

3'2009

- ВІЛ-інфекція
- Цитомегаловірусна інфекція
- Вірусні гепатити
- Лайм-бореліоз
- Туберкульоз
- Грип
- Малярія

3'2009

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. Богадельніков (Сімферополь),
Л.С. Бондарєв (Донецьк),
Н.О. Виноград (Львів),
Ю.Л. Волянський (Харків),
В. Гальота (Бидґощ, Польща),
В.В. Гебеш (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),
Е. Савов (Софія, Болгарія),
М.С. Сурєменко (Дніпропетровськ),
М.Б. Тітов (Львів),
В.М. Фролов (Луганськ),
Л.А. Ходак (Харків),
В.П. Ширококов (Київ).

Науково-практичний медичний журнал

Виходить з 1995 року
щоквартально

Свідцтво про державну реєстрацію КВ № 1059,
видане державним комітетом України у спра-
вах видавництва, поліграфії та книготоргов-
ства 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 29.09.2009 р.).

Підписано до друку 29.09.2009 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

Поздняков С.В., Авербух Л.Г., Філюк В.В., Павлова О.В., Маликова Г.В., Ніколаєвська О.В., Недужко О.О. (Одеса)

Проблема ВІЛ-асоційованого туберкульозу в Україні та на Одещині

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Руденко А.О., Муравська Л.В., Гетьман Л.І., Пархомець Б.А., Берестова Т.Г., Саєнко Т.Є., Андреева О.Г., Сидорова Ж.П. (Київ)

Клінічні особливості уражень нервової системи цитомегаловірусної природи в сучасних умовах

Рябоконт О.В., Ушеніна Л.О. (Запоріжжя)

Вміст TNF- α в сироватці крові та показник НОМА-IR у хворих на хронічний гепатит С з метаболічними факторами ризику

Живиця Д.Г. (Запоріжжя)

Діагностична значимість визначення антитіл до збудників опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих залежно від ступеня імунodefіциту та стадії захворювання

Меленко С.Р. (Чернівці)

Вплив антиретровірусної терапії на кріоглобулінемію при ВІЛ-інфекції

Ганьбергер І.І. (Тернопіль)

Клінічні особливості остеоартрозу у поєднанні з хронічними гепатитами В і С

Комілов Н.О. (Ташкент, Узбекистан)

Клініко-економічний аналіз захворюваності на Кримсько-Конго геморагічну гарячку

Зінчук О.М., Чоп'як В.В. (Львів)

Особливості антитілозалежної імунної відповіді у хворих на еритемні форми Лайм-бореліозу

Одінець Т.М., Карімов І.З., Лось-Яценко Н.Г., Одінець О.А. (Сімферополь)

Ефективність нуклеїнату в комплексному лікуванні сальмонельозу

Нгема О.Н. (Сімферополь)

Вплив фосфатидилхолінових ліпосом на LPS-індукований синтез фактора некрозу пухлини- α мононуклеарними лейкоцитами при кишковому токсикозі у дітей

Задорожний А.М., Герасун Б.А. (Львів)

Кріоглобулінемія у хворих на хронічний набутий токсоплазмоз

CONTENTS

EDITORIAL

Pozdnyakov S.V., Averbukh L.H., Filiuk V.V., Pavlova O.V., Malikova H.V., Nikolayevska O.V., Neduzhko O.O. (Odesa)

Problem of AIDS-Associated Tuberculosis in Ukraine and in Odesa Region

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Rudenko A.O., Muravska L.V., Hetman L.I., Parkhomets B.A., Berestova T.H., Sayenko T.Ye., Andreyeva O.H., Sydorova Zh.P. (Kyiv)

Clinical Features of Nervous System Lesions of Cytomegaloviral Etiology under Modern Conditions

Ryabokon O.V., Ushenina L.O. (Zaporizhzhia)

Content of TNF- α in Blood Serum and HOMA-IR Parameter at Patients with Chronic Hepatitis C with Metabolic Risk Factors

Zhyvytsia D.H. (Zaporizhzhia)

The Diagnostic Importance of Determining Antibodies to Opportunistic Infections Agents in HIV-Infected Patients in Dependence on Disease Stage and Level of Immunodeficiency

Melenko S.R. (Chernivtsi)

Influence of Antiretroviral Therapy on Cryoglobulinaemia at HIV-Infection

Hanberher I.I. (Ternopil)

Clinical Features of Osteoarthritis in Combination with Chronic Hepatitis B and C

Komilov N.O. (Tashkent, Uzbekistan)

Clinical and Economical Analysis of the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Morbidity

Zinchuk O.M., Chopyak V.V. (Lviv)

Peculiarities of Antibody-Depending Immune Response in Patients with Erythematous Forms of Lyme-Borreliosis

Odinets T.M., Karimov I.Z., Los-Yatsenko N.H., Odinet O.A. (Simferopol)

Efficacy of Nucleinat in Complex Therapy of Salmonellosis

Nhema O.N. (Simferopol)

Influence of Phosphatidylcholine Liposomes on LPS-Induced Synthesis of TNF- α by Mononuclear Leukocytes at Intestinal Toxicosis in Children

Zadorozhny A.M., Herasun B.A. (Lviv)

Cryoglobulinemia in Patients with Chronic Acquired Toxoplasmosis

ЗМІСТ

Ковалик А.П. (Тернопіль)

Мікрофлора слизової оболонки гортані здорових осіб і хворих з її рубцевим стенозом

51

Караєв Б.Б., Нематов А.С., Мустанов А.Н., Таджиніязов Б.С. (Ташкент, Узбекистан)

Епізоотологічні та епідеміологічні аспекти заселення сірого щура у фауну Ферганської долини республіки Узбекистан

55

Власенко І.Г., Палій Г.К., Власенко В.В., Бабійчук Ю.Б. (Вінниця)

Вивчення ефективності антисептиків для деконтамінації проб крові при бактеріологічній діагностиці туберкульозу

58

Кужко М.М., Гульчук Н.М., Ільїнська І.Ф., Процик Л.М., Подгаєвський С.Г. (Київ)

Клініко-імунологічні аспекти застосування ізофону у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

63

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Мойсєєва Г.В. (Київ)

Імунопрофілактика грипу та її перспективи в сучасних умовах

67

Трихліб В.І. (Київ)

Деякі питання епідеміології малярії

72

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь)

«Протоколи лікування» – терапевтичне чи бюрократичне досягнення?

79

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Світлій пам'яті професора Леоніда Юрійовича Шевченка

81

Світлій пам'яті Василя Ілліча Гречанського

82

Копча В.С. (Тернопіль)

Конференція інфекціоністів у Львові

83

РЕЦЕНЗІЇ

Васильєва Н.А. (Тернопіль)

Малий В.П., Андрейчин М.А. Черевний тиф (нове про патогенез, діагностика, лікування). – Харків, 2009. – 142 с.

85

CONTENTS

Kovalyk A.P. (Ternopil)

Microflora of Larynx Mucous Membrane in Healthy Individuals and Patients with Cicatricial Stenosis of Larynx

Karayev B.B., Nematov A.S., Mustanov A.N., Tadzhyniyazov B.S. (Tashkent, Uzbekistan)

Epizootological and Epidemiological Aspects of Installation of Grey Rat into Fauna of Fergana Valley of Uzbekistan Republic

Vlasenko I.H., Paliy H.K., Vlasenko V.V., Babiychuk Yu.B. (Vinnytsia)

Study of Antiseptics Efficacy for Decontamination of Blood Tests at Bacteriological Tuberculosis Diagnosing

Kuzhko M.M., Hulchuk N.M., Ilyinska I.F., Protsyk L.M., Podhayevsky S.H. (Kyiv)

Clinical and Immunological Aspects of Isofon Administration in Patients with Newly Diagnosed Lung Tuberculosis

REVIEWS AND LECTURES

Zadorozhna V.I., Frolov A.F., Moyseyeva H.V. (Kyiv)

Influenza Immunoprophylaxis and Its Prospects under Modern Conditions

Trykhllyb V.I. (Kyiv)

Some Questions of Malaria Epidemiology

DISCUSSION AND RELEABLE

Rebenok Zh.O. (Minsk, Belarus)

«Protocols of Treatment» – Therapeutical or Bureaucratic Achievement?

JUBILEES AND EVENTS

To the Respectful Memory of Professor Leonid Yuriyovych Shevchenko

To the Respectful Memory of Vasyl Illich Hrechansky

Kopcha V.S. (Ternopil)

Conference of Infectionists in Lviv

BOOK REVIEWS

Vasylyeva N.A. (Ternopil)

Maly V.P., Andreychyn M.A. Typhoid Fever (New Dates About Pathogenesis, Diagnostics, Treatment). – Kharkiv, 2009. – 142 p.

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.24-002.5+616.98-097:578.828.6(477)

**С.В. Поздняков, Л.Г. Авербух, В.В. Філюк, О.В. Павлова, Г.В. Малікова,
О.В. Ніколаєвська, О.О. Недужко**

ПРОБЛЕМА ВІЛ-АСОЦІЙОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ В УКРАЇНІ ТА НА ОДЕЩИНІ

Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова, Одеський обласний протитуберкульозний диспансер



С.В. Поздняков



Л.Г. Авербух

Проблеми епідемії туберкульозу, ВІЛ/СНІДу і наркоманії тісно взаємопов'язані та взаємообумовлені. Зростання кількості нових випадків і розповсюдженості ВІЛ-асоційованого туберкульозу, яке спостерігається в Одеській області, як і загалом в Україні, вимагає подальшого посилення координованих зусиль загально-лікувальних, спеціалізованих та санітарно-протиепідемічних закладів щодо профілактики, своєчасного виявлення та повноцінного лікування таких хворих. Для підвищення ефективності заходів щодо протидії поєднаній патології туберкульоз + ВІЛ/СНІД в умовах епідемії необхідно, зокрема, законодавчо встановити обов'язкове тестування на ВІЛ усіх, без винятку, хворих на активний туберкульоз і повноцінне обстеження усіх ВІЛ-інфікованих на туберкульоз, а також забезпечити реальний безоплатний доступ до ВААРТ для усіх хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз, яким вона показана.

Ключові слова: ВІЛ/СНІД, туберкульоз, епідеміологія.

Частота нових випадків захворювання на туберкульоз у світі у 2004 р. досягла найвищого рівня і складала 142 випадки на 100 тис. населення. У 2007 р. її рівень трохи знизився і становив 139 випадків на 100 тис. населення [1]. Не

знижуються, а подекуди значно зростають темпи розповсюдження ВІЛ-інфекції і смертність від СНІДу. За експертними оцінками, кількість ВІЛ-інфікованих у світі дорівнює не менше 35-40 млн.

Туберкульоз визнано найбільш серйозною інфекцією для ВІЛ-інфікованих, а ВІЛ-інфекція є найбільш загрозливим фактором ризику розвитку туберкульозу, тому що вони взаємно обтяжують перебіг одна одної і в багатьох випадках призводять до смерті хворих. За оціночними даними, протягом одного року для людини, яка живе з ВІЛ-інфекцією, імовірність захворювання на туберкульоз у 50 разів вища, ніж для ВІЛ-негативної особи, а за відсутності необхідного лікування 90 % ВІЛ-інфікованих помирають протягом декількох місяців після захворювання на туберкульоз. Гострота проблеми ВІЛ-асоційованого туберкульозу у світі викликала не лише необхідність постійного обговорення на національних і міжнародних медичних конгресах, а навіть постанала темою спеціального форуму ООН у червні 2008 р. [2-6]. Вказані глобальні проблеми повною мірою стосуються України.

В останні півтора десятиріччя в Україні спостерігалось зростання розповсюдженості туберкульозу (яке з 1995 р. визнано епідемією). Захворюваність на активний туберкульоз зросла з 41,6 у 1995 р. до 84,1 на 100 тис. населення у 2005 р. і дещо знизилася (до 77,8) до 2008 р. [7-9]. Україна також займає перше місце в Європейському регіоні за рівнем поширення ВІЛ-інфекції (187,6 на 100 тис. населення на 1.07.2008 р.) [3-6].

Значно, зі 103 хворих у 2000 р. до 2902 – у 2008 р. [9], зросла в Україні захворюваність на активний туберкульоз у поєднанні з хворобою, зумовленою ВІЛ (СНІД) [8-13], а відповідний показник за ці роки зріс більше як у 30 разів (з 0,2 до 6,3 на 100 тис. населення). Інше джерело [5] стверджує, що узятю під нагляд у 2008 р. 1184 хво-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

рих з уперше встановленим діагнозом ВІЛ-інфекція + туберкульоз, а перебуває під наглядом на 1.01. 2009 р. 6 164 таких хворих.

Викладене пояснює значний інтерес до епідемічної ситуації з цими інфекціями і їх поєднанням та її динаміки в окремих регіонах, вивчення певних особливостей якої було метою нашого дослідження.

Ситуація з туберкульозу в Одеській області залишається досить серйозною. Починаючи з 1991 і до 2005 рр. захворюваність на усі форми активного туберкульозу зросла з 42,0 на 100 тис. населення області до 95,3 (тобто на 126 %), а до 2008 р. її рівень дещо знизився (до 87,4), але залишається більш ніж удвічі вищим за рівень на початку цього періоду і на 12,3 % перевищує середньоукраїнський рівень.

Клінічна структура нових випадків захворювання також погіршилася. Частка виявлення деструктивних форм туберкульозного процесу серед нових хворих за ці роки сягала 58 %, а мікобактеріовиділювачів – 45 %. Щороку реєструється до 30 випадків захворювання дітей.

Загальний обліковий контингент хворих на активні форми туберкульозу зріс за період з 1991 до 2003 рр. з 224,0 до 331,9 на 100 тис. населення області, а у 2007 р. знизився до 201,7 – лише за рахунок перегляду системи обліку. За даними на кінець 2008 р., його рівень становив 229,6 на 100 тис. Середній показник по Україні у 2008 р. – 192,1 (тобто нижче на 16,4 %).

Смертність від туберкульозу за період з 1998 до 2005 рр. (для порівняння обрано найбільш характерні періоди) зросла з 11,8 до 28,5, а з урахуванням непостійних мешканців області – з 19,8 до 38,3 на 100 тис., тобто майже вдвічі. У 2008 р. цей показник становив для мешканців області 22,9 на 100 тис. населення (без урахування померлих від ВІЛ-асоційованого туберкульозу, які реєструються окремо) і знаходиться на рівні середнього показника для України. Однак, з урахуванням непостійних мешканців області (осіб без постійного місця проживання, мігрантів, тощо), показник смертності від усіх форм туберкульозу (за даними статистичних органів) у 2008 р. сягнув 33,8 на 100 тис. і значно, у півтора рази, перевищує середній показник по країні (22,4).

Перші випадки ВІЛ-інфекції в Одеській області взято на облік у 1987 р. За минулі роки (накопичувальний підсумок за даними обласного центру СНІД) було зареєстровано 14200 таких випадків (тобто загалом 594,3 на 100 тис. населення), а

загальна кількість випадків захворювання на СНІД перевищила 3100 (загальний зареєстрований показник – 131,7 на 100 тис.). Померло від СНІДу за 20 років 2082 особи.

Показник поширеності ВІЛ-інфекції на кінець 2008 р. по області складав 454,0 на 100 тис. населення при середньому по Україні 198,6. Вищим він був тільки у Дніпропетровській області. Лише за 3 останніх роки в області захворіло на ВІЛ-інфекцію 4729 осіб, у тому числі у 2008 р. – 1555 осіб (показник захворюваності: 2006 р. – 61,3, 2007 р. – 71,2, 2008 р. – 65,2 на 100 тис. населення). Середні рівні по Україні були відповідно – 34,4; 38,0 і 40,9 на 100 тис.

Захворюваність на СНІД за ці ж 3 роки (відповідно) складала в області 10,5; 7,8 і 7,5 на 100 тис. Всього захворіло 616 осіб, з яких у 2008 р. – 179. Поширеність СНІДу в 2008 р. – 49,2 на 100 тис. населення. Вищий рівень спостерігався лише у Донецькій обл. та м. Севастополі (Україна – 22,5).

Зростання виявлення випадків ВІЛ-інфекції за клінічними показаннями відбувається, головним чином, за рахунок хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз. Так, з 2003 до середини 2007 рр. виявлено 1914 таких випадків, з яких біля 30 % – серед вперше захворілих на туберкульоз, а решта – серед хворих, виявлених у попередні роки. Загалом, частка хворих з поєднаною патологією – туберкульоз + ВІЛ/СНІД – складала серед вперше виявлених: у 2006 р. – 278 осіб, у 2007 – 256, у 2008 р. – 303 хворих (14,5 %), а у загальному контингенті – до 10,0 % (у 2006 р. – 489 осіб, у 2008 – 538). Показник захворюваності на ВІЛ-асоційований туберкульоз серед населення області зріс з 1,1 у 2000 р. до 12,6 на 100 тис. – у 2008 р. (в 11,5 разу).

Померло від ВІЛ/СНІДу за період 2004-2008 рр. 1262 хворих на туберкульоз, у тому числі у 2008 р. – 311 з 538 хворих, що стояли на обліку. Таким чином, якщо летальність у загальному контингенті хворих на туберкульоз місцевих мешканців області складає протягом ряду років біля 10 %, то серед хворих на сполучену патологію вона досягла вкрай загрозливого рівня – 57,8 %. Показник смертності від ВІЛ-асоційованого туберкульозу з 7,8 у 2004 р. збільшився до 12,9 на 100 тис. населення області у 2008 р. (по Україні у 2007 р. – 3,9).

Більш переконливо дозволяють зіставити рівні, тенденції і темпи динаміки показників розповсюдженості туберкульозу, ВІЛ-інфекції і ВІЛ-асоційованого туберкульозу такі спостереження: якщо середньорічний темп динаміки захворюваності

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

населення області на туберкульоз за останні роки в області був +5,8 %, на ВІЛ-інфекцію у 2006 р. +9,0, у 2007 р. +16,2, а у 2008 р. – 8,4 %, то на ВІЛ-асоційований туберкульоз (періоди спостереження дещо розрізняються) цей темп дорівнював +116 %. Смертність від туберкульозу зростала з досить високим середньорічним темпом – 4,6 %, але темп зростання смертності від ВІЛ-асоційованого туберкульозу був у три рази вищим – у середньому 13 % за рік.

Обчислення умовного інтенсивного показника захворюваності ВІЛ-інфікованих на туберкульоз (захворюваність на умовні 100 тис. ВІЛ-інфікованих, які стоять на обліку) показало, що він складає 2800,0 – тобто у 32 рази вище за показник захворюваності серед населення. Такий самий рівень має і показник смертності від

ВІЛ-асоційованого туберкульозу (2800,0 на умовні 100 тис. ВІЛ-інфікованих), тобто він перевищує показник смертності від туберкульозу серед населення у 82 рази.

Те, що обидва ці показники рівні, а також абсолютні цифри свідчать, що помирає від ВІЛ-асоційованого туберкульозу в області щороку майже така ж сама кількість хворих, яка й виявляється, а в останні два роки навіть і більше (у 2007 р. – 293 і 256, у 2008 р. – 311 і 305 відповідно).

У таблицях 1 і 2 на прикладі окремих років викладено більш детальну інформацію щодо співвідношень деяких показників розповсюдженості вперше виявленого туберкульозу і ВІЛ-асоційованої його форми, їхня порівняна статевікова структура, а також зіставлено кількість випадків смерті від цих причин.

Таблиця 1

Хворі, в яких вперше виявлено ВІЛ-асоційований туберкульоз, серед усіх вперше виявлених хворих на активну форму туберкульозу (2007 р.) (статевікова структура)

Вікова група	Усього захворіло на активний туберкульоз	Вікова структура, %	У тому числі чоловіків	Частка у цих вікових групах, %	У тому числі жінок	Частка у цих вікових групах, %	Серед них захворіло на туберкульоз+СНІД	Загальна вікова структура, %	% до загальної кількості усіх захворілих на активний туберкульоз даної вікової групи	У тому числі чоловіків	%	У тому числі жінок	%
Усі вікові групи	2077	100,0	1367	65,8	710	34,2	256	100,0	12,3	169	66,0	87	34,0
До 17 р.	65	3,1	27	41,5	38	57,5	4	1,6	6,1	3		1	
18-24	279	13,4	151	54,1	128	45,9	11	4,2	3,9	5		6	
25-34	560	26,9	336	60,0	224	40,0	105	41,0	18,7	68	40,2	37	42,5
35-44	537	25,8	389	72,4	148	27,6	108	42,1	20,1	73	43,1	35	40,2
45-54	372	17,9	271	72,8	101	27,2	21	8,2	5,6	16	9,5	5	
55-64	156	7,5	123	78,8	33	21,2	6	2,3	3,8	4		2	
65 і старше	108	5,1	70	64,8	38	35,2	1	0,4	0,9	-		1	

Таким чином, у 2007 р. ті, що захворіли на ВІЛ-асоційований туберкульоз (обидві статі) складала 12,3 % від загальної кількості вперше зареєстрованих хворих на активний туберкульоз. За статевіковою структурою частки чоловіків і жінок серед усіх вперше зареєстрованих хворих на туберкульоз і тих, що захворіли на ВІЛ-асоційовану його

форму, суттєво не розрізнялися (чоловіки – 65,8 і 66,0 % відповідно).

У віковій структурі чоловіків і жінок, в яких вперше зареєстрований ВІЛ-асоційований туберкульоз, переважну більшість складали групи 25-34 роки (чоловіки – 40,2 %, жінки – 42,5 %) і 35-44 роки (43,1 і 40,2 % відповідно). Вікова група 45-54 роки

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

серед чоловіків складала майже 9,5 %, а до інших вікових груп як серед чоловіків, так і серед жінок належали лише поодинокі випадки.

Серед усіх хворих (обидві статі) віком 25-34 років, в яких був вперше зареєстрований активний туберкульоз, ті, що захворіли на ВІЛ-асоційований туберкульоз, складала 18,7 %, а у віковій групі 35-44 роки – 20,1 %. Саме ці дві вікові групи займають провідне місце також і у статеві-віковій структурі усіх вперше виявлених хворих на активний туберкульоз (загалом – майже 53 %).

Слід додати, що серед усіх вперше виявлених у 2007 р. хворих на активний туберкульоз ча-

стка міських мешканців дорівнювала 61 %, а серед носіїв сполученої патології – 82 %; далі – відповідно: позалегеновий туберкульоз – 8 і 28 %, частка хворих з розпадом легеневої тканини – 47 і 54 %; частка мікобактеріовиділювачів – 42 і 35 %; непрацюючі робочого віку 62 і 83 %; пенсіонери – 7 і 0,3 %; профілактичними обстеженнями захворювання було виявлено у 45 і 24 % хворих.

Наступна таблиця 2 відображає співвідношення між кількістю захворілих на активний туберкульоз і ВІЛ-асоційовану його форму та кількістю померлих хворих на туберкульоз від різних причин.

Таблиця 2

Вперше виявлені хворі на активний туберкульоз і на ВІЛ-асоційовану його форму та хворі на туберкульоз серед мешканців Одеської області, які померли від різних причин (2005-2007 рр.)

Рік	Вперше захворіло на активний туберкульоз	Серед них хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз	%	Померло хворих на туберкульоз усього (від усіх причин)	У тому числі безпосередньо від туберкульозу	% до усіх померлих	Померло хворих на туберкульоз від СНІДу	% до усіх померлих	% до померлих від туберкульозу
2005	2292	207	9,03	1120	685	61,2	214	19,1	31,2
2006	2262	278	12,2	946	508	53,7	254	26,8	50,0
2007	2077	256	12,3	920	547	59,4	293	31,8	53,5

Крім зазначених цифр, слід знову-таки звернути увагу на вкрай загрозливу ситуацію, пов'язану з тим, що кількість вперше зареєстрованих випадків захворювання на ВІЛ-асоційований туберкульоз і кількість хворих на туберкульоз, які померли від СНІДу (які реєструються окремо), до 2007 р. практично співпадали, а у 2007 р. від сполученої патології (тобто від СНІДу) померло майже на 15 % більше таких хворих, ніж було виявлено.

Таблиця 3 віддзеркалює склад і наслідки лікування ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних хворих, які вибули з 3-х базових протитуберкульозних стаціонарів Одеської області у 2007 р. Як бачимо, хворі на ВІЛ-асоційований туберкульоз складала більше ніж 23 % серед тих, що вибули з цих стаціонарів, і 55 % від загальної кількості усіх, котрі померли в них. Лікарняна летальність від СНІДу серед хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз у цих закладах коливалася від 26 % (облтубдиспансер) до 53 % (міськтублікарня), складаючи у середньому майже 37 %, поряд з тим, що загаль-

на лікарняна летальність (разом з померлими від СНІДу) не перевищувала 22,7 % (у середньому 15,4 %).

Якщо ж обчислити лікарняну летальність виключно для ВІЛ-негативних хворих, то вона у середньому складала 8,9 %, тобто була у 4 рази нижчою, ніж така для ВІЛ-позитивних хворих на туберкульоз.

Нами було здійснено дозорний епіднадгляд за 301 хворим на активний туберкульоз у протитуберкульозних стаціонарах області, яких було тестовано на добровільно-конфіденціальній основі стандартними методами на наявність антитіл до ВІЛ в ІФА. Позитивні результати підтверджувалися альтернативними тест-системами, а повторно-позитивні – імуноблотингом.

Серед чоловіків у цій групі екстенсивний показник розповсюдженості ВІЛ складав $(18,43 \pm 2,00)$ % – 40 осіб, серед жінок – $(8,33 \pm 1,4)$ % – 7 осіб, у середньому – 15,6 %. 72 % усіх ВІЛ-позитивних були міськими мешканцями. Вік ВІЛ-позитивних у цій групі не перевищував 50 років.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Таблиця 3

Хворі на ВІЛ-асоційований туберкульоз серед усіх хворих, які вибули з базових тубстаціонарів Одеської області (2007 р.) (виписаних і померлих)

Назва закладу*	Вибуло усього	%	У тому числі ВІЛ+	%	З усіх виписано	%	У тому числі ВІЛ+	%	З усіх померло	У тому числі від СНІДу	% померлих від СНІДу серед усіх померлих	Загальна летальність тих, які вибули, %	Летальність тих, котрі вибули з ВІЛ (-), %	Летальність тих, які вибули з ВІЛ (+), %
ОПТД	1103	100,0	219	19,8	884	80,1	157	17,7	108	57	52,7	9,8	5,6	26,0
ОКТЛ	1751	100,0	445	25,4	1491	85,1	293	19,6	260	152	58,5	14,8	11,4	34,1
МТЛ	970	100,0	226	23,2	749	77,2	106	14,1	221	120	54,2	22,7	13,5	53,1
Загалом	3824	100,0	890	23,2	3124	81,6	556	17,8	589	329	55,8	15,4	8,9	36,9

Примітка: * Значення скорочень: ОПТД – обласний протитуберкульозний диспансер; ОКТЛ – обласна клінічна туберкульозна лікарня; МТЛ – міська туберкульозна лікарня.

Виявлено ряд негативних особливостей у сімейному і соціальному статусі, рівні освіти, сексуальній поведінці, алкогольній і наркотичній залежності у ВІЛ-позитивних хворих на туберкульоз (47 осіб), які суттєво відрізнялися від аналогічних показників у групі ВІЛ-негативних хворих, що найбільш притаманно для чоловіків. Так, зокрема, серед ВІЛ-позитивних чоловіків (ВПЧ) було у 4,5 разу більше осіб, які відбували покарання, ніж серед ВІЛ-негативних (ВНЧ). Наркозалежність у ВПЧ було встановлено у 7 разів частіше, ніж у ВНЧ, – 39 %. Але треба зазначити, що загалом, серед усіх хворих на туберкульоз, наркозалежність сягає 30 % і більше, що робить усіх таких хворих групою ризику ін'єкційної трансмісії ВІЛ-інфекції.

Паління тютюну здійснювали 96 % ВПЧ і лише 70 % ВНЧ. Непрацюючими виявилось 82,5 % ВПЧ і лише 54 % ВНЧ, причому 75,7 % ВПЧ не працювали більше 2 років і мали дуже низькі доходи (50 і менше грн. на 1 члена родини). Як чоловіки, так і жінки з обох груп (ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних) у майже однаковій мірі характеризувалися досить ризикованою сексуальною поведінкою. Житлові умови уявлялися дещо гіршими у групі ВІЛ-позитивних хворих.

Клінічна структура туберкульозного процесу у ВІЛ-позитивних хворих практично не відрізнялася від такої в основної маси хворих на туберкульоз з відповідним обліковим статусом (тобто – вперше виявлені, «хроніки» та хворі з рецидивами). Ускладнення туберкульозу спостерігалися значно частіше у ВПЧ, ніж у ВНЧ (43,2 проти 15,0 % відповідно).

Усі ці особливості у відсотковому відношенні для групи ВІЛ-позитивних жінок (ВПЖ) не аналізувалися у зв'язку з вкрай невеликою добіркою (лише 7 осіб).

Треба зазначити, що анкетування хворих з поведінкових питань, зокрема стосовно сексуальних відносин, комерційного сексу тощо, навіть за умов кваліфікованої психологічної підготовки, викликає значні утруднення, що вимагає сумнівного ставлення до їх результатів, які наводяться у спеціальній літературі і навіть в обліковій документації.

Серед вперше виявлених за п'ятирічний період (2002-2007 рр.) 153 дітей, хворих на туберкульоз, поєднану патологію було виявлено у 16 (10,5 %).

Спочатку підозра на ВІЛ-асоційований туберкульоз виникла за цей час загалом відносно 34 дітей, яких було спрямовано у дитяче відділення облтубдиспансеру, але у процесі спостереження діагноз туберкульозу не був підтверджений в 11 дітей, а у 7 – контрольні тести на антитіла до ВІЛ через 18 місяців дали негативний результат, клінічні ознаки, характерні для ВІЛ-інфекції, не виявлялися.

В 15 з 16 дітей (9 – віком до 3 років), в яких діагноз сполученої патології було підтверджено, встановлено вертикальний шлях передачі інфекції від ВІЛ-інфікованих матерів і лише в одному випадку – придбаний шлях інфікування (14-річний безпритульний хлопчик – шприцевий наркоман, мабуть, інфікувався ін'єкційним шляхом). 13 дітей були міськими мешканцями, 1 – сільський і 2 – безпритульні.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Перебіг процесу, рентгенологічна динаміка та результати лікування при своєчасно виявленому туберкульозі органів дихання у ВІЛ-інфікованих дітей були задовільними і суттєво не відрізнялися від таких за відсутності ВІЛ-інфекції. Призначення (за показаннями) антиретровірусної терапії прискорювало зворотний розвиток туберкульозних змін.

Поряд з цим, ВІЛ-асоційований туберкульоз центральної нервової системи характеризується тяжким перебігом, лікування виявляється невдалим. Обидва таких випадки, що нами спостерігалися, закінчилися летально.

Усі 6 випадків смерті за ці роки дітей, хворих на туберкульоз, були пов'язані з наявністю в них ВІЛ-інфекції, причому в 4 з них діагноз було встановлено лише при розтині.

Тестовано (на основі ДКТ) на ВІЛ у тубзакладах області за 2003–2007 рр. було понад 13,3 тис. осіб. Зокрема, за 2007 р. тестування було запропоновано 3691 пацієнту, здійснено за згодою в 3288 з них (89 %). Позитивний результат отримано у 263 хворих (8 %).

Висновки

1. Проблеми епідемії туберкульозу, ВІЛ/СНІДу і наркоманії тісно взаємопов'язані та взаємообумовлені. Сполучення цих епідемій потребує принципово нового розуміння і розробки якісно нових, єдиних та адекватних підходів до питань боротьби і профілактики ВІЛ-інфекції у суспільстві і, зокрема, серед хворих на туберкульоз. Такі програми повинні будуватися на адресному принципі, а заходи щодо їх втілення мають здійснюватися постійно, для нових поколінь, які підключаються до епідемічного процесу без необхідних знань і навичок.

2. Зростання кількості нових випадків і розповсюдженості ВІЛ-асоційованого туберкульозу, яке спостерігається в Одеській області, як і загальному в Україні, вимагає подальшого посилення координованих зусиль загально-лікувальних, спеціалізованих та санітарно-протиепідемічних закладів щодо профілактики, своєчасного виявлення та повноцінного лікування таких хворих.

3. Для підвищення ефективності протидії поєднаній патології туберкульоз + ВІЛ/СНІД в умовах епідемії необхідно, зокрема, законодавчо встановити обов'язкове тестування на ВІЛ усіх, без винятку, хворих на активний туберкульоз і повноцінне обстеження усіх ВІЛ-інфікованих на туберкульоз, а також забезпечити реальний безоплат-

ний доступ до ВААРТ для усіх хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз, яким вона показана.

Література

1. Глобальная борьба с туберкулезом в 2008 г. ВОЗ. Женева, 2009. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/key_points/ru/print.html.
2. ВИЧ-инфекция (эпидемиология, патогенез, клиника) / Сервецкий К.Л., Усыченко Н.Ю., Напханюк В.К. и др. – Одесса, 1999. – 121 с.
3. Щербинська А.М., Бочкова Л.В., Александрін А.В. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні // Актуальні проблеми профілактики особливо небезпечних інфекцій та біологічної безпеки (матеріали наради-семінару). – Сімферополь, 2008. – С. 79-80.
4. Щербинська А.М., Миронюк І.С., Молчанець О.В. Організаційні засади протидії ВІЛ-інфекції в Україні // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 5-11.
5. ВІЛ-інфекція в Україні: Інформаційний бюлетень № 31. – Київ, 2009. – 32 с.
6. HIV/AIDS Sentinel Surveys in Odessa / Pozdnyakov S.V., Gerasimenko T.V., Mogilevsky L.Y. et al. // J. Human Virology (Baltimore, USA). – 2003. – V. 5, N 1. – P. 92.
7. Фещенко. Ю.І. Стан надання фтизіатричної допомоги населенню України // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 3 (Додаток). – С. 7-9.
8. Туберкульоз в Україні // Аналітично-статистичний довідник за 1997-2007 роки. – Київ, 2008. – 70 с.
9. Туберкульоз в Україні // Аналітично-статистичний довідник за 1998-2008 роки. – Київ, 2009. – 88 с.
10. Ковалевська Л.А., Костишин А.Ф. Сучасний стан проблеми сполучення ВІЛ-інфекції і туберкульозу // Одеський мед. журн. – 2005. – № 3. – С. 60-63.
11. До характеристики епідемічної ситуації з ВІЛ-асоційованого туберкульозу в Одеській області / Філюк В.В., Авербух Л.Г., Поздняков С.В. та ін. // Актуальні проблеми профілактики особливо небезпечних інфекцій та біологічної безпеки (матеріали наради-семінару). – Одеса, 2007. – С. 94-95.
12. Стан та проблеми організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-асоційований туберкульоз в Україні / Петренко В.І., Єщенко О.Г., Стополянський О.В. та ін. // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 3 (Додаток). – С. 12-15.
13. Tuberculosis + HIV/AIDS + Drug Abuse Epidemic in the Ukraine / Pozdnyakov S.V., Gerasimenko T.V., Mogilevsky L.Y. et al. // 4-th World Congress on Tuberculosis. – Washington USA, 2002. – P. 93-94.

PROBLEM OF AIDS-ASSOCIATED TUBERCULOSIS IN UKRAINE AND IN ODESA REGION

S.V. Pozdnyakov, L.H. Averbukh, V.V. Filiuk, O.V. Pavlova, H.V. Malikova, O.V. Nikolayevska, O.O. Neduzhko

SUMMARY. *The problems of epidemics of tuberculosis, HIV/AIDS and narcomany are closely interrelated and interdependent. Their coexistence has led to the appearance of extremely urgent and threatening third problem – HIV-associated tuberculosis, which requires a fundamentally new*

understanding and the development of qualitatively new, common and adequate approaches deal with the questions of struggle against HIV-infection and its prophylactics in the community and, in particular among tuberculosis patients. To the greatest extent it relates to HIV-infection and especially to HIV-associated tuberculosis. One of the most effective and necessary means of response to combat the join

pathology – HIV-associated tuberculosis is the legislative fastening of mandatory periodic medical examination for tuberculosis of people living with HIV and HIV-testing of tuberculosis patients, as well as the provision of real free access to antiretroviral therapy for all patients with HIV-associated tuberculosis who have indications for therapy.

Key words: HIV/AIDS, tuberculosis, epidemiology.

Шановні колеги!

Інформуємо Вас, що на 2010 р. заплановані такі форуми інфекціоністів:

1. 20-21 травня в м. Запоріжжя відбудеться науково-практична конференція і пленум Асоціації інфекціоністів України **«НОВЕ В ДІАГНОСТИЦІ І ТЕРАПІЇ ВІРУСНИХ ХВОРОБ»**.

2. 6-8 жовтня в м. Вінниця відбудеться з'їзд інфекціоністів України **«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ: ДОСЯГНЕННЯ І ПРОБЛЕМИ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ТЕРАПІЇ»**.

Детальніша інформація буде опублікована в наступних номерах журналу.

Оргкомітет.

**А.О. Руденко, Л.В. Муравська, Л.І. Гетьман, Б.А. Пархомець, Т.Г. Берестова,
Т.Є. Саєнко, О.Г. Андреева, Ж.П. Сидорова**

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ПРИРОДИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

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

Метою роботи було вивчення особливостей уражень центральної та периферичної нервової системи, спричинених цитомегаловірусом (CMV) у моноінфекції або у поєднанні з іншими вірусами родини герпесу. Проведено аналіз даних літератури щодо проблеми нейроінфекцій цитомегаловірусної етіології, клінічного перебігу хвороби, МРТ-картини у 56 пацієнтів з нейроінфекціями, спричиненими CMV або асоціаціями останнього з іншими вірусами родини герпесу. Наведений складний клінічний випадок полінейропатії з розвитком тетрапарезу на фоні активації асоційованої герпесвірусної інфекції (IgM CMV+IgM EBV у крові), що перебігав під маскою системного червоного вовчака. У лікуванні хворої виявилися ефективними противірусні препарати та екстракорпоральні методи (плазмаферез), озонотерапія. Були зроблені висновки про необхідність проведення досліджень на віруси родини герпесу у хворих на полінейропатію, що виключить помилки в діагностиці й дозволить призначати адекватну терапію.

Ключові слова: нейроінфекція, полінейропатія, віруси родини герпесу, цитомегаловірус.

Однією із сучасних проблем інфектології є поширення герпесвірусних захворювань, рівень яких підвищується з року в рік, а інфікування населення випереджає швидкість його приросту [1, 2]. Важливе місце серед герпесвірусних інфекцій належить цитомегаловірусній (ЦМВ), яку відносять до хвороб, що визначають майбутнє інфекційної патології, стан здоров'я та інтелектуальний рівень нації [3].

Цитомегаловірус – ДНК-вмісний β -вірус родини *Herpesviridae*, або герпесвірус 5 типу (*herpes human virus* – HHV-5). Між окремими штамми CMV існують антигенні розбіжності. Головною біологічною властивістю вірусів родини герпесу є довічна персистенція і можлива активація в організмі інфікованої людини на тлі імунної недостатності [4, 5].

CMV має низьку вірулентність і чутливість до дії ендо- і екзогенних інтерферонів, слабку інтерфероніндукуючу активність, здатність до повільної реплікації без вираженого цитопатичного ефекту [6, 7]. Його розмноження в культурах клітин супроводжується появою гігантських клітин з внутрішньоядерними включеннями, що мають вигляд «совиноного ока». Це дає змогу диференціації CMV та інших ДНК-вмісних вірусів [8].

Резервуаром і джерелом збудника є тільки людина. CMV може перебувати у всіх виділеннях людини – слині, молоці, сечі, екскрементах, сім'яній рідині, вагінальному секреті, крові, слюзі, спинномозковій рідині [9-11]. Шляхи передачі CMV численні: вертикальний (від матері до плоду – внутрішньоутробний), контактний-побутовий («хвороба поцілунків»), статевий, парентеральний, при трансплантації органів і тканин [12-14]. Найчастіше інфікуються діти віком 5-6 років та молоді люди 16-30 років. В останній групі осіб передача вірусу здійснюється, головним чином, статевим шляхом, як при гомо-, так і при гетеросексуальних контактах [15].

Найбільш характерні ознаки ЦМВ-інфекції: різноманітні ураження центральної та периферичної нервової системи; ураження печінки (ЦМВ-гепатит, гепатолієнальний синдром); ураження травного каналу (езофагіт, гастродуоденіт, ентероколіт, сіалоаденіт); лімфаденопатія; хоріоретиніт, ретиніт, кон'юнктивіт; затяжні пневмонії, рецидивні бронхіти; анемія, тромбоцитопенія, моноклеарна реакція; артрит, міокардит [10, 16].

Найбільш типові ураження нервової системи при цитомегаловірусній інфекції – ЦМВ-енцефаліт (паненцефаліт), ЦМВ-енцефаломієліт, вентрикуло-ependиматит, менінгоенцефаломієліт, ЦМВ-полінейропатія, полірадикулоневрит, менінгополірадикулоневрит, неврити, частіше III, VII пари черепних нервів [17]. Ураження нервової системи цитомегаловірусної етіології можуть мати гострий,

підгострий та хронічний (рецидивний та прогредиєнтний перебіг) [18].

Гострий ЦМВ-енцефаліт – це первинний енцефаліт, обумовлений безпосереднім ураженням мозкової тканини вірусом, при хронізації процесу включаються автоімунні реакції [19, 20]. Серед неврологічних проявів гострого ЦМВ-енцефаліту реєструють загальномоозковий, лікворно-гіпертензивний синдроми, парез кінцівок, ураження екстрапірамідної системи, судомний і кірковий синдроми, мозочкові порушення. При підгострому і хронічному перебігу ЦМВ-енцефаліту загальноінфекційні та менінгеальні симптоми можуть не визначатись. Характерні апатія, депресія, когнітивні порушення.

При ЦМВ-енцефаліті плеоцитоз частіше двозначний, переважають лімфоцити, білок часом підвищений. При встановленні діагнозу ЦМВ-енцефаліту найбільше значення має виявлення ДНК CMV у лікворі. Важливе значення має проведення МРТ головного мозку. Найбільш типові зміни знаходять паравентрикулярно. Вогнища розташовані, як правило, симетрично, в білій речовині мозку. Зміни з'являються з перших днів ЦМВ-енцефаліту. Вогнища неправильної форми з перифокальним набряком, можлива деформація шлуночків. Часто вогнища некрозу локалізуються в стінках шлуночків і межують білій речовині – вен-трикулоенцефаліт. Описані крововиливи в судинах мозку і навколо них.

ЦМВ-менінгоенцефаліт в основному виникає у пацієнтів зі зниженим імунітетом. У 85 % випадків він спостерігається у хворих із ВІЛ-інфекцією, в 12 % – при вторинному імунodefіциті за відсутності ВІЛ-інфекції та міксту, 3 % – у пацієнтів без виявленого імунodefіциту [19].

При ЦМВ-мієліті виникає слабкість в ногах, підвищується тонус м'язів, pojawiaються патологічні рефлекс, порушується чутливість за провідниковим типом, функція тазових органів. ЦМВ-полірадикулопатія починається з парестезій та болювого синдрому в ногах, попереку, крижовій ділянці, потім виникає слабкість в ногах, порушується функція тазових органів, знижуються і зникають сухожильні та періостальні рефлекс, вегетативні розлади, процес може поширюватись і виникає слабкість в руках. Ці зміни можуть супроводжуватись ретинітом.

Паралельно з ураженням ЦНС у хворих в патологічний процес залучались частіше за все печінка, серце (CMV-гепатит, міокардит), орган зору, також спостерігається збільшення периферичних

лімфатичних вузлів, з боку системи крові – мононуклеарна реакція, анемія.

На сьогодні проблема терапії герпетичних енцефалітів не втратила своєї актуальності, так як існуючі фармакопрепарати ще не повною мірою задовольняють потреби сучасної медицини [21].

У терапевтичних схемах цитомегаловірусних уражень ЦНС найбільш ефективними є нуклеозидний аналог ганцикловір (*Cymeven*, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцарія) та пірофосфатний аналог фоскарнет (*Foscavir*, «Астра», Швеція). Ганцикловір призначають із розрахунку 5 мг/кг, фоскарнет – по 60-90 мг/кг внутрішньовенно (в/в) двічі на добу впродовж 14-21 дня. Ефективність цих препаратів є високою й складає 90 %. Відомо, що вони пригнічують продукти пізньої транскрипції вірусних генів, й тільки 1 % клітин може бути інфікованим та експресувати на власній поверхні глікопротеїн, що відповідає за зв'язування із рецепторами натуральних кілерів. А у всіх інших (непошкоджених) клітинах відбувається подальше нейрональне диференціювання. Протівірусні препарати досить токсичні. Їх основні побічні ефекти – нефротоксичність, нейтропенія, тромбоцитопенія, електролітний дисбаланс, судоми й нудота. Лікування фоскарнетом, що показано при ганцикловіррезистентних CMV ізолятах, зазвичай є більш токсичним, порівняно з ганцикловіром. Однак, за відсутності відповіді пацієнтів на монотерапію рекомендовано призначення комбінованої терапії ганцикловіром і фоскарнетом [18]. Хворим з імунodefіцитними станами та ризиком розвитку рецидиву CMV-енцефаліту цимевен вводять по 6 мг/кг/добу 5 разів на тиждень або по 5 мг/кг/добу щоденно. У зв'язку з тим, що ганцикловір володіє тільки віростатичним ефектом, лікування генералізованих форм CMV-інфекції має тривати впродовж усього періоду імуносупресії одночасно із заходами щодо покращення імунного статусу хворого. Ацикловір стосовно CMV у 50 разів менш активний, ніж ганцикловір. Відарабін, віразол, неовір, віферон, циклоферон, Т-активін, тималін при маніфестній формі CMV-інфекції в монотерапії не є ефективними [17, 18, 22, 23].

Синтезований новий препарат для лікування CMV-інфекції – валганцикловір (вальцит, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцарія). Його біодоступність значно перевищує біодоступність ганцикловіру при пероральному прийомі [17].

В іноземній літературі немає рекомендацій щодо використання інтерферонів при CMV-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

інфекції, так як поряд із деякими позитивними відгуками висловлюється відверто скептичний погляд стосовно ефективності інтерферонів у лікуванні вірусних енцефалітів. У той же час, в країнах пострадянського простору рекомбінантні інтерферони часто включають у комплекс терапії CMV-інфекції [16, 24].

Можливе поєднане лікування ЦМВ-енцефалиту цимевеном та імуноглобулінами для доведеного введення (Цитотект, Biotest; Цитобіотект, Біофарма), або імуноглобуліном антицитомегаловірусним людини (ДП «Біофарма», Україна), що призначається внутрішньом'язово (в/м) по 3-6 мл щоденно впродовж 10-20 днів. До 4-го покоління імуноглобулінів для в/в введення належить Біовен-моно (Біофарма), який ми призначали по 50 мл через день протягом 5 діб.

Добре зарекомендував себе новий протівірусний препарат рослинного походження «Протефлазид» (Екофарм, Україна) – екстракт з флавоноїдами глікозидів диких злаків. Протефлазид володіє протівірусною дією внаслідок блокування вірусоспецифічних ферментів (тимідинкіназа, ДНК-полімераза), є індуктором синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів, володіє апоптозмодулювальною та антиоксидантною активністю. Призначається в краплях (1 крапля екстракту містить до 5 мкг флавоноїдних глікозидів): по 5 крапель тричі на день впродовж 3-5 днів, далі по 10 крапель тричі на день до вірусологічного та клінічного одужання (може призначатись впродовж 3-4 міс.).

До комплексу інтенсивної патогенетичної терапії включають дегідратаційні препарати, засоби інфузійної терапії, спрямовані на нормаліза-

цію білкового, водно-електролітного та кислотно-лужного стану та енергетичного балансу, антигістамінні, протизапальні препарати, вітаміни групи В, аскорбінову кислоту, антигіпоксанти, каталізатори клітинного дихання [17].

Перспективним напрямком у комплексному лікуванні герпетичних нейроінфекцій, зокрема CMV етіології, є методи еферентної, екстракорпоральної терапії (озонотерапія, плазмаферез, кріотерапія). Озоновані розчини (фізіологічний розчин, кров) володіють властивостями неспецифічних антисептиків, протизапальних препаратів, антигіпоксанти, засобів, що покращують мікроциркуляцію крові, імуномодуляторів тощо. Ці методи підсилюють ефективність традиційної медикаментозної терапії.

Метою роботи було вивчення особливостей уражень центральної та периферичної нервової системи, спричинених CMV у моноінфекції або у поєднанні з іншими вірусами родини герпесу.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 56 хворих з ураженнями центральної та периферичної нервової системи, спричиненими CMV або асоціаціями останнього з іншими вірусами родини герпесу. Чоловіків було 20, жінок – 36. За віком хворі розподілялись наступним чином: 14-18 років – 4 (7,14 %), 19-29 – 22 (39,29 %), 30-44 – 20 (35,71 %), 45-59 – 7 (12,50 %), 60 років і старше – 3 (5,36 %). Таким чином, найчастіше ураженням нервової системи цитомегаловірусної природи страждали особи працездатного віку.

Розподіл хворих залежно від ураження структур нервової системи представлений у таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні діагнози та число хворих

Діагноз	Число хворих	%
Енцефаліт	6	10,72
Менінгоенцефаліт	5	8,93
Енцефаломієліт	4	7,14
Енцефаломієлополірадикулоневрит	7	12,50
Мієлополірадикулоневрит	1	1,79
Арахноенцефаліт	20	35,71
Арахноїдит	4	7,14
Розсіяний енцефаломієліт	4	7,14
Неврит черепних нервів	3	5,36
Полінейропатія	2	3,57

Лабораторне підтвердження діагнозу проводили за допомогою методу ПЛР з метою виявлення ДНК герпес-

вірусів у лікворі, сироватці крові та слині, а також методом ІФА для виявлення антитіл класу IgM та IgG у сиро-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ватці крові, IgG в лікворі до вірусів герпесу простого S типів, Епштейна-Барр, варіцелла зостер, цитомегаловірусу, вірусів герпесу людини 6-го, 7-го та 8-го типів.

Аналіз результатів лабораторного обстеження хворих на віруси родини герпесу показав, що лише в 17 пацієнтів етіологічним чинником був CMV як єдиний збудник (30,36 %). У 39 хворих поряд з CMV виявлялись інші віруси родини герпесу. Найчастіше це були наступні асоціації: CMV – 17 (30,36 %); CMV+HSV 1/2 – 13 (23,21 %); CMV+EBV – 12 (21,43 %); CMV+HSV 1/2+EBV – 10 (17,86 %); CMV+EBV+HHV6 – 3 (5,36 %); CMV+HSV 1/2+EBV+HHV6 – 1 (1,78 %).

Результати досліджень та їх обговорення

Слід відзначити, що початок хвороби у 26 осіб (46,4 %) був гострим, у 30 (53,6 %) – поступовим.

За тяжкістю хвороби – середній ступінь спостерігався у 39 (69,6 %), тяжкий – у 17 (30,4 %). Тяжкий перебіг був у хворих за участю в етіології асоціацій герпесвірусів. Клінічні прояви залежали від тяжкості хвороби та ураження відповідних структур головного мозку. Основні клінічні симптоми та синдроми відображені в таблиці 2.

Таблиця 2

Клінічні симптоми і синдроми та число хворих

Симптоми і синдроми		Число хворих	%
Порушення свідомості		6	10,72
Психічні розлади		5	8,93
Пірамідні порушення		21	37,50
Афазія		4	7,14
Дизартрія		9	16,07
Порушення координації		23	41,07
Порушення ФТО		11	19,64
Лікворногіпертензійний синдром		6	10,72
Порушення функції черепних нервів	II пара	3	5,36
	III пара	42	75,00
	VII пара	28	50,00
	XII пара	27	48,21
Симптоми натягу		10	17,86
Дієнцефальні кризи		1	1,79

При МРТ обстеженні в T2 режимі знаходили найчастіше зміни в паравентрикулярних ділянках (у 30 хворих), у тому числі у 16 – поодинокі дрібні вогнища (0,5-0,7 см), у 14 – багатовогнищеві, більші за розміром (2,5-3,5 см). У 13 хворих вогнища розташовувались в підкірковій білій речовині лобних (7), тім'яних, потиличних частках мозку (2), мозочку (2), ніжках мозку (2), в шийному відділі спинного мозку (1). У 15 хворих спостерігались деформації шлуночків (у 4), розширення субарахноїдальних просторів (10), арахноїдальна кіста (1).

Терапія проводилась згідно із сучасними вимогами, у повному обсязі. 50 хворих одержували цимевен, 6 – медовір. Термін госпіталізації залежав від тяжкості хвороби і складав у 11 пацієнтів 2 тижні, у 16 – 3 тижні, у 8 – 4 тижні, у 21 – більше 1 місяця. Після проведеного лікування одужали 16 хворих, покращення зафіксовано у 39 пацієнтів, інвалідизацію – в 1 хворого.

Наводимо клінічний випадок. Хвора П., 53 роки. Гострий початок хвороби в грудні 2007 р. з підвищення температури тіла до 38 °C. В січні 2008 р. діагностовано системний червоний вовчак, призначено 16 мг метипреду, який приймала до липня 2008 р. У серпні з'явилася та швидко прогресувала полінейропатія нижніх кінцівок. У вересні розвинувся тетрапарез (глибокий нижній парапарез, легкий верхній).

24.09.08 р. визначена вірусна природа полінейропатії (IgM CMV + IgM EBV у сироватці крові). 25.09.08 р. діагноз системний червоний вовчак виключено.

26.09.08 р. хвора госпіталізована до відділення нейроінфекцій ІЕІХ зі скаргами на значну загальну слабкість; біль та оніміння ніг; не може ходити; помірна слабкість в лівій кисті. Неврологічна симптоматика на момент госпіталізації: хвора в свідомості, адекватна, емоційно пригнічена; менінгеальні симптоми негативні; ознаки ураження черепних нервів відсутні; гіперчутливість на кшталт «рукавичок», «шкарпеток»; нижній в'ялий глибокий парапарез,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хвора не ходить, важко повертатися та сидіти в ліжку через слабкість м'язів спини, не може відірвати ліву ногу від ліжка, праву ногу піднімає на 10-15 см; гіпотрофія та зниження тону м'язів на нижніх кінцівках; сила в нижніх кінцівках 1-2 бали праворуч і 0-1 бал ліворуч; черевні, колінні, ахілові та підшовні рефлекс не викликаються; знижені сухожильні та періостальні рефлекс на верхніх кінцівках; болючість при

пальпації нервових стовбурів; пальце-носову пробу виконує; похитування в позі Ромберга.

Хворій встановлено діагноз: полінейропатія з розвитком тетрапарезу (глибокий нижній парапарез, легкий верхній) на фоні активації асоційованої герпесвірусної інфекції (IgM CMV+ IgM EBV у сироватці крові).

Неоднакові показники контролю через те, що дослідження проводились на різних тест-системах (табл. 3).

Таблиця 3

Результати обстеження хворої П.

Вірусологічні обстеження	19.09.08 р.	10.10.08 р.	28.11.08 р.	27.01.09 р.
ПЛР CMV (кров)	негативно	-	-	-
ПЛР CMV (слина)	негативно	-	-	-
ПЛР EBV (кров)	негативно	-	-	-
ПЛР EBV (слина)	негативно	-	-	-
IgM CMV	5,4 (N<0,9)	1,8(N<0,3)	0,6 (N<0,3)	0,1 (N<0,3)
IgG CMV	5,9 (N<0,9)	1,43 (N<0,1)	1,48(N<0,1)	1,46 (N<0,1)
Anti-EBV IgM	1,0 (N<0,9)	0,067 (N<0,2)	0,050 (N<0,2)	0,046 (N<0,2)
Anti-EA IgG	0,2 (N<0,9)	0,025 (N<0,3)	0,022 (N<0,3)	0,024 (N<0,3)
Anti-EBNA IgG	0,7 (N<0,9)	0,48 (N<0,1)	0,97 (N<0,1)	2,94 (N<0,1)

В імунограмі від 10.10.08 р. – лімфоцитоз, клітинна нейросенсибілізація, імунні ознаки герпесвірусної інфекції; в порівнянні від 27.01.09 р. – збільшилась недостатність В-клітинної та фагоцитарної ланок імунітету, збільшилась кількість імунних комплексів, але зменшилися ознаки нейросенсибілізації.

Результати МРТ головного мозку, шийного, грудного та поперекового відділів хребта без патології. Загальноклінічні методи обстеження без особливостей.

Хвора перебувала на стаціонарному лікуванні з 26.09.08 по 01.12.08 р. За цей період отримала таке лікування: цимевен 500 мг на добу протягом 14 діб, біоферон 10 діб, біовен 5 діб, прозерин, нуклео Ц.М.Ф., поліоксидоній, нейрорубін, актовегін, діаліпон, ретаболіл – 3 ін'єкції, кортексин, цероксон, ендолумбальне введення лонгідази та вітаміну В₁₂, проведено 5 сеансів плазмаферезу та 7 процедур озонотерапії (внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину з концентрацією озону 4 мг/л у газовій суміші).

На фоні лікування стан покращився, зменшилась загальна слабкість та біль в ногах, але з'явилося відчуття холоду пальців ніг. Неврологічна симптоматика на момент виписки із стаціонару: хвора в свідомості, адекватна; менінгеальні симптоми негативні;

ознаки ураження черепних нервів відсутні; періостальні та сухожильні рефлекс знижені на руках, симетричні, відсутні на ногах; відсутні черевні рефлекс; гіпотрофія м'язів; сила в руках 4 бали, ногах – 2 бали; гіпотонія; хвора ходить за допомогою ходунків або якщо її підтримують; патологічні рефлекс відсутні; пальце-носову пробу виконує без помилок; у позі Ромберга похитування; функцію тазових органів контролює.

Катамнез через 3 місяці: стан значно покращився; хвора активна; пересувається без сторонньої допомоги; може виконувати роботу по господарству та самостійно себе обслуговувати; збільшилась сила в м'язах; зменшилась гіпотонія.

Таким чином, наведений приклад має чітке лабораторне підтвердження вірусної етіології полінейропатії (активація цитомегаловірусної інфекції та первинне інфікування Епштейна-Барр вірусом); за умов імуногенетичної схильності виник конфлікт (вірус + специфічний білок мієліну), який призвів до утворення імунних комплексів та розвитку нейроалергічного аутоімунного процесу, що підтверджено імунологічними дослідженнями. Даний клінічний випадок мав гострий початок захворювання, який важко віддиференціювати клінічно, але при умові своєчасної лабораторної діагнос-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тики та лікування, можливо уникати тяжких ускладнень. В терапії хворої виявилися ефективними протівірусні препарати та екстракорпоральні методи лікування (плазмаферез+озонотерапія).

Висновки

1. У сучасних умовах цитомегаловіруси вражають центральну та периферичну нервову систему, що супроводжується розвитком енцефаліту, менінгоенцефаліту, енцефаломієліту, енцефаломієлополірадикулоневриту, розсіяного енцефаломієліту, арахноенцефаліту, арахноїдиту, полінейропатії. Найчастіше спостерігали арахноенцефаліт (35,71 %).

2. Ураженням нервової системи цитомегаловірусної природи страждали переважно особи працездатного віку (87,5 %). Найтяжче перебігали енцефаліт, менінгоенцефаліт, енцефаломієліт, розсіяний енцефаломієліт, особливо за участю в етіології захворювання асоціації цитомегаловірусу з іншими вірусами родини герпесу.

3. Дещо частіше хвороба розвивалась поступово (53,6 проти 46,4 % гострого початку захворювання). Терміни госпіталізації залежали від тяжкості хвороби і становили від 2 тижнів до місяця і більше. Більшість хворих після виписки відчували покращення стану (71,4 проти 28,6 % тих, що одужали).

4. Наведений клінічний приклад свідчить про необхідність обстеження хворих на полінейропатію на віруси родини герпесу з призначенням відповідної терапії, що виключить помилки в діагностиці.

Література

1. Васильєва Н.А., Жияєв М.І., Івахів О.Л. Вплив TORCH-інфекції на перебіг вагітності // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 2. – С. 35-39.
2. Исаков В.А., Аспель Ю.В. Иммуногенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза: Руководство для врачей. – М. – Н. Новгород: Лань, 1999. – 168 с.
3. Брызжикова Т.С. Этиологические особенности и клинико-иммунологические проявления современной герпетической инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1995. – 18 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К.: Полиграф плюс, 2006. – 482 с.
5. Маричев И.Л. Герпесвирусная инфекция у беременных // Здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 106-109.
6. Pass R.F. Cytomegalovirus infection // Pediatrics in Reviews. – 2002. – V. 67. – P. 758-768.
7. Tsutsui Y. Murine cytomegalovirus for the animal models of congenital cytomegalovirus infection in human // Nippon Rinsho-Japanese J. Clin. Med. – 1998. – V. 56, N 1. – P. 90-96.
8. Марков И.С. Современная лабораторная диагностика

TORCH-инфекций у женщин детородного возраста, беременных и детей. Сообщение 2. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной (CMV) инфекции // Здоровье женщины. – 2001. – № 2. – С. 83-90.

9. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патогенетические основы внутриутробных инфекций // Архив патологии. – 2001. – Т. 59, № 5. – С. 74-77.

10. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии) // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 40-44.

11. Ходак Л.А. Сучасні погляди на герпесвірусні інфекції // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 4. – С. 42-45.

12. Марієвський В.Ф., Руденко А.О., Щербинська А.М. Інфекційні хвороби в Україні на рубежі двох століть // Сучасні інфекції. – 1999. – № 2. – С. 18-23.

13. Руденко А.О., Муравська Л.В. Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 5-11.

14. Nelson C.T., Demmler G.J. Cytomegalovirus infection in pregnant mother, fetus and newborn infant // J. Perinat. Med. – 1999. – V. 24. – P. 151-160.

15. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция // Новый медицинский журнал. – 1997. – № 2. – С. 2-6.

16. Чернышова Л.И. Цитомегаловирусная инфекция // Сучасні інфекції. – 1999. – №3. – С. 71-79.

17. Цитомегаловірусний енцефаліт у дорослих імунотетентних хворих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія): Методичні рекомендації / Кононенко В.В., Чепкий Л.П., Ярош О.О. та ін. – Київ, 2002. – 21 с.

18. Цитомегаловірусний менингоенцефаліт / Яхно Н.Н., Дамулін І.В., Медведєва А.В. і др. // Неврологічний журнал. – 2007. – № 4. – С. 33-39.

19. Bala I.J. HCMV infection and disorders of the nervous system // Arch. Neurol. – 2005. – V.7, N 3. – P. 41-43.

20. Cytomegalovirus meningoencephalitis with paroxysmal course in immunocompetent adults: A new nosographical entity / Devetag F. Ch., Boscarolo L. // Eur. Neurol. – 2000. – V. 44. – P. 242-247.

21. Деконенко Е.П., Рудометов Ю.П., Куприянова Л.В. Герпетический энцефалит по материалам многолетних наблюдений // Нові стратегії в неврології: Матер. XI міжнар. конф. 26-29 квітня 2009 р., м. Судак. – Київ, 2009. – С. 276-283.

22. Волошина Н.П., Шевченко И.Л. Оптимизация лечения хронических герпетических нейроинфекций с использованием препарата Валавир // Там само. – Київ, 2009. – С. 283-288.

23. Кононенко В.В. Клініка, діагностика та лікування цитомегаловірусного енцефаліту у дорослих // Лікарська справа. – 1999. – № 5. – С. 61-64.

24. Деконенко Е.П. Лечение вирусных энцефалитов // Неврологический журнал. – 1998. – № 6. – С. 4-7.

CLINICAL FEATURES OF NERVOUS SYSTEM LESIONS OF CYTOMEGALOVIRAL ETIOLOGY UNDER MODERN CONDITIONS

A.O. Rudenko, L.V. Muravska, L.I. Hetman, B.A. Parkhomets, T.H. Berestova, T.Ye. Sayenko, O.H. Andreyeva, Zh.P. Sydorova

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

SUMMARY. The aim of the work was the study of features of central and peripheral cytomegaloviral (CMV) etiology nervous system lesion in monoinfection or in combination with other viruses of herpes family. The analysis of the scientific sources on neuroinfection issue having the cytomegaloviral etiology, clinical course analysis and MRI-picture of 56 patients with neuroinfections caused by CMV or associations of the last one with other viruses of herpes family was carried out. The provided complex clinical case of polyneuropathy with tetraparesis progress against the background of the associated

herpes virus family infection activation (IgM CMV+IgM EBV in the blood), that was disguising itself as systemic lupus. The antiviral medicines and extracorporeal methods (plasmapheresis+ozonotherapy) were found as effective ones during the medical treatment of the patient. The conclusions were made about the necessity of investigations on herpes virus family for polyneuropathy patients, that will exclude the mistakes in diagnosing and will give possibility to prescribe the right therapy.

Key words: neuroinfection, polyneuropathy, herpes virus family, cytomegalovirus.

© Рябоконь О.В., Ушеніна Л.О., 2009
УДК 616.36-002.2-008.9-07

О.В. Рябоконь, Л.О. Ушеніна

ВМІСТ $TNF-\alpha$ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ПОКАЗНИК НОМА-IR У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З МЕТАБОЛІЧНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ

Запорізький державний медичний університет

Проведені дослідження виявили, що у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) з метаболічними факторами ризику встановлено найвищий вміст $TNF-\alpha$ у сироватці крові та показник НОМА IR. Наявність виявленої кореляції цих параметрів з виразністю абдомінального типу ожиріння, ступенем фіброзу та стеатозу печінки, за результатами гістологічного дослідження гепатобіоптатів, свідчить про важливу роль метаболічних факторів ризику в прогресуванні ХГС.

Ключові слова: хронічний гепатит С, метаболічні фактори ризику.

Хронічний гепатит С – актуальна проблема сьогодення, що пов'язано з прогресуючим перебігом, частим формуванням цирозу печінки. У сучасній літературі є багато робіт, присвячених визначенню впливу різних факторів на перебіг ХГС, однак роль метаболічних факторів ризику в прогресуванні ХГС залишається не з'ясованою. Протягом останніх років у медичній літературі активно обговорюється поєднання клініко-лабораторних порушень, що отримали загальну назву

«метаболічний синдром» (МС), поширеність якого складає до 25 % серед дорослого населення [1]. Важливим компонентом МС є абдомінальне ожиріння. Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, більшою мірою іннервована, має густішу мережу капілярів і безпосередньо сполучається з портальною системою. При збільшенні вісцерального жиру в кровоносне русло через систему ворітної вени в печінку надходить надлишкова кількість вільних жирних кислот, що призводить до ряду порушень вуглеводного й жирового обміну в печінці. У той же час, унаслідок надлишкового їх надходження у кровоплин у скелетних м'язах розвивається інсулінорезистентність (ІР), що супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами і призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії [2, 3]. З іншого боку, дослідження останніх років свідчать про вплив реплікації HCV на розвиток ІР: HCV може безпосередньо впливати на інсуліновий каскад реакцій, пригнічуючи інсуліновий рецепторний субстрат [4]. Крім того, вісцеральна

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

жирова тканина здатна продукувати до 30 метаболічних сполук і гормонів, зокрема туморнекротизуючий фактор альфа (TNF- α) [5, 6], який, з одного боку, відіграє важливу роль у прогресуванні фіброзу печінки при ХГС [7], а з іншого, TNF- α при наявності метаболічних факторів ризику розглядають як медіатор IP [5, 6]. Тому, на наш погляд, вплив метаболічних факторів ризику на перебіг ХГС заслуговує поглибленого вивчення.

Мета роботи – визначити вміст TNF- α у сироватці крові, показник HOMA-IR та оцінити їх клініко-патогенетичне значення у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 90 хворих на ХГС, які проходили обстеження у гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Середній вік хворих (39,2 $\pm$ 1,2) року. Чоловіків було 60, жінок – 30. Середня тривалість захворювання склала (4,1 $\pm$ 0,4) року. При діагностиці ХГС користувалися класифікацією хронічних гепатитів (Лос-Анджелес, 1994). Морфологічно діагноз підтверджено у 42 хворих. Гістологічне дослідження гепатобіоптатів проведено завідувачем кафедри патологічної анатомії ЗДМУ професором В.О. Туманським. Ступінь фіброзу печінки оцінювали за шкалою METAVIR [8], а стеатозу – за кількістю гепатоцитів з ліпідними включеннями [9].

При формуванні груп хворих користувалися критеріями діагностики МС, що були запропоновані Міжнародною Федерацією Діабету (IDE) у 2005 р. на 1-му Всесвітньому конгресі з МС [10]. Хворі на ХГС були розділені на групи: I група – 55 хворих з метаболічними факторами ризику: наявність у всіх пацієнтів абдомінального типу ожиріння (підтверджено збільшенням: окружності талії в середньому у чоловіків до (104,9 $\pm$ 1,6), у жінок – до (97,3 $\pm$ 2,4) см; коефіцієнту відношення окружності талії до окружності стегон; індексу маси тіла), яке поєднувалося у 23 (41,8 %) хворих з підвищеним рівнем глюкози у крові до (6,9 $\pm$ 0,4) ммоль/л; у 44 (80,0 %) – з підвищенням систолічного та у 37 (67,3 %) – діастолічного артеріального тиску; у 28 (37,8 %) – зі змінами ліпідограми (підвищення рівня тригліцеридів або зниження ліпопротеїдів високої щільності); II група – 35 пацієнтів без цих факторів (група порівняння). Контрольна група – 15 здорових осіб.

Вміст TNF- α та інсуліну у сироватці крові досліджували методом імуноферментного аналізу з використанням наборів для кількісного виміру (BIOSOURCE, EUROPE S.A. та DRG, Німеччина) та приладу DigiScan-400 (Австрія). Підрахунок результатів здійснювали в автоматичному режимі з використанням програми DigiWin Version

3.30 (License № 8252). IP вимірювали методом «гомеостатичної» моделі (HOMA IR), що розраховували на підставі показників інсуліну й глюкози в сироватці крові (у нормі HOMA-IR менше 2,77) [11].

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмах Excel й Statistica 6.0 for Windows.

Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі клінічної симптоматики виявлено, що у хворих обох досліджуваних груп превалювали астено-вегетативні прояви та відзначалася тяжкість у правому підребер'ї. Однак у хворих I групи частіше, ніж у пацієнтів групи порівняння, спостерігалися астено-вегетативні ознаки (61,8 проти 37,1 %), артралгії (12,7 проти 5,7 %), тривалий субфебрилітет (10,9 проти 3,3 %), свербіж шкіри (10,8 проти 6,7 %), епізоди холурії (9,5 проти 2,9 %), позапечінкові прояви (50,9 проти 22,9 %), гепатомегалія (81,8 проти 51,4 %) і спленомегалія (50,0 проти 34,3 %).

Порівняльний аналіз цитолітичного синдрому дав змогу зареєструвати вищий рівень активності АлАТ у хворих на ХГС з наявністю метаболічних факторів ризику, який склав (2,76 $\pm$ 0,24) проти (1,75 $\pm$ 0,18) ммоль/(л $\times$ год) ($p<0,01$) у хворих II групи. При цьому у пацієнтів I групи в 3 рази рідше реєструвалася нормальна активність АлАТ у сироватці крові й в 1,5 разу частіше відзначалося підвищення активності цього ферменту в межах від 3 до 10 норм, порівняно із пацієнтами II групи.

У хворих на ХГС за наявності метаболічних факторів ризику майже в 2 рази частіше (45,8 проти 22,2 %, $p<0,05$), ніж у пацієнтів II групи, зареєстровано виражений стеатоз печінки з наявністю ліпідних включень в 30-70 % (S 2) або в понад 70 % гепатоцитів (S 3). Крім того, у хворих I групи в 1,5 разу частіше відзначено наявність тяжкого фіброзу з трансформацією в цироз печінки (58,3 проти 38,8 %, $p<0,05$), ніж у пацієнтів без метаболічних факторів ризику (табл. 1).

За результатами дослідження вмісту TNF- α у сироватці крові хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику виявлено підвищення рівня цього цитокіну ($p<0,05$), порівняно зі здоровими людьми. На відміну від пацієнтів основної групи, у хворих на ХГС II групи вміст TNF- α мав лише тенденцію до підвищення ($p>0,05$). Порівняльний аналіз зазначив вищий ($p<0,05$) вміст TNF- α у пацієнтів з метаболічними факторами ризику, ніж у хворих без цих факторів (табл. 2). Найвищий

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Виразність стеатозу та ступінь фіброзу печінки у хворих на ХГС залежно від наявності метаболічних факторів ризику

Група	Виразність стеатозу печінки		Ступінь фіброзу печінки	
	S0-S1	S2-S3	F1-F2	F3-F4
I (n=24)	13 (54,2 %)	11 (45,8 %)	10 (41,7 %)	14 (58,3 %)
II (n=18)	14 (77,8 %)	4 (22,2 %)	11 (61,2 %)	7 (38,8 %)

вміст TNF- α у хворих на ХГС з вищезазначеними метаболічними факторами ризику поєднувався з розвитком гіперінсулінемії (табл. 2). Так, у пацієнтів I групи вміст інсуліну в сироватці крові

перевищував показник здорових людей в 2 рази, на відміну від пацієнтів II групи, в яких рівень цього гормону перевищував показник контролю лише на 46,8 %.

Таблиця 2

Вміст TNF- α та інсулінорезистентність у хворих на ХГС залежно від наявності метаболічних факторів ризику ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди (n=15)	Хворі на ХГС	
		I група (n=55)	II група (n=35)
TNF- α , пг/мл	7,20 $\pm$ 1,28	12,41 $\pm$ 0,98 [*] **	9,42 $\pm$ 0,93
Інсулін, мкл Од./мл	11,57 $\pm$ 1,46	23,36 $\pm$ 1,68 [*] **	16,98 $\pm$ 1,25 [*]
HOMA-IR	2,01 $\pm$ 0,19	5,63 $\pm$ 0,37 [*] **	3,18 $\pm$ 0,26 [*]

Примітки: * різниця вірогідна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05-0,01$); ** – порівняно з II групою ($p < 0,05-0,01$).

Аналіз показника HOMA-IR продемонстрував, що найвищим він був у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику як порівняно з контролем, так і з пацієнтами без цих факторів (табл. 2). Крім того, слід зазначити найчастішу реєстрацію підвищення показника HOMA-IR, що відображає ступінь IP, у хворих I групи – 47 (85,4 %) проти 18 (51,4 %) пацієнтів II групи.

Проведений корелятивний аналіз дозволив виявити позитивний зв'язок середньої сили між показниками TNF- α та індексом маси тіла у пацієнтів з наявністю абдомінального типу ожиріння ($r = +0,42$), рівнем гіперглікемії ($r = +0,32$), ступенем фіброзу печінки ($r = +0,34$); між вмістом інсуліну в сироватці крові та коефіцієнтом відношення окружності талії до окружності стегон ($r = +0,44$); між показником HOMA-IR та індексом маси тіла у пацієнтів з наявністю абдомінального типу ожиріння ($r = +0,48$), коефіцієнтом відношення окружності талії до окружності стегон ($r = +0,34$), ступенем фіброзу ($r = +0,38$) і стеатозу печінки ($r = +0,40$).

Виявлені в нашому дослідженні у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику найвищий вміст TNF- α та інсуліну в сироватці крові, високий показник HOMA-IR, кореляція між цими параметрами та ступенем морфологічних змін в печінці, а також такими факторами як індекс маси тіла у

пацієнтів з абдомінальним типом ожиріння, коефіцієнтом відношення окружності талії до окружності стегон, рівнем гіперглікемії, на наш погляд, свідчать про важливу роль компонентів MC у прогресуванні хронічної HCV-інфекції. Відомо, що висока концентрація TNF- α у сироватці крові хворих на хронічні гепатити опосередковано посилює апоптоз гепатоцитів, що, у свою чергу, сприяє активації зірчастих клітин Ito і трансформації їх у міофібробласти [7]. За даними літератури, хворі з яскравими морфологічними змінами печінки при хронічному гепатиті мають вірогідно вищу внутрішньопечінкову готовність до TNF- α відповіді й вищий ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу [12]. При поєднанні основних компонентів MC і ХГС виникає підвищений ризик прогресуючого ураження печінки, тому що, з одного боку, HCV може безпосередньо впливати на інсуліновий каскад реакцій, пригнічуючи інсуліновий рецепторний субстрат [13], а з іншого боку, наявність абдомінального ожиріння призводить до порушення балансу медіаторів, що регулюють чутливість рецепторів до інсуліну [11]. У свою чергу, IP стає значним і незалежним фактором прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС [14]. У хворих на ХГС IP опосередкована дією прозапальних цитокінів і є основним патогенетичним

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

механізмом розвитку цукрового діабету [15]. За даними досліджень останніх років показано, що гіперінсулінемія підсилює проліферацію клітин гепатоцелюлярної карциноми *in vitro* [16], а розвиток цукрового діабету 2-го типу у хворих на ХГС з прогресуючим фіброзом печінки суттєво збільшує ризик розвитку цього наслідку [16].

Висновки

1. ХГС у хворих із наявністю метаболічних факторів ризику характеризується яскравішою клінічною симптоматикою, значнішим синдромом цитолізу, збільшенням частки пацієнтів з тяжким фіброзом із трансформацією в цироз печінки F3-4 (58,3 проти 33,3 %, $p < 0,05$), вищою часткою хворих із вираженим стеатозом печінки – S2-3 (45,8 проти 22,2 %, $p < 0,05$).

2. У хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику зареєстровано найвищий вміст TNF- α у сироватці крові, рівень якого має позитивну кореляцію з індексом маси тіла у пацієнтів з наявністю абдомінального типу ожиріння, рівнем гіперглікемії, ступенем фіброзу печінки.

3. ХГС у хворих з метаболічними факторами ризику характеризується найвищим показником НОМА IR, рівень підвищення якого має пряму кореляцію з глибиною абдомінального типу ожиріння, ступенем фіброзу та стеатозу печінки за результатами гістологічного дослідження гепатобіоптатів.

4. Метаболічні фактори ризику відіграють важливу роль у прогресуванні ХГС.

Література

1. Hanefeld M., Kohler C. The metabolic syndrome and its epidemiologic dimensions in historical perspective // Z. Arztl. Fortbild. Qualitat. – 2002. – V. 96. – P. 183-188.
2. Body weight and mortality among women / Manson J.E., Willertt W.C., Stampfer M.J. et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – V. 333. – P. 677-685.
3. Мамедов М.Н., Перова Н.В., Метельская В.А. Взаимосвязь абдоминального ожирения и синдрома инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 1999. – № 9. – С. 18-22.
4. Никитин И.Г., Богомолов П.О. Инсулинорезистентность и гепатит С: могут ли наши новые представления изменить подходы к лечению? // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 15-19.
5. Arner P. Catecholamine-induced lipolysis in obesity // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1999. – V. 23, Suppl. 1. – P. 10-13.

6. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men / Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. // JAMA. – 2002. – V. 288. – P. 2709-2716.

7. Effects of tumor necrosis factor alpha on the expression of connective tissue growth factor in hepatic stellate cells / Liu X., Wu H., Liu F. et al. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2001. – V. 9. – P. 15-17.

8. Batts K.P., Ludwin J. Chronic hepatitis an update on terminology and reporting // Amer. J. Surg. Pathol. – 1995. – V. 19, N 12. – P. 1409-1417.

9. Monto A., Alonzo J., Watson J.J. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol // Hepatology. – 2002. – V. 36. – P. 729-736.

10. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром – самостоятельное заболевание или совокупность симптомов? // Therapia. Укр. мед. вісник. – 2007. – №4. – С. 29-31.

11. Огурцов П.П. Лечение хронического гепатита С у больных с избыточной массой тела // Гепатологический форум. – 2006. – № 3. – С. 21-27.

12. Knobler H., Schatter A. TNF- α , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad // Q. J. Med. – 2005. – V. 98. – P. 1-6.

13. Kawaguchi T., Yoshida T., Harada M. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 // Am. J. Patol. – 2004. – V. 165. – P. 1499-1508.

14. Hui J.M., Sud A., Farell G.C. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C add fibrosis progression // Gastroenterology. – 2003. – V. 125. – P. 1695-1704.

15. Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection. Epidemiology and pathogenesis / Lecube A., Hernandez C., Genesca J., Simo R. // Diabetes Care. – 2006. – V. 29. – P. 1140-1146.

16. Risk of development hepatocellular carcinoma at patients with a chronic hepatitis C with a diabetes 2 types / Veldt B.J. et al. // Hepatology. – 2008. – V. 47. – P. 1856-1862.

CONTENT OF TNF- α IN BLOOD SERUM AND HOMA-IR PARAMETER AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH METABOLIC RISK FACTORS

O.V. Ryabokon, L.O. Ushenina

SUMMARY. As a result of the carried out researches it is revealed that at patients with chronic hepatitis C with metabolic risk factors the content of TNF- α in blood serum and HOMA-IR parameter is the highest. The availability of correlative connections between these parameters and the expressiveness of transabdominal obesity, the degree of fibrosis and steatosis of liver by the results of histological research testifies to the important role of metabolic risk factors in progressing chronic hepatitis C.

Key words: chronic hepatitis C, metabolic risk factors.

Д.Г. Живиця

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИТІЛ ДО ЗБУДНИКІВ ОПОРТУНІСТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ІМУНОДЕФІЦИТУ ТА СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Вивчено залежність титрів антитіл до збудників опортуністичних інфекцій від різних факторів. У хворих на ВІЛ-інфекцію відмічається великий відсоток інфікування CMV і EBV (93 та 98 % відповідно) й *Toxoplasma gondii* (58 %), і у більшості пацієнтів ці інфекції мають латентний перебіг. Доведено, що середньгеометричні титри антитіл у хворих на ВІЛ-інфекцію не залежать від статі, віку, ступеня імуносупресії та стадії захворювання. У хворих на СНІД з клінічними проявами опортуністичних інфекцій, спричинених CMV, EBV та *Toxoplasma gondii*, серологічні тести на визначення антитіл (як IgM, так і IgG) не відрізняються від загальної групи ВІЛ-інфікованих та не мають змін в динаміці захворювання.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, антитіла, опортуністичні інфекції

Проблема ВІЛ-інфекції залишається актуальною для охорони здоров'я і громадськості практично всіх країнах світу [1]. За останні 5 років кількість випадків ВІЛ-інфекції в Україні зросла в 20 разів. Зараз в Україні офіційно зареєстровано більше 140 тис. ВІЛ-інфікованих, однак, за даними деяких фахівців, їх число насправді досягає 500 тис. осіб [2].

Характерна ознака ВІЛ-інфекції – тяжкий імунodefіцит, обумовлений прогресуючим зниженням числа CD4-лімфоцитів і їхньою функціональною недостатністю. Добре відомо, що зниження числа CD4-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції підвищує ризик опортуністичних інфекцій, злоякісних новоутворень та інших захворювань, які віднесено до діагностичних критеріїв СНІДу [1].

Опортуністичні інфекції – пізні ускладнення ВІЛ-інфекції – у більшості випадків розвиваються при числі CD4-лімфоцитів менше 200 клітин/мкл. Вони є головною причиною клінічних проявів і смерті при ВІЛ-інфекції [1]. Серед опортуністичних захворю-

вань значний відсоток складають герпетичні інфекції, зокрема цитомегаловірусна (CMV-інфекція) [3] та Епштейна-Барр-вірусна (EBV-інфекція), а також токсоплазмоз [4]. У всіх ВІЛ-інфікованих проводиться скринінг на наявність збудників вищезгаданих інфекцій шляхом визначення титрів специфічних імуноглобулінів. Серологічне обстеження проводиться також за наявності клінічних ознак захворювань (наприклад, токсоплазменого енцефаліту чи цитомегаловірусного хоріоретиніту).

Відомо, що HIV не інфікує В-лімфоцити, однак функція цих клітин при ВІЛ-інфекції помітно страждає через пряму дію вірусного білка gp120, порушення балансу цитокінів, зниження стимуляції В-лімфоцитів Т-хелперами [5]. Як наслідок, на пізніх стадіях хвороби у частини хворих, за даними деяких авторів, виникає гіпо-γ-глобулінемія.

Набагато частіше відбувається неспецифічна поліклональна активація В-лімфоцитів, що призводить до гіпер-γ-глобулінемії. Дослідження В-лімфоцитів *in vitro* показали, що при ВІЛ-інфекції підвищується спонтанна секреція імуноглобулінів і їх проліферація, але при цьому знижуються секреція та проліферація специфічних імуноглобулінів у відповідь на відомі антигени і специфічні для В-лімфоцитів мітогени. До гіпер-γ-глобулінемії також призводять підвищені рівні ІЛ-10 та ІЛ-15 [6, 7].

Тому, не зважаючи на переважно підвищений рівень γ-глобулінів, у ВІЛ-інфікованих є функціональна гіпо-γ-глобулінемія, оскільки в них знижений синтез специфічних антитіл при первинній і вторинній імунній відповіді. Знижено гуморальну відповідь як на Т-залежні, так і на Т-незалежні антигени [8]. За даними окремих дослідників [9, 10], при прогресуванні імунodefіциту відбувається також зниження числа В-лімфоцитів (переважно з фенотипом CD23/CD62L – В-лімфоцитів, що відповідають на антиген).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження стало вивчення залежності титрів антитіл до збудників опортуністичних інфекцій від ступеня імунodefіциту, що може мати різну діагностичну цінність їх визначення у хворих з ВІЛ-інфекцією на ранніх і пізніх стадіях захворювання.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 246 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебувають на обліку в Запорізькому обласному СНІД-центрі. Середній вік хворих склав 33 роки (від 23 до 57). Чоловіків було вдвічі більше (164), ніж жінок (82). Серед обстежених у 19 пацієнтів діагностовано I клінічну стадію ВІЛ-інфекції, у 30 – II, у 124 – III, у 73 пацієнтів – IV клінічну стадію (відповідно до класифікації ВООЗ, 2006). Середній строк перебування на диспансерному обліку з моменту виявлення ВІЛ-інфекції склав 7 років (від 1 до 13 років). Серед обстежених хворих 66 % склали споживачі ін'єкційних наркотиків.

Визначення серологічних маркерів опортуністичних інфекцій (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG, анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG (VCA), анти-TOX-IgM, анти-TOX-IgG) проводилося за допомогою тест-систем виробництва «DiaSorin» (Італія) та «Діапроф-Мед» (Україна). У кожного хворого маркери визначалися в динаміці, через 2-24-48 тижнів.

Обсяг імунологічного обстеження включав визначення абсолютного і відносного рівнів Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-кілерів (CD8+), імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) за допомогою моноклональних антитіл на проточному цитофлуориметрі EPICS XL.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням комп'ютерної програми STATISTICA 6.0. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$, де M – середнє арифметичне, SD – стандартне відхилення. Для порівняння незалежних груп використовувався *Mann-Whitney U test*. Розбіжності вважалися статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстежених хворих інфікування цитомегаловірусом було виявлене в більшості випадків (анти-CMV-IgG – 93 %). Титри анти-CMV-IgG коливалися від 11 до 150 DU. Анти-CMV-IgM були зафіксовані лише в 11 пацієнтів (4 %), у тому числі у двох з генералізованою CMV-інфекцією. Середньоеометричні титри анти-CMV-IgG у хворих з наявністю та відсутністю анти-CMV-IgM суттєво не відрізнялися. Також середньоеометричні титри анти-CMV-IgG не залежали від статі, віку, ступеня імунodefіциту (табл. 1), стадії захворювання

(табл. 2) та не мали змін в динаміці обстеження.

У 3 ВІЛ-інфікованих (двоє з яких померли) було діагностовано генералізовану цитомегаловірусну інфекцію, з наявністю хоріоретиніту та мєнінгоенцефаліту. Діагноз підтверджено виділенням з ліквору CMV-DNA та характерною офтальмоскопічною картиною (наявність зон некрозу сітківки білого кольору з набряком, геморагіями оточуючої тканини та інфільтрацією стінок судин), а у двох хворих – патоморфологічним дослідженням. Середньоеометричні титри анти-CMV-IgG не відрізнялися від загальної групи ВІЛ-інфікованих і не мали змін в динаміці захворювання.

Серологічні маркери EBV-інфекції (антитіла класу IgG) були виявлені у 98 % ВІЛ-інфікованих. У всіх обстежених ВІЛ-інфікованих не було анти-EBV-IgM. Титри анти-EBV-IgG коливалися від 18 до 200 АО і не мали змін в динаміці захворювання. Середньоеометричні титри анти-EBV-IgG не залежали від статі, віку, ступеня імунodefіциту (табл. 1), стадії захворювання (табл. 2). У двох хворих, які померли внаслідок розвитку лімфоми головного мозку (що було підтверджено при патоморфологічному дослідженні), титри анти-EBV-IgG не відрізнялися від загальної групи пацієнтів (130-170 АО), анти-EBV-IgM у них також не було.

Інфікування *Toxoplasma gondii* було зафіксоване у половини обстежених за наявністю анти-TOX-IgG (58 %), при цьому у всіх хворих був негативний тест на анти-TOX-IgM. Титри анти-TOX-IgG коливалися від 15 до 640 МО/мл і не мали змін в динаміці захворювання. Середньоеометричні титри анти-TOX-IgG не залежали від статі, віку, ступеня імунodefіциту (табл. 1), стадії захворювання (табл. 2). У 5 хворих з підтвердженням діагнозом токсоплазменого енцефаліту (за даними магнітно-резонансної томографії головного мозку та позитивної динаміки при специфічному лікуванні піриметаміном) титри анти-TOX-IgG не відрізнялися від загальної групи і коливалися у діапазоні 140-350 МО/мл.

Отримані результати свідчать про значний відсоток інфікування CMV, EBV та *Toxoplasma gondii* хворих на ВІЛ-інфекцію та підтверджують великий ризик розвитку маніфестних форм даних інфекцій на стадії СНІДу. Більшість хворих інфікується на ранніх етапах свого життя, ще до розвитку значного імунodefіциту, пов'язаного з ВІЛ-інфекцією, і в них переважає латентна інфекція.

Кореляційний аналіз за методом Спірмена між показниками клітинної ланки специфічно-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

го імунітету та титрами антитіл у обстежених хворих достовірної кореляції не виявив. При порівнянні середньгеометричних титрів антитіл у хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від ступеня

імуносупресії (табл. 1) значимих відмінностей виявлено не було. Також середньгеометричні титри антитіл не залежали від стадії захворювання (табл. 2).

Таблиця 1

Середньгеометричні титри антитіл у ВІЛ-інфікованих залежно від ступеня імуносупресії (M±SD)

Маркер	Рівень CD4-лімфоцитів	
	>200/мкл (n=106)	<200/мкл (n=140)
анти-CMV-IgG, DU	76±35	71±37
анти-EBV-IgG, АО	118±52	129±46
анти-TOX-IgG, МО/мл	145±100	144±115

Таблиця 2

Середньгеометричні титри антитіл у ВІЛ-інфікованих залежно від клінічної стадії (M±SD)

Маркер	I стадія (n=19)	II стадія (n=30)	III стадія (n=124)	IV стадія (n=73)
анти-CMV-IgG, DU	75±35	80±32	79±39	81±33
анти-EBV-IgG, АО	128±43	138±49	143±54	143±52
анти-TOX-IgG, МЕ/мл	120±96	97±84	101±91	104±95

Таким чином, визначення абсолютних показників титрів антитіл до збудників опортуністичних інфекцій не може використовуватися для підтвердження діагнозу СНІД-індикаторних уражень у ВІЛ-інфікованих і свідчить лише про інфікування тими чи іншими збудниками конкретного пацієнта. На фоні імунодефіциту не відмічається динаміки титрів антитіл у хворих з розгорнутою картиною опортуністичних захворювань, оскільки знижений синтез специфічних антитіл при первинній і вторинній імунній відповіді, що підтверджує наявність функціональної гіпо-γ-глобулінемії у ВІЛ-інфікованих.

Висновки

1. У хворих на ВІЛ-інфекцію відмічається великий відсоток інфікування CMV та EBV (93 та 98 % відповідно) та *Toxoplasma gondii* (58 %), і у більшості пацієнтів ці інфекції мають латентний перебіг.

2. Середньгеометричні показники титрів антитіл до збудників досліджених опортуністичних інфекцій у хворих на ВІЛ-інфекцію не залежать від статі, віку, ступеня імуносупресії та стадії захворювання.

3. У хворих на СНІД з клінічними проявами опортуністичних інфекцій, спричинених CMV, EBV та *Toxoplasma gondii*, серологічні тести на визначення антитіл (як IgM, так і IgG) не відрізняються від загальної групи ВІЛ-інфікованих та не мають змін в динаміці захворювання.

4. Абсолютні значення титрів антитіл до збудників опортуністичних інфекцій не можуть використовуватися для підтвердження діагнозу СНІД-індикаторних уражень і свідчать лише про інфікування тими чи іншими збудниками конкретного пацієнта.

Література

1. Барлет Д., Галант Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. – ММНІВ, 2007. – 557 с.
2. ВІЛ-інфекція/СНІД: проблеми етіології, епідеміології та діагностики / Ред.: В.П. Семиноженко. — К.: Поліграф-Експрес, 2004. — 160 с.
3. Cytomegalovirus polymerase chain reaction profiles in individuals with advanced HIV infection: relationship to CMV disease / Nokta M.A., Holland F., De Gruttola V. et al. // J. Infect. Dis. – 2002. – V. 185. – P. 1717-1722.
4. Toxoplasma encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends / Jones J.L., Hanson D.L., Chu S.Y. et al. // AIDS. – 1996. – V. 10. – P. 1393-1399.
5. Chirmule N., Oyaizu N., Kalyanaraman V.S. Inhibition of normal B-cell function by human immunodeficiency virus envelope glycoprotein, gp120 // Blood. – 1992. – V. 79, N 5. – P. 1245-1254.
6. Kacani L., Stoiber H., Dierich M. Role of IL-15 in HIV-1-associated hypergammaglobulinaemia // Clin. Exper. Immunol. – 1997. – V. 108, N 1. – P. 14-18.
7. Possible role of interleukin-10 (IL-10) and CD40 ligand expression in the pathogenesis of hypergammaglobulinemia

in human immunodeficiency virus infection: modulation of IL-10 and Ig production after intravenous Is infusion / Muller F., Aukrust P., Nordoy I., Froland S. // Blood. – 1998. – V. 92. – P. 10-15.

8. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and profound immunodeficiency / Kousignian I., Abgrall S., Grabar S., Mahamat A. et al. // Clin. Infect. Dis. – 2008. – V. 46. – P. 296-304.

9. Moir S., Malaspina A., Ogwaro K.M. HIV-1 induces phenotypic and functional perturbations of B cells in chronically infected individuals // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – V. 98, N 18. – P. 10362-10367.

10. HIV disease in children is associated with a selective decrease in CD23 and CD62L B cells / Rodriguez C., Thomas J.K., O'Rourke S. et al. // Clin. Immunol. Immunopath. – 1996. – V. 81. – P. 191-199.

DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF DETERMINING ANTIBODIES TO OPPORTUNISTIC INFECTIONS AGENTS IN HIV-INFECTED PATIENTS IN DEPENDENCE ON DISEASE STAGE AND LEVEL OF IMMUNODEFICIENCY

D.H. Zhyvytsia

SUMMARY. We studied the dependence of antiserum capacities to originators of opportunistic infections in patients with HIV-infection on sex, age, degree of immunodeficiency and disease stages. It is shown that in patients with HIV-infection the big percent of infectioning with CMV and EBV (93 % and 98 % accordingly) and *Toxoplasma gondii* (58 %) becomes perceptible, and in the majority of patients these infections have a latent course. In AIDS-patients with clinical signs of opportunistic infections caused by CMV, EBV and *Toxoplasma gondii*, serum tests for definition of antibodies (both IgM, and IgG) do not differ from the general group of HIV-infected patients and have no changes in dynamics of disease.

Key words: HIV-infection, antibodies, opportunistic infections.

© Меленко С.Р., 2009

УДК 616.98-097:578.828.6-06:616.153.96-085.281.8

С.Р. Меленко

ВПЛИВ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ НА КРІОГЛОБУЛІНЕМІЮ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Буковинський державний медичний університет

Встановлено, що при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже у половини пацієнтів виявляються кріоглобуліни (КГ), більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип). З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен кріопреципітації стає більш характерним. Однак з розвитком синдрому виснаження на фоні ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) кріоглобулінемічна кріопатія діагностується значно рідше – тільки в одних хворих.

Стандартна антиретровірусна терапія (АРТ) першого ряду й, особливо, її поєднання з додатковим застосуванням антиагреганту дипіридамолу дає змо-

гу дещо зменшити відсоток хворих з феноменом кріопреципітації. У хворих на СНІД з кріоглобулінемією (КГЕ) 3-го типу застосування антиретровірусних препаратів і дипіридамолу не ефективно та супроводжується частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, кріоглобулінемія, антиретровірусна терапія.

За свою більш як 20-річну історію ВІЛ-інфекція набула масового поширення в усьому світі, призвела до тяжких соціально-економічних і де-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мографічних наслідків для багатьох країн, створила загрозу особистій і громадській безпеці. Більша частина захворюваності припадає на країни, що розвиваються [1]. І у більшості пост-радянських республік, починаючи з 90-х років збіглого століття, відзначається стійке зростання захворюваності. Україна в останні роки займає одне з перших місць в Європі за темпами поширення ВІЛ [2].

На сьогодні актуальним залишається пошук надійних прогностичних маркерів прогресування ВІЛ-інфекції та їх зв'язку із клінічними проявами захворювання, наявністю опортуністичних інфекцій, ефективністю антиретровірусної терапії тощо.

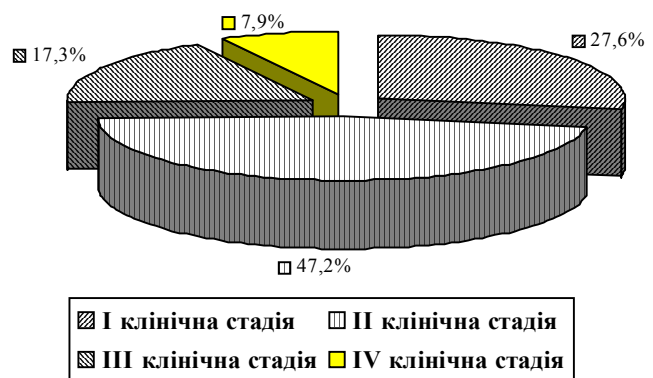
Припускають, що суттєве патогенетичне значення у прогресуванні ВІЛ-інфекції належить термолабільним білкам – кріоглобулінам [3]. Розрізняють 3 основні типи КГ: моноклонові (1-й тип), комплекси моно- і поліклонових (2-й) і поліклонові (3-й). Останні 2 типи часто називають змішаними. КГ 1-го типу переважно виявляють при деяких варіантах злоякісних пухлин і лімфопроліферативних хворобах, а більшість випадків КГЕ 2-го і 3-го типів (змішаної) пояснюють впливом вірусів – переважно лімфотропних і гепатотропних [4]. Частими причинами формування термолабільних білків вважають віруси імунodefіциту людини, гепатитів (передусім С), герпесів, цитомегалії, Епштейна-Барр тощо [5]. Вважається, що поява в організмі КГ є результатом антигенної стимуляції при безпосередньому чи опосередкованому впливові інфекційних збудників. Крім того, ці білки можуть з'являтися в організмі на вторинному етапі імунної відповіді як реакція на інфікування чи на запальний процес, що перебігає в організмі [6, 7].

Метою роботи було виявити особливості кріопатій різних типів у різні клінічні періоди ВІЛ-інфекції, а також перебіг кріоглобулінемії при антиретровірусній терапії.

Пацієнти і методи

Обстежено 127 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували на амбулаторному спостереженні протягом 2007-2009 рр. в обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом м. Чернівці. Серед зазначених пацієнтів було 66 чоловіків і 61 жінка віком від 19 до 44 років.

Розподіл хворих залежно від встановленого діагнозу представлено на малюнку 1. Серед обстежених було 35 (27,6 %) хворих I клінічної стадії, 60 (47,2 %) – II, 22 (17,3 %) – III, 10 (7,9 %) – IV клінічної стадії.



Мал. 1. Розподіл хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від стадії захворювання (%).

При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (у т.ч. визначення вмісту CD4-лімфоцитів). Рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів досліджували після зникнення симптомів супутнього гострого інфекційного захворювання (не менше як через 4 тижні).

Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовували методику [8], принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 4 °С та 37 °С. Типи кріоглобулінів визначали за методикою гістерезисних кривих оптичної щільності [9].

АРТ проводили хворим у II та III клінічній стадії ВІЛ-інфекції за наявності CD4 менше 200 клітин в 1 мм³ крові, а також усім пацієнтам в IV клінічній стадії незалежно від рівня лімфоцитів після підписання ними «Інформованої згоди про проведення антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції» [10]. Відтак АРТ першого ряду (зидовудин+ламівудин+ефавір) була призначена 34 хворим. У зв'язку з її ефективністю, на що вказували клінічні (покращення клінічного стану, відсутність опортуністичних інфекцій) та імунологічні критерії (кількість CD4⁺ лімфоцитів у динаміці зростала), перехід на схему лікування другого ряду не здійснювали. Окремим групам хворих лікування доповнювали антиагрегантом дипіридамолом (курантилом) по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз у 2 доби протягом 3 міс. Через 3 міс. АРТ повторно встановлювали наявність КГЕ у хворих.

Отримані результати опрацьовані статистично з використанням параметричного критерію Стюдента та встановленням кореляційної залежності.

Результати досліджень та їх обговорення

Як відомо, в основі імунodefіциту при ВІЛ-інфекції лежить прогресуюче зменшення кількості

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CD4-лімфоцитів, що є результатом їх постійного руйнування та недостатнього поповнення їх кількості з клітин-попередників. Тому ми проаналізували розподіл пацієнтів залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та рівня CD4-лімфоцитів (табл. 1).

У більшості (80,0 %) осіб з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції кількість CD4-лімфоцитів перевищувала 500 в 1 мм³ крові, що свідчить про неглибо-

кий ступінь ураження імунної системи. Разом з тим, у 20,0 % хворих у цій клінічній стадії попри клінічну латенцію ВІЛ-інфекції рівень CD4-лімфоцитів знижувався до 200 в 1 мм³ крові, що уможлиблює наявність таких нерозпізнаних інфекційних ускладнень, як бактерійні пневмонії, туберкульоз легень, кандидоз ротоглотки, криптоспоридіоз, що міг ліквідуватися самостійно, та ін.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та рівня CD4-лімфоцитів (абс. число)

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Кількість хворих	Кількість CD4-лімфоцитів в 1 мм ³ крові		
		>500	200-499	<200
I	35	28 (80,0 %)	7 (20,0 %)	0 (0,0 %)
II	60	14 (23,3 %)	40 (66,7 %)	6 (10,0 %)
III	22	0 (0,0 %)	4 (18,2 %)	18 (81,8 %)
IV	10	0 (0,0 %)	2 (20,0 %)	8 (80,0 %)
Всього	127	42 (33,1 %)	53 (41,7 %)	32 (25,2 %)

Примітка. У дужках вказано % до кількості осіб з відповідною клінічною стадією.

Значна частина (66,7 %) пацієнтів у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції мала саме такий рівень клітин CD4⁺, а 10 % – критично низький (<200/мм³). Відтак, незважаючи на симптоматичний перебіг можливих інфекційних ускладнень і нормальний рівень повсякденної активності, що саме і характеризують зазначену клінічну стадію недуги, поглиблене лабораторне та інструментальне обстеження може засвідчити у таких осіб пневмоцистну пневмонію, дисемінований гістоплазмоз і кокцидіомікоз, прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію, кардіоміопатію тощо.

Важливо, що при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції ураження імунної системи ще більше поглиблювалося. Так, привертає увагу абсолютна більшість хворих у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції з критично низьким рівнем CD4-лімфоцитів (<200 в

1 мм³ крові) – 18 (81,8 %). Це вказує на необхідність призначення АРТ більшості таких пацієнтів, що важливо враховувати при вирішенні питання про доцільність АРТ на територіях з обмеженими ресурсами (за неможливості встановлення рівня CD4-лімфоцитів).

Отримані дані підтверджують відому тезу про те, що порушення імунних функцій під впливом ВІЛ полягає у виснаженні субпопуляції клітин CD4⁺, пригніченні їх реакції на антигени та інших патологічних змінах їхніх функцій.

Серед 127 обстежених у 96 (75,6 %) виявлені різні концентрації кріоглобулінів у сироватці крові. При цьому у 4 (4,2 %) з них виявили кріоглобуліни 1-го типу (усі хворі перебували в I або II клінічній стадії ВІЛ-інфекції), у 59 (61,4 %) – 2-го і у решти 33 (34,4 %) – 3-го (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та типу кріоглобулінемії

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Кількість хворих з КГЕ	Тип КГЕ		
		1-й	2-й	3-й
I (n=35)	21	2 (9,5 %)	14 (66,7 %)	5 (23,8 %)
II (n=60)	54	2 (3,7 %)	36 (66,7 %)	16 (29,6 %)
III (n=22)	18	0 (0,0 %)	8 (44,4 %)	10 (55,6 %)
IV (n=10)	3	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)
Всього (n=127)	96	4 (4,2 %)	59 (61,4 %)	33 (34,4 %)

Примітка. У дужках вказано % до кількості осіб з КГЕ.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Важливо відзначити, що тривалість ВІЛ-інфекції (від анамнестичних вказівок про можливість інфікування або від перших клінічних проявів гострої гарячкової фази хвороби) в усіх групах була різною. При цьому найбільш тривалий анамнез хвороби характерний для пацієнтів з КГЕ 1-го типу ($7,3 \pm 0,8$) року порівняно з ($3,1 \pm 0,6$) року у хворих без супутньої КГЕ ($p < 0,05$), 2-го типу – ($5,5 \pm 0,6$) року ($p < 0,05$) і ($5,7 \pm 0,4$) року – за умови супутньої КГЕ 3-го типу ($p < 0,05$).

Вражає той факт, що половина пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і супутньою КГЕ 3-го типу (17 із 33 хворих, 51,5 %) потрапила під нагляд інфекціоністів цілком випадково. Частина з них (57,6 %) потерпала від симптомів васкулітів, синдрому Рейно, артропатій, 10 осіб (38,5 %) вважали себе цілком здоровими.

Встановлено, що при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже у половини пацієнтів виявляються криоглобуліни, більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип). З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен криопреципітації стає більш характерним: при II клінічній стадії криоглобуліни 2-го типу є в абсолютній більшості ВІЛ-інфікованих осіб, а криоглобуліни 3-го типу – майже у кожного третього. При III клінічній стадії криоглобуліни 2-го і 3-го типу наявні приблизно однаково часто в усіх хворих. Однак з розвитком синдрому виснаження на фоні ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) криоглобулінемічна криопатія діагностується значно рідше: тільки в 1 пацієнта знайшли криоглобуліни 2-го і у 2 – криоглобуліни 3-го типу.

Аналізуючи отримані дані, варто звернути увагу й на те, що тільки в одиничних хворих у I-II клінічних стадіях ВІЛ-інфекції встановлено 1-й тип КГ. Відносна кількість хворих з 2-м типом криопатії зменшується в міру прогресування ВІЛ-інфекції – від 66,7 % при I і II її клінічних стадіях до 44,4 та 33,3 % при III і IV клінічній стадії відповідно. Натомість процентний склад пацієнтів з 3-м типом КГ у пізніших клінічних стадіях імунodefіциту зростає: від 23,8 до 66,7 %.

Відзначена закономірність значною мірою підтверджується розподілом пацієнтів залежно від рівня CD4-лімфоцитів і типу криоглобулінемії. Так, в усіх хворих з рівнем CD4-лімфоцитів 200-499 клітин в 1 мм^3 крові виявлено КГЕ – переважно 2-го ($66,0 \pm 6,5$ %) і рідше 3-го типу ($29,6 \pm 6,3$ %). Натомість при падінні числа клітин CD4⁺, що вказує на прогресування ВІЛ-інфекції, частота реєстрації КГ знижується зі ($100,0 \pm 0,0$) до ($59,4 \pm 8,7$) % ($p < 0,001$).

Встановили середньої сили пряму кореляцію ($r = 0,58$) між рівнем CD4-лімфоцитів у діапазоні «500 – 200 в 1 мм^3 крові» і частотою виявлення КГ, а також середньої сили обернену кореляцію ($r = -0,53$) між рівнем CD4-лімфоцитів «<200 в 1 мм^3 крові» і частотою виявлення КГ.

Виявили, що за супутньої криоглобулінемії 2-го типу 3-місячна АРТ дає змогу суттєво підвищити рівень CD4-лімфоцитів: критично низьке число цих клітин (<200 в 1 мм^3 крові) залишилося у ($38,9 \pm 11,6$) % пацієнтів, що було достовірно рідше, ніж до лікування ($94,4 \pm 5,4$) % ($p < 0,001$). Натомість група хворих з кількістю CD4-лімфоцитів 200-499 в 1 мм^3 крові збільшилася з ($5,6 \pm 5,4$) до ($50,0 \pm 11,8$) % ($p < 0,01$). У 2 осіб ефективність лікування можна було оцінити як відмінну, оскільки рівень зазначених лімфоцитів перевищував 500 клітин в 1 мм^3 крові. Доповнення АРТ дипіридамолом не забезпечило суттєвих переваг стосовно рівня CD4.

Вивчення динаміки кількості хворих на ВІЛ-інфекцію з КГЕ під впливом різних методів лікування показало, що тільки симптоматична терапія, як і слід було очікувати, не мала жодного впливу на феномен КГЕ (табл. 3). Доповнення симптоматичної терапії дипіридамолом в 1 пацієнта з 2-м типом криоглобулінів через 3 міс. дало змогу досягти зникнення феномену криопреципітації.

Разом з цим, під впливом АРТ кількість хворих з КГЕ зменшилася з 8 ($72,7 \pm 13,4$ %) до 5 ($45,5 \pm 15,0$ %) пацієнтів ($p > 0,05$) (табл. 3). Важливо відзначити, що криопреципітація перестала виявлятися тільки при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції із супутньою КГЕ 2-го типу. При цьому стандартна АРТ першого ряду не тільки частково усуває криоглобулінемію, але й підвищує рівень CD4-лімфоцитів й, очевидно, зменшує реплікацію вірусу.

Доповнення АРТ антиагрегантом дипіридамолом дозволило уникнути феномену криопреципітації у 4 осіб: до лікування КГЕ виявлялася у ($70,0 \pm 14,5$) % пацієнтів у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції, а через 3 міс. АРТ з дипіридамолом – тільки у ($30,0 \pm 14,5$) % ($p < 0,05$). При цьому криоглобуліни зникли ще й в 1 пацієнта у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Важливо, що, як і раніше, у хворих на СНІД з криоглобулінемією 3-го типу застосування апробованого лікування виявилось не ефективним та супроводжувалося частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Динаміка кількості (абс. число) хворих на ВІЛ-інфекцію з КГЕ під впливом різних методів лікування

Тип КГЕ	До лікування		Після 3-місячного лікування	
	1-а підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції)	2-а підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції)	1-а підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції)	2-а підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції)
Тільки симптоматична терапія (n=57)				
1-й	2	0	2	0
2-й	26	2	26	2
3-й	10	5	10	5
Всього хворих	47	10	47	10
у т.ч. з КГЕ	38 (80,9±5,7)	7 (70,0±14,5)	38 (80,9±5,7)	7 (70,0±14,5)
Симптоматична терапія + дипіридабол (n=36)				
1-й	1	0	1	0
2-й	14	5	13	5
3-й	7	3	7	3
Всього хворих	27	9	27	9
у т.ч. з КГЕ	22 (81,5±7,5)	8 (88,9±10,5)	21 (77,8±8,0)	8 (88,9±10,5)
Тільки АРТ (n=18)				
1-й	1	0	1	0
2-й	5	1	2	1
3-й	2	2	2	2
Всього хворих	11	7	11	7
у т.ч. з КГЕ	8 (72,7±13,4)	3 (42,9±18,7)	5 (45,5±15,0)	3 (42,9±18,7)
АРТ + дипіридабол (n=16)				
1-й	0	0	0	0
2-й	5	1	1	0
3-й	2	2	2	2
Всього хворих	10	6	10	6
у т.ч. з КГЕ	7 (70,0±14,5)	3 (50,0±20,4)	3 (30,0±14,5)*	2 (33,3±19,2)

Примітки: у дужках вказано (M±m) % до загальної кількості осіб у підгрупі;

* – різниця достовірна порівняно з відповідним показником до лікування (p<0,05).

Логічно припустити, що кріопатії можуть впливати на перебіг ВІЛ-інфекції передусім через здатність кріоглобулінів зворотно чи незворотно зв'язувати віріони. Так, кріопреципітати 2-го типу в силу своєї стабільності у периферичних судинах не розчиняються при наступному підвищенні температури [3]. Вони частково зв'язують ВІЛ, і, виводячи його на «периферію», ймовірно, дещо зменшують його реплікативну активність. У IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції, очевидно, з настанням декомпенсації багатьох органів і систем організму частота реєстрації КГЕ знижується майже удвічі.

Таким чином, в основі КГЕ 2-го типу можна розпізнати пристосувальну, захисну реакцію, намагання «вивести» вірус з місць реплікації і заблокувати його у практично нерозчинних кріопреципітатах.

Кріопреципітати 3-го типу є більш термолабільними, порівняно з 2-м. У нерозчинному вигляді вони не здатні стійко заблокувати віріони, а лише захищають їх від впливу імунної системи та етіотропних засобів [11]. У випадку підвищення температури кріопреципітати 3-го типу частково розчиняються. При цьому звільняється значна частина віріонів, а нерозчинені компоненти кріопреципітату повертаються у системний кровоплин і блокують судини мікроциркуляторного русла, зумовлюючи стійкі реологічні і мікроциркуляторні розлади, чим, очевидно, провокують розвиток васкулітів, синдрому Рейно чи артропатій.

Отримані результати свідчать про те, що феномен кріоглобулінемії, який є результатом дії ВІЛ на організм, має зворотний вплив на перебіг вірусної інфекції і значною мірою визначає її особливості. Необхідні подальші дослідження з метою

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

уточнення ролі криоглобулінів в імунопатогенезі ВІЛ-інфекції.

Висновки

1. Рівень CD4-лімфоцитів у абсолютної більшості хворих (81,8 %) у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції критично низький (<200 в 1 мм³ крові), що вказує на необхідність призначення АРТ більшості таких пацієнтів. Це важливо враховувати при вирішенні питання про доцільність АРТ на територіях з обмеженими ресурсами (за неможливості встановлення рівня CD4-лімфоцитів).

2. При I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже у половини пацієнтів виявляються криоглобуліни, більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип).

3. З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен криопреципітації стає більш характерним: при II клінічній стадії криоглобуліни 2-го типу є в абсолютної більшості ВІЛ-інфікованих осіб, а криоглобуліни 3-го типу – майже у кожного третього. При III клінічній стадії криоглобуліни 2-го і 3-го типу наявні приблизно однаково часто в усіх хворих.

4. З розвитком синдрому виснаження на фоні ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) криоглобулінемія на криопатія діагностується значно рідше – тільки в одиничних хворих.

5. Встановлена середньої сили пряма кореляція ($r=0,58$) між рівнем CD4-лімфоцитів у діапазоні «500 – 200 в 1 мм³ крові» і частотою виявлення КГ, а також середньої сили обернена кореляція ($r=-0,53$) між рівнем CD4-лімфоцитів «<200 в 1 мм³ крові» і частотою виявлення КГ.

6. За супутньої криоглобулінемії 2-го типу 3-місячна АРТ дає змогу суттєво підвищити рівень CD4-лімфоцитів. Водночас стандартна АРТ першого ряду й, особливо, її поєднання з додатковим застосуванням антиагреганту дипіридамолу дає змогу дещо зменшити відсоток хворих з феноменом криопреципітації. У хворих на СНІД з криоглобулінемією 3-го типу застосування антиретровірусних препаратів (зидовудин+ламівудин+ефавір) і дипіридамолу не ефективно та супроводжується частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

Література

1. Zakazenia HIV i AIDS w praktyce lekarskiej / Pod red. W. Haloty. – Szczecin: SWA Ottonianum, 1999. – 171 s.
2. Щербінська А.М., Миронюк І.С., Молчанець О.В. Організаційні засади протидії епідемії ВІЛ-інфекції в Україні // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 5-12.

3. Almirall J., Amengual M.J., Lopez T. Afectacion renal en la crioglobulinemia mixta tipo II // Nefrologia. – 2002. – V. 22, N 6. – P. 531-539.

4. Alpa M., Ferrero B., Cavallo R. Gli anticorpi anti-GM1 ed anti-solfatidi nelle Vasculiti sistemiche primitive, nel Lupus eritematoso sistemico e nella Crioglobulinemia mista: dosaggio sierico e correlazioni clinico-elettromiografiche // G. Ital. Nefrol. – 2002. – V. 19, N 6. – P. 617-621.

5. Grey H.M., Kohler P.F. Cryoimmunoglobulins // Semin. Hematol. – 2003. – V. 10, N 87. – P. 113-126.

6. Brouet J.C. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases // Am. J. Med. – 2004. – V. 57, N 775. – P. 74-83.

7. Frankel A.H. Type II essential mixed cryoglobulinemia: Presentation, treatment and outcome in 13 patients // Q. J. Med. – 2002. – V. 82, N 101. – P. 92-103.

8. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лабор. дело. – 1989. – № 11. – С. 62-65.

9. Господарський І.Я. Спосіб діагностики типу криоглобулінемії // Медична хімія. – 2004. – № 4. – С. 81-83.

10. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків: Метод. рекомендації / Антоняк С.М., Щербінська А.М. – Затверджено наказом МОЗ України № 580 від 12.12.2003 р. «Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД». – Київ, 2004. – 112 с.

11. Agnello N. Hepatitis C virus infection and Type III cryoglobulinemia: an immunologic perspective // Hepatology. – 2007. – V. 46. – P. 1375-1380.

INFLUENCE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY ON CRYOGLOBULINAEMIA AT HIV-INFECTION

S.R. Melenko

SUMMARY. It is set that at the 1st clinical stage of HIV-infection cryoglobulins appear almost in the half of patients, greater part of which is mono- and polyclonal (type II). With progress of HIV-infection the phenomenon of cryoprecipitation becomes more characteristic. However, with the development of exhaustion syndrome against a background of HIV-infection (the 4th clinical stage) cryoglobulin cryopathy is diagnosed considerably rarer – only for single patients.

Standard antiretroviral therapy of the first row and, especially, its combination with additional application of dipyridamole enables to decrease a percent of patients with the phenomenon of cryoprecipitation. For patients with AIDS with type III cryoglobulinaemia the application of antiretroviral preparations and dipyridamole isn't effective and it is accompanied by the frequent joining of AIDS-associated infections.

Key words: HIV-infection, cryoglobulinaemia, antiretroviral therapy.

© Ганьбергер І.І., 2009
УДК 616.71/72-018.3-007.248+616.36-002.14-022

І.І. Ганьбергер

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОАРТРОЗУ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМИ ГЕПАТИТАМИ В І С

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Обстежено 26 хворих на остеоартроз (ОА) у поєднанні з хронічними гепатитами (ХГ) В і С та 48 пацієнтів контрольної групи (з ОА без супутнього ХГ В і С). ОА у поєднанні з ХГ В і С характеризувався тяжчим ступенем. Такі хворі частіше скаржилися на утруднення при ходьбі, відчуття швидкої втоми в ногах, кульгавість, ранкову скутість у суглобах, парестезії в пальцях рук і ніг. Суглобовий синдром був виразнішим, ніж у пацієнтів без супутнього ХГ.

Ключові слова: остеоартроз, хронічні гепатити В і С, больовий та суглобовий індекси.

ОА є однією з найпоширеніших патологій людини і за розповсюдженням займає перше місце серед усіх захворювань суглобів [1-4]. Він виникає як наслідок прогресуючих дегенеративно-дистрофічних змін суглобового хряща і субхондральної кісткової тканини [2, 3, 5]. З віком частота ОА збільшується [1, 2]. При здійсненні епідеміологічних досліджень встановлено, що ця хвороба виявляється у 37 % людей старше 40 років, а в осіб старше 75 років – у 85 % [1]. Також ОА стає причиною передчасної втрати працездатності та інвалідизації працездатних верств населення [5]. Прогнозують, що до 2020 р. ОА діагностуватиметься у 57 % населення світу [1, 6]. Особливе занепокоєння викликає той факт, що захворюваність зростатиме за рахунок осіб, молодших 45 років [6].

ХГ В і С з року в рік привертають до себе все більшу увагу й зацікавлення, оскільки зростає їх розповсюдження в усьому світі. Частіше ці інфекції перебігають безсимптомно і виявляються випадково. Нерідко ХГ стають причиною цирозу та раку печінки. Лікування потребує значних матеріальних витрат і не завжди дає бажаний результат [7, 8].

У клінічній практиці інколи ОА поєднується із захворюваннями печінки (ХГ В і С), що у багатьох випадках погіршує перебіг основної патології. При перегляді літератури ми не знайшли робіт, в яких би висвітлювались клінічні особливості перебігу

ОА у поєднанні з ХВГ. Саме тому ця проблема й стала метою наших досліджень.

Пацієнти і методи

Обстежено 26 хворих на ОА у поєднанні з ХГ В і С (чоловіків 3, жінок 23), середній вік ($56,39 \pm 1,65$) року, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Тернопільської міської клінічної лікарні № 2. В обстеження не включали осіб із хірургічною постменопаузою, супутніми ендокринологічними захворюваннями, підозрою на реактивний артрит, III рентгенологічною стадією ОА за Н.С. Косинською та з індексом маси тіла більше 25 кг/м^2 . Діагноз ОА виставляли на основі уніфікованих діагностичних критеріїв, розроблених Американською колегією ревматологів і схвалених Асоціацією ревматологів України. Яскравість суглобового синдрому оцінювали за такими показниками: больовий індекс (БІ), візуально-аналогова шкала (ВАШ) болю Хаскиссона, суглобовий індекс (СІ), альгофункціональний індекс Лекена (АІЛ). БІ визначали зі слів хворого і оцінювали в балах (в спокої і при активних рухах): 0 – болю немає, 1 – незначний біль, 2 – помірний біль, 3 – різкий біль. Також больовий синдром виражали за ВАШ Хаскиссона у см. ВАШ – це пряма лінія (частіше горизонтальна) довжиною 10 см (0 – болю немає, 10 см – найсильніший біль, який тільки можна уявити). Біль при пальпації визначали натисненням на суглоб великим і вказівним пальцями та виражали величиною суглобового індексу: 0 – суглоб не чутливий при натисненні, 1 бал – слабка болючість, 2 бали – помірна, 3 бали – різка болючість. АІЛ визначали методом опитування хворого про характер болю в спокої і при ходьбі (5 питань), максимальну відстань, яку може пройти (1 питання), повсякденну активність (4 питання). Відповіді оцінювали в балах і підсумовували [9].

ХГ В і С діагностовано на основі клінічних, епідеміологічних і лабораторних (біохімічний аналіз крові, визначення маркерів гепатитів В і С методом імуноферментного аналізу та полімеразною ланцюговою реакцією) даних. У 15 осіб виявлено ХГВ, у 8 – ХГС і в 3 – ХГ В+С. Групу порівняння (контрольну) склали 48 хворих

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

на ОА (17 чоловіків, 31 жінка), середній вік ($55,46 \pm 1,50$) року, без супутніх ХГ В і С.

Результати досліджень та їх обговорення

Усі хворі були розділені на 2 групи. Пацієнти з ОА у поєднанні з ХГ вірусної етіології віднесені до I групи, а хворі на ОА без супутніх ХГ – до II.

Зіставлення показало, що тяжча клінічна картина ОА була у пацієнтів I групи. Так, ранкова скутість суглобів турбувала 3 осіб (11,5 %) I групи і 2 (4,2 %) II. У 18 пацієнтів (69,2 %) I групи виника-

ло утруднення при ходьбі, а у II групі – у 25 (52,1 %). Серед хворих із супутнім ХГ кульгало 3,9 % (1 особа), а серед пацієнтів без супутніх гепатитів – 2,1 % (1 обстежений). На парестезії в пальцях рук і ніг скаржились 4 хворих (15,4 %) I групи і 3 (6,3 %) – II групи, відчуття швидкої втоми в ногах – відповідно у 6 (23,1 %) і 9 (18,8 %) осіб.

Болючість у спокої, при активних і пасивних рухах, була сильніша у I групі ($p < 0,05$). АІЛ був вищим у I групі ($p < 0,01$, табл. 1).

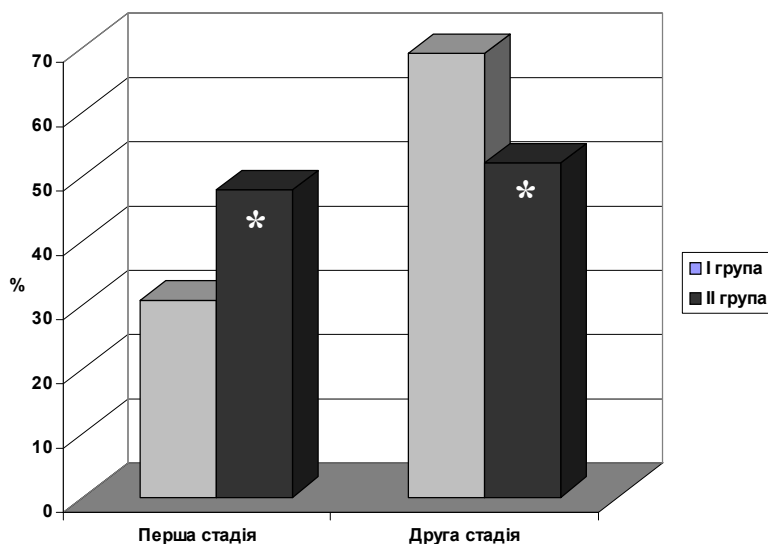
Таблиця 1

Частота клініко-функціональних індексів у хворих на ОА і ХГ В і С ($M \pm m$)

Показник	I група (n=26)	II група (n=48)	p
Інтенсивність болю за ВАШ, см	$6,54 \pm 0,30$	$5,54 \pm 0,16$	$< 0,05$
БІ в спокої, бали	$1,96 \pm 0,09$	$1,69 \pm 0,07$	$< 0,05$
БІ при активних рухах, бали	$2,31 \pm 0,09$	$1,98 \pm 0,08$	$< 0,05$
СІ, бали	$2,00 \pm 0,11$	$1,39 \pm 0,11$	$< 0,001$
АІЛ, бали	$2,31 \pm 0,09$	$1,98 \pm 0,08$	$< 0,01$

При рентгенологічному дослідженні суглобів у пацієнтів із супутніми ХГ встановлено, що у 8 осіб (30,8 %) має місце перша рентгенологічна стадія ураження і в 18 (69,2 %) – друга. В II групі цей розподіл дещо інший: першу рентгенологічну ста-

дію процесу виявлено в 23 осіб (47,9 %), другу – в 25 (52,1 %). Тобто, згідно з рентгенологічними даними, серед хворих із супутнім ХГ переважали більші зміни субхондральних елементів кісток (мал. 1).



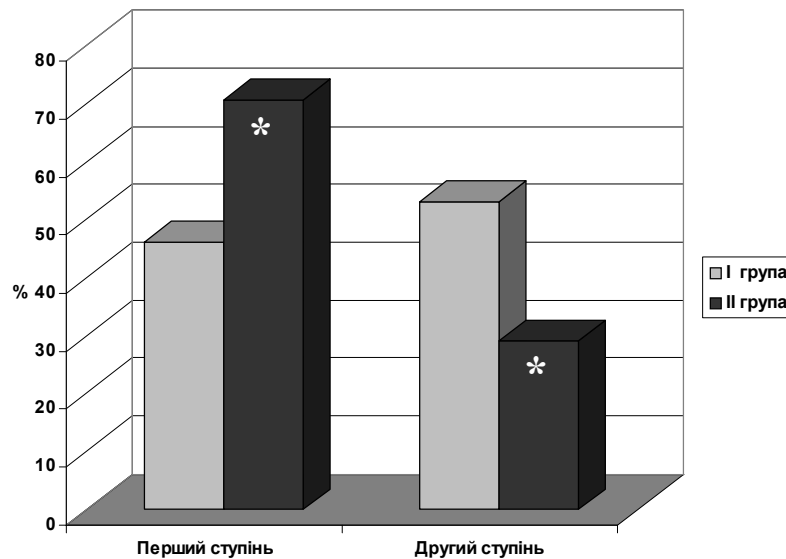
Мал. 1. Частота рентгенологічних стадій ураження суглобів у пацієнтів I і II груп.

Примітка (тут і на мал. 2). * – достовірна різниця порівняно з хворими I групи ($p < 0,05$).

Функціональну недостатність суглобів першого ступеня діагностовано у 12 осіб (46,2 %) I групи і в 34 (70,8 %) – II групи. Недостатність другого ступеня була в 14 хворих (53,9 %) I групи і в 14 (29,2 %) – II групи.

Отже, у значної частини хворих I групи спостерігалось порушення функції суглобів другого ступеня, а в II групі більшість склали особи із порушенням першого ступеня (мал. 2).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Частота різних стадій порушення функції суглобів у пацієнтів I і II груп.

Обтяжливий вплив ХГ В і С, очевидно, пов'язаний з патологічними змінами, що відбуваються в печінці під впливом вірусів цих гепатитів, що негативно впливає на стан хряща і кісткової тканини. Така дія, вірогідно, обумовлена вивільненням біологічно активних речовин, активацією перекисного окислення ліпідів і пригніченням функції антиоксидантної системи, зниженням дезінтоксикаційної функції печінки та розвитком ендогенної інтоксикації [10].

Висновки

1. ОА у поєднанні з ХГ В і С характеризується тяжчим клінічним перебігом. За таких обставин спостерігається значніший суглобовий синдром, хворі частіше скаржаться на ранкову скутість, парестезії рук і ніг, кульгавість, утруднення при ходьбі, відчуття швидкої втоми в ногах.

2. У хворих на ОА із супутніми ХГ В і С частіше діагностується друга рентгенологічна стадія ураження суглобів і другий ступінь їх функціональної недостатності. Вищі клініко-функціональні індекси вказують на тяжчий суглобовий синдром порівняно з хворими на ОА без супутнього хронічного вірусного гепатиту.

Література

1. Гужевский И.И. Современные представления о патогенезе, диагностике и медикаментозном лечении первичного

остеоартроза суставов нижних конечностей // Журнал практического врача. – 2005. – № 6. – С. 5-13.

2. Остеоартроз крупных суставов у людей старших возрастных групп / Поворознюк В., Шеремет О., Григорьева Н., Заяц В. // Доктор. – 2002. – № 5. – С. 40-49.

3. Шостак Н. Остеоартроз: клиника, диагностика, лечение // Врач. – 2003. – № 4. – С. 17.

4. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT) / Zhang W., Dogerly M., Arden N., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – V. 69. – P. 669-681.

5. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку. У 2-х т. Т. 1. – К., 2004. – 478 с.

6. Коваленко В.Н., Лысенко И.В., Панченко Л.М. Культура стволовых стромальных клеток костного мозга человека как модель для изучения прямого влияния фармакологических препаратов при остеоартрозе // Укр. ревматол. журн. – 2006. – Т. 3, № 25. – С. 45-48.

7. Проблема хронічного гепатиту С в Україні / Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева В.Р., Шагінян В.Р. // Досягнення і проблеми клінічної інфектології: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (21-22 травня 2008 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 30-31.

8. Перспективи підвищення контролю за гепатитом В в Україні / Шагінян В.Р., Гураль А.Л., Сергеева В.Р. та ін. // Там само. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 104-105.

9. Практичні навички в ревматології. Навчальний посібник / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. – К.: МОРІОН, 2008. – 256 с.

10. Соринсон С.Н. Хронические гепатиты. – СПб.: Теза, 1998. – 325 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CLINICAL FEATURES OF OSTEOARTHRITIS IN COMBINATION WITH CHRONIC HEPATITIS B AND C

I.I. Hanberher

SUMMARY. There were inspected 26 patients with osteoarthritis (OA) in combination with chronic hepatitis B and C and 48 patients of control group (with OA without concomitant chronic hepatitis B and C). OA in combination with chronic hepatitis B

and C was characterized by more severe clinical course. Such patients more often complained at walking, feeling of fast fatigue in feet, lameness, morning constraint in joints, paresthesias in the fingers of hands and feet. The arthral syndrome was more expressed than in patients without concomitant chronic hepatitis B and C.

Key words: osteoarthritis, chronic hepatitis B and C, pain and arthral indexes.

© Комілов Н.О., 2009
УДК 616.98:578.833.

Н.О. Комілов

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА КРИМСЬКО-КОНГО ГЕМОРАГІЧНУ ГАРЯЧКУ

Центр профілактики карантинних і особливо небезпечних інфекцій МОЗ РУз, м. Ташкент (Узбекистан)

У результаті проведеного клініко-економічного аналізу випадків Кримської-Конго геморагічної гарячки (ККГГ) в умовах Узбекистану виявлено, що вона має виражену соціально-економічну значущість. Проведені розрахунки обсягу соціально-економічних збитків ККГГ дозволили констатувати, що більші витрати коштів прямо пов'язані з тяжкістю захворювання. Застосування нових сучасних методів діагностики і лікування цього захворювання сприятиме не тільки клінічно обумовленому сприятливому результату, але й меншій витраті коштів, спрямованих для лікування хворих.

Ключові слова: Кримська-Конго геморагічна гарячка, економічний збиток, клініко-економічний аналіз.

Кримська-Конго геморагічна гарячка – особливо небезпечне, природно-осередкове захворювання, яке серед арбовірусних інфекцій в багатьох країнах світу, зокрема в країнах Центральноазійського регіону, за тяжкістю і високою летальністю має найбільше значення [1, 2]. Циркуляція вірусу ККГГ виявлена в природі ряду регіонів Узбекистану [3].

За останні два десятиліття спостерігається активація природних осередків ККГГ у багатьох ендемічних регіонах світу – в Південно-Афри-

канській Республіці (1996 р.), Султанаті Оман (1999), Афганістані і Пакистані (2000), Косово (2001), Мавританії (2003), Південному федеральному окрузі Російської Федерації (1999-2004) [4-8]. Через це в багатьох країнах світу склалася складна епідеміологічна ситуація щодо ККГГ [1, 4].

Як і багато інших захворювань, ККГГ має не тільки виражену соціально-медичну значущість, але й несе в собі соціально-економічні збитки, спричинені стійкою втратою працездатності хворого, обсягом коштів, що витрачаються на діагностику, лікування, а також на витрати профілактичних і протиепідемічних заходів. Наприклад, за розрахунками російських дослідників, обсяг витрат на один випадок ККГГ складає до 100 тис. рублів [4].

У зв'язку з цим метою дослідження було визначення рівня соціально-економічних збитків, проведення клініко-економічного аналізу ККГГ залежно від клінічної тяжкості перебігу хвороби