінити функціональну активність лімфоцитів. Як Т-клітинні мітогени використовують фігогемаглютинін (ФГА) або конканавалін А (Кона), для оцінки активності В-лімфоцитів – мітоген лаконосу та інші ліпополісахариди (ЛПС). Спонтанна РБТЛ у здорових осіб перебуває в межах 1-6 % (за рахунок малих бластів). Середні показники РБТЛ на ФГА в межах 60-80 %, знижений рівень РБТЛ – 40-59 % і різко знижений – нижче 40 %. РБТЛ з Кона (неспецифічні Т-супресори), як правило, нижча ніж у культурах ФГА, на 20-30 %. Неспецифічним мітогеном для В-лімфоцитів є ЛПС, який трансформує в бласти 30 % лімфоцитів периферичної крові, в

той час як під впливом специфічних антигенів у бластні форми трансформується не більше 15-30 % малих лімфоцитів. Здатність до бласттрансформації відображає функціональну активність лімфоцитів, а РБТЛ є критерієм специфічної реактивності Т- і В-лімфоцитів, загальної імунної реактивності та застосовується для оцінки імунного статусу організму при різних патологічних станах. Є два методи оцінки РБТЛ – морфологічний і колориметричний.

4. ТИПИ ТА МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЇ ДО ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН

Алергія – це стан підвищеної чутливості (гіперчутливості) організму, пов'язаний із синтезом антитіл (реакції негайного типу) або сенсibilізованих лімфоцитів (реакції сповільненого типу) до речовин різної природи. За класифікацією Джела і Кумбса (1964), виділяють чотири типи гіперчутливості. За останні роки цю класифікацію доповнено V типом.

I тип – анафілактичний (негайний), пов'язаний із синтезом антитіл ІgЕ (реагіни), які мають високу спорідненість до базofilів тканин і периферичної крові. У разі повторного надходження алергену в організм при дегрануляції базofilів відбувається вивільнення тромбоцит-активуючого фактору, гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів, які сприяють інактивації й елімінації алергену.

II тип – цитотоксичний, реалізується так, як і I тип, антитілами, але інших класів – ІgG, ІgM (преципітини й аглютиніни), які взаємодіють з антигенами, що знаходяться на поверхні клітин.

III тип – імунотоксичний, також відбувається за участю ІgG та ІgM, які взаємодіють з розчинними антигенами (а не з АГ на поверхні клітин) з утворенням циркулюючих імунних комплексів, які у разі фіксації в мікроциркуляторному руслі призводять до активації комплементу, вивільнення лізосомних ферментів, утворення кінинів, вивільнення гістаміну, серотоніну, пошкодження ендотелію і до агрегації тромбоцитів з наступним пошкодженням тканин.

IV тип – клітиноопосередкований (гіперчутливість сповільненого типу), в основі якого лежить взаємодія цитотоксичного (сенсibilізованого) Т-лімфоцита зі специфічним антигеном, що призводить до вивільнення Т-клітинами групи цитокінів, які опосередковують прояви сповільненої гіперчутливості.

V тип – стимулювальний, при реалізації якого відбувається не пошкодження клітин, а активація їх функцій. Особливістю цих реакцій є те, що в них беруть участь антитіла, які не приєднують комплемент. Слід відзначити, що у механізмах розвитку окремих нозологічних форм алергій беруть участь, як правило, не один, а декілька типів реакцій гіперчутливості, що також повинно бути враховано при діагностиці алергічних станів.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На сьогодні існують тисячі хімічних речовин, які в умовах виробництва можуть викликати алергічні реакції та захворювання. Сильні сенсibiliзуючі властивості мають ароматичні аміно- і нітросполуки – динітрохлорбензол, паранітрозодиметилаланін; проявники: гідроксиди, урсол; деякі синтетичні смоли – фенолформальдегідні, епоксидні та поліефірні. Часто алергічні професійні захворювання викликають скипідар, формалін, тиурам, каучуки, хлоровані вуглеводи та інші отрутохімікати. Алергенами є також метали та їх сполуки – хром, нікель, кобальт, платина, ртуть. Алергенність промислових хімічних сполук залежить від їхнього складу та структури білків-носіїв. Найбільш активними щодо зв'язку з білками організму є такі реакційно здатні групи, як галогенні, ізоціанатні й тіоізоціанатні, альдегідні, ртутьорганічні, меркаптанові тощо. Більшість з них не розчинні у воді та мають сильні токсичні та подразнювальні властивості. Ці особливості визначають необхідність дотримуватись умов при використанні їх для імунологічних (алергічних) реакцій з метою виключення цитотоксичної та денатуруючої дії досліджуваних речовин на клітини або сироватку крові.

Для лабораторної специфічної діагностики професійних алергій використовується комплекс методів, запропонований Л.А. Дуевою і співавторами (Москва, 1980), який дозволяє оцінити різні сторони і механізми імунної відповіді на дію хімічних алергенів. Колективом авторів Інституту медицини праці АМНУ під керівництвом Ю.І. Кундієва та І.М. Трахтенберга виданий «Перелік промислових алергенів» (Київ, 2007).

Методи визначення реакції клітин на хімічні алергени *in vitro*:

- реакція специфічної агрегації лейкоцитів крові (РСАЛ),
- тести пошкодження та альтерації нейтрофілів крові,
- реакція специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ).

Виявлення циркулюючих антитіл до хімічних алергенів:

- реакція специфічної мікропреципітації у рідкому середовищі,
- дослідження рівнів IgE за допомогою імуноферментних тест-систем.

IgE антитіла належать до реагінів і характерні для I типу (негайної) гіперчутливості. Синтез IgE відбувається переважно в лімфоїдній тканині шкіри, дихальних шляхів, кишок і в лімфатичних вузлах. Сьогодні для визначення IgE використовують комерційні тест-системи для імуноферментного аналізу (ІФА). Визначають загальні та специфічні IgE антитіла.

До неспецифічних методів діагностики алергії належить визначення за допомогою тест-систем для ІФА концентрації гістаміну, рівня триптази (специфічний протеолітичний фермент тканинних базофілів, що виділяється при їхній дегрануляції).

5. РОЗВИТОК АВТОІМУННОГО ПРОЦЕСУ ЯК НАСЛІДОК ДІЇ ЕКЗОГЕННИХ ТОКСИКАНТІВ

Автоімунний процес – це такий стан організму, за якого відбувається продукування антитіл або цитотоксичних сенсibiliзованих лімфоцитів до нормальних антигенів власного організму. Сьогодні існує багато концепцій механізмів розвитку автоімунітету. Розвиток аутоагресивних імунних реакцій в організмі найчастіше пов'язаний з реалізацією кількох механізмів: активацією «заборонених» клонів лімфоцитів, зміни толерантності до власних антигенів, недостатності супресивних механізмів, порушення балансу цитокінів, зміни фізико-хімічних властивостей аутоантигенів під впливом інфекційних (віруси, бактерії) та неінфекційних (чинники хімічної і фізичної природи) агентів.

На сьогодні встановлено, що хімічні речовини можуть, з одного боку, вступати у взаємодію з макромолекулами організму, змінюючи їх антигенні властивості, а з другого – істотно змінювати процеси активації лімфоцитів, синтез антитіл, продукцію цитокінів тощо.

Аутоантитіла виявляються при багатьох синдромах і захворюваннях. Вони можуть утворюватися до різних аутоантигенів: антигенів клітинної поверхні та клітинних рецепторів, цитоплазматичних і ядерних антигенів, стромальних позаклітинних речовин, розчинних антигенів (фосфоліпіди, міозин, протромбін, тромбопластин) та ін. Аутоантитіла виявляються різними способами: у реакції споживання комплементу з тканинними антигенами, реакції аглютинації еритроцитів, що навантажені тканинними антигенами, методом імунофлуоресценції зразків тканин, імуноферментним та радіоімунним методами.

Деякі токсичні хімічні сполуки, наприклад важкі метали, перхлорати, здатні змінювати функцію щитоподібної залози, зокрема спричиняти її аутоімунні перетворення. Як відомо, аутоімунні захворювання щитоподібної залози характеризуються наявністю в сироватці крові антитіл до одного або більше тиреоїдних антигенів. Наявність аутоантитіл до тиреоглобуліну важлива для визначення етіології гострих і підгострих порушень функції щитоподібної залози. Нормальний вміст аутоантитіл у здорової людини не повинен перевищувати 100 МО/мл.

У людей, які працюють і проживають в умовах впливу токсичних хімічних речовин доцільно також проводити визначення антитіл до ДНК, ревматоїдного фактору, кардіоліпіну та інших аутоантигенів. Антитіла до нативної двоспінальної ДНК високоспецифічні і виявляються при

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

червоному вовчаку. Підвищення рівня таких антитіл також відзначається при активному ревматоїдному процесі. Визначення автоантитіл до ДНК та інших автоантігенів проводять за інструкцією з використання готових тест-систем для імуноферментного аналізу ТОВ НВЛ «Гранум» м. Харків або інших виробників.

Висновки

Підсумовуючи матеріал, слід наголосити, що вибір показників і методів оцінки стану імунної системи залежить від поставлених завдань, імуномодуючих властивостей тих чи інших факторів.

Оскільки відомо, що більшість хімічних речовин, що використовуються людиною у виробництві, сільському господарстві та побуті, здатні змінювати імунну реактивність, наслідком якої є пригнічення опірності до інфекцій, виникнення злоякісних новоутворень, алергічних та аутоімунних захворювань, оцінка імунного статусу організму за таких умов повинна охоплювати всі зазначені вище імунотоксичні ефекти.

На першому етапі для визначення несприятливого впливу хімічних чинників на імунну систему організму слід використовувати достатньо інформативні і легко відтворювані тести (показники периферичної крові, індекси співвідношення лейкоцитів, типи адаптаційних реакцій), які дозволяють отримати мінімум інтегральних характеристик діяльності головних ланок імунітету. Другим етапом є оцінка основних клітинних і гуморальних компонентів неспецифічної резистентності та специфічної імунної реактивності як відповіді організму на екзогенний подразник. Специфічна діагностика несприятливого впливу хімічних речовин на імунну систему повинна включати методи визначення алергічних та аутоімунних реакцій, які є результатом імуностимулювальної дії ксенобіотиків.

Слід зауважити, що порушення імунного статусу людини можуть бути на фоні розвитку патологічного процесу, тому досліднику достатньо складно відрізнити дисфункцію імунної системи, спричинену хронічним захворюванням, від екологічно чи професійно обумовленої патології. У таких випадках для виявлення імунотоксичної дії ксенобіотиків слід проводити пошук причинно-наслідкових зв'язків між виявленими порушеннями імунітету та дією токсиканта. Для цього дослідження повинні починатися з ретельного збору анамнезу, а обробку й аналіз отриманих даних необхідно проводити із застосуванням відповідних математичних методів, які дозволяють оцінити ступінь взаємозв'язку параметрів, що вивчаються. При інтерпретації результатів імуноло-

гічного обстеження слід звертати увагу на те, що в процесі життєдіяльності організм людини, крім професійних факторів, підпадає під вплив стресу, інфекцій, отже, порушення імунного статусу можуть бути обумовлені їх сукупністю, а також генетичною схильністю організму, його віковими особливостями.

Наведені лабораторні методи надають детальну інформацію про стан неспецифічної резистентності (складових інфекційного та протипухлинного імунітету) та специфічної імунної реактивності (клітинної і гуморальної імунної відповіді) у працюючих та населення в умовах впливу токсичних хімічних речовин.

Отже, результати імунологічного обстеження осіб, які контактують з хімічними речовинами в умовах виробництва, мають як теоретичне значення (вивчення невідомих механізмів регуляції імуногенезу), так і практичне (лікування дисфункцій системи імунітету, що виникають при гострих і хронічних інтоксикаціях), а також можуть бути використані для перегляду гігієнічних нормативів – гранично допустимих концентрацій різних хімічних сполук. Дослідження імунологічної реактивності організму за дії хімічних чинників сприяють розробці методів ранньої діагностики і профілактики професійно та екологічно зумовлених патологій.

VIKLATIKN S K F IMMUNE STATUS K F HUMAN KRGANISM AT THE ACTIKN K F CHEMICAL FACTKRS ANK METHKRS K F THEIR KETERMINATIKN

I.M. Trakhtenberg, N.M. Dmytrukha, O.S. Molozhava, Yu.M. Myronyuk

SUMMARY. *The offered approaches and modern methods of evaluation of immune status: individual adaptative properties of the organism, non-specific resistance, cellular and humoral immunity, revealing of allergic and autoimmune reactions can be recommended as criteria for pre-nosologic characteristics of human health condition. The results of research of immune system together with experimental data of definition of immune toxicity of xenobiotics can be used in the system of toxicological evaluation, prognostication, hygienic fixing and preventing of harmful effect upon the organism both of existing and new chemical compounds.*

Key words: *immune status, chemical factors, xenobiotics, methods of immunological research.*

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Колектив авторів, 2008
УДК 616.9(092)

ЛАРИСА АНАТОЛІЇВНА ХОДАК – ТАЛАНОВИТИЙ ЛІКАР, НАУКОВЕЦЬ ПЕДАГОГ



Лариса Анатоліївна Ходак народилася в сім'ї заслуженого лікаря й офіцера у м. Харкові. У 1981 р. з відзнакою закінчила педіатричний факультет Харківського державного медичного інституту й була прийнята в клінічну ординатуру з дитячих інфекційних хвороб при Українському інституті вдосконалення лікарів. Навчання в клінічній ординатурі поєднувала з роботою в реанімаційному відділенні обласної дитячої клінічної лікарні. На цій базі, за керівництва відомого анестезіолога-реаніматолога проф. В.А. Аркатова і талановитого педагога, дитячого інфекціоніста, доц. К.К. Макаренка, пройшла добру школу практичного лікаря. Тут формується її лікарський кругозір і починається плідна наукова робота. У 1983-1986 рр. навчалася в аспірантурі. Здобутий лікарський досвід, глибокі теоретичні знання та результати наукових досліджень реалізувалися у кандидатській дисертації «Інтра- та екстракорпоральна детоксикація при менінгококовій інфекції у дітей», яку успішно захистила в 1986 р.

З 1987 р. Л.А. Ходак розпочала викладати на курсі дитячих інфекцій при кафедрі інфекційних хвороб Українського інституту вдосконалення лікарів, потім – педіатрії, а з 1993 р. – на кафедрі дитячих інфекцій. За ці роки вона обіймала посаду асистента, з 1994 р. – доцента. Докторську дисертацію захистила в 1999 р. на

тему «Цитомегаловірусна інфекція у дітей (клініка, діагностика, лікування)». У 2000 р. проф. Л.А. Ходак очолила кафедру дитячих інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Вперше в Харкові й одна з перших в Україні Л.А. Ходак і її співпрацівники обґрунтували доцільність вивчення герпесвірусів у клініці інфекційних хвороб. Цій темі присвячено 6 кандидатських дисертацій. Лариса Анатоліївна є автором 140 друкованих робіт, монографій, керівництв і довідників для лікарів, 7 патентів.

Л.А. Ходак – висококваліфікований інфекціоніст, досвідчений викладач, чудовий лектор. Вона уміє зацікавити слухачів, чітко, доступно й образно викласти навчальний матеріал. Учасник багатьох інфекційних і педіатричних з'їздів та конференцій як в Україні, так і за її межами. Багато сил і часу віддає організації боротьби з інфекційними хворобами в Харківській області, бере безпосередню участь в їх ліквідації, активно впроваджує в клінічну практику нові методи діагностики, лікування і профілактики інфекцій. Вона є членом атестаційної комісії лікарів Харківського обласного відділу охорони здоров'я, членом правління Асоціації інфекціоністів України, Харківського медичного товариства педіатрів, членом редакційної ради всеукраїнського науково-практичного медичного журналу «Інфекційні хвороби».

Діяльність Л.А. Ходак високо оцінена почесними грамотами голови Харківської облдержадміністрації, Харківського обласного відділу охорони здоров'я, грамотою Асоціації інфекціоністів України.

Ларисі Анатоліївні властиві принципи комунікабельності, доброзичливості, уважне ставлення до співробітників, студентів і хворих.

Інфекціоністи України щиро вітають ювілярку і бажають їй міцного здоров'я, особистого щастя й творчої енергії на довгі роки.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
співробітники кафедри дитячих інфекційних хвороб
Харківської медичної академії післядипломної освіти.*

© Колектив авторів, 2008
УДК 616.9(092)

ВИЗНАЧНИЙ ЛІКАР-ІНФЕКЦІОНІСТ І ВЧЕНИЙ. ДО 80-РІЧЧЯ МИХАЙЛА БОРИСОВИЧА ТІТОВА



Нещодавно виповнилося 80 років відомому вченому, лікарю-інфекціоністу, заслуженому діячу науки і техніки України, академіку Михайлу Борисовичу Тітову.

Народився М.Б. Тітов 5 листопада 1928 р. у м. Харкові. З вересня 1944 р. проживає у м. Львові. 1946 р. поступив у Львівський державний медичний інститут, який з відзнакою закінчив 1951 р. Після закінчення інституту три роки навчався у клінічній ординатурі на кафедрі інфекційних хвороб. 1954 р. Михайло Борисович стає асистентом цієї кафедри, а 1959 р. отримує науковий ступінь кандидата медичних наук. Учителем Михайла Борисовича був Б.М. Котляренко – талановитий клініцист і педагог, відомий вчений, який зробив вагомий внесок у становлення Львівської наукової школи інфекціоністів. Власне під його керівництвом М.Б. Тітов став відомим в Україні науковцем, клініцистом і педагогом.

Протягом 1961-1962 рр. М.Б. Тітов самовіддано працює лікарем у Гвінейській Республіці, де здобуває безцінний досвід діагностики і лікування тропічних інфекційних хвороб. Після повернення, у 1963 р., обирається на посаду доцента кафедри інфекційних хвороб Львівського медичного інституту, а з 1969 р. стає завідувачем цією кафедрою. У цьому ж році блискуче захищає докторську дисертацію, яка була присвячена надзвичайно актуальній проблемі – гепатиту-мікст. 1970 р. М.Б. Тітов отримує звання професора, стає членом правління Українського та головою Львівської філії науково-практичного товариства інфекціоністів. У період 1963-1965 рр. та 1973-1980 рр. займає посаду декана педіатричного факультету Львівського медінституту.

За майже 50 років своєї багатогранної праці М.Б. Тітов надав кваліфіковану допомогу тисячам інфекційних хворих. Він одним із перших в Україні діагностував такі нозо-

логії, як ерсиніоз, хвороба Лайма, гепатит С, орнітоз, Ку-гарячку та ін. Його авторитет лікаря (а це основне покликання М.Б. Тітова) був бездоганим, він користувався повагою як серед хворих, так і серед колег.

М.Б. Тітов активно продовжував формування Львівської школи інфекціоністів, ним підготовлено 4 доктори та 17 кандидатів медичних наук, серед яких є завідувачі кафедр, професори, доценти. Надзвичайно широке коло наукових інтересів вченого було відображено більше ніж у 260 наукових роботах, серед яких 12 книг (підручники, посібники, монографії). Наукові праці Михайла Борисовича присвячені проблемам розробки та впровадження у практику діагностичних і лікувальних препаратів при шигельозі, кишкових токсикозах, малярії, дифтерії, менінгітах, вірусних енцефалітах, поліомієліті, скарлатині, гіпертерміях різного походження та інших.

Результати наукових досліджень Михайла Борисовича неодноразово були представлені на конференціях, з'їздах лікарів-інфекціоністів як нашої держави, так і на міжнародних конгресах у Болгарії (Варна, 1978; Софія, 1986), Франції (Страсбург, 1981), Швеції (Стокгольм, 1982), Японії (Сендай, 1984), Італії (Катанія, 1985).

Михайло Борисович проявив себе як талановитий педагог і викладач, що було другим його покликанням. Ним було створено цілий навчальний комплекс з інфекційних хвороб: підручник для вищих навчальних закладів «Інфекційні хвороби» (1995), посібник «Семіотика інфекційних хвороб» (1996), «Симптоми і синдроми при інфекційних хворобах» (1993, 1998), «Фармакотерапія тропічних інфекційних та паразитарних хвороб» (1993), «Невідкладна допомога у клініці інфекційних хвороб» (1993).

1989 р. М.Б. Тітов отримує почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України». 1994 р. його обирають дійсним членом Академії наук технологічної кібернетики України, а 1995 р. – Української Академії медичних та біологічних наук. М.Б. Тітов є членом редакційної ради науково-практичного медичного всеукраїнського журналу «Інфекційні хвороби».

Від усього серця бажаємо вельмишановному Михайлу Борисовичу міцного здоров'я, життєвої наснаги та творчої енергії, подальших здобутків у науці та лікарській практиці.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
редакція журналу «Інфекційні хвороби», група учнів.*

ВИМОГИ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ СТАТЕЙ

ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ» ПРОСИМО ДОТРИМУВАТИСЬ НАСТУПНИХ ВИМОГ

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів. Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові (обов'язково українською мовою), посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора, його E-mail, адресу, телефон, факс, за якими можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати українською мовою на одному боці аркуша формату A4(210x297 мм), через 1,5 інтервали, у 2 примірниках.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи малюнки, літературу, резюме, не має перевищувати 8-10 сторінок, обсяг огляду літератури, лекції – 12 сторінок машинопису, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок, інших повідомлень (ювілеї, події) – 2-3 сторінки

4. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою: вступ, матеріали і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен з цих розділів тексту слід виділити.

5. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладу або організації, де вона виконана.

6. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).

7. Ілюстрації можна подавати у вигляді таблиць, діаграм, графіків, фотографій. Вони не повинні бути перевантажені текстовими позначеннями. У підписах до малюнків наводяться: а) назва малюнка; б) пояснення графічних позначень, букв, цифр тощо. У підписах до мікрофотографій вказуються збільшення (окуляр, об'єктив) і метод фарбування (імпрегнації) матеріалу. На звороті ілюстрацій олівцем зазначають назву статті, авторів, верх чи низ.

8. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI).

9. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші через 2 інтервали. Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті незалежно від мови оригіналу.

В описі праці кількох авторів (не більше чотирьох) вказують усіх авторів. У працях численнішого колективу вказують прізвища перших трьох, а решту зазначають «та ін.» («и др.», «et al.»), ініціали пишуть після прізвища.

Схема опису книги: Автори. Назва: Підзаголовок / Відомості про наукового редактора, перекладача, інших відповідальних осіб чи відповідальних установ. – Яке за порядком видання, чи є переробки та доповнення. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок. – (Серія).

Схема опису окремого тому з багатотомного видання: Автори. Назва: Підзаголовок. – Номер тому. – Яке за порядком видання, чи перероблене і доповнене. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок.

Схема опису частини (розділу) книги чи статті у збірнику: Автори. Назва описуваного матеріалу // Автори книги. Назва книги. – Місце видання, рік видання. – На яких сторінках вміщено описуваний матеріал.

Схема опису статті з періодичного видання: Автори. Назва статті // Назва видання. – Рік. – Том (випуск, номер). – На яких сторінках вміщено статтю.

Схема опису авторефератів дисертаційних робіт: Автор. Повна назва теми: На здобуття якого наукового ступеня і в якій галузі науки виконано автореферат. – Місце видання, рік видання. – Кількість сторінок.

10. До усіх статей додається резюме (до 1/3 сторінки) та ключові слова українською й англійською мовами.

11. Робота публікуватиметься лише за умови надсилання її електронного варіанту (на дискеті чи компакт-диску), записаному у форматі RTF (Microsoft Word за стандартом IBM). Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі JPG). З електронним носієм висилається 1 друкований примірник статті.

12. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. Редакція без узгодження з авторами виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, скорочує текст. Роботи з великою кількістю змістових недоречностей, граматичних помилок, а також ті, які не відповідають усім перерахованим вище вимогам, до друку не приймаються. Авторський гонорар не виплачується. Авторам надсилаються відбитки статей, рукописи не повертаються. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу, а також статті, що замовлені редакцією, рецензії, дописи про ювілеї та події з наукового життя.

Статті надсилати за адресою: журнал «Інфекційні хвороби». Медичний університет, Майдан Волі, 1; 46001 м. Тернопіль. E-mail: infecdis@ukr.net

Редакція журналу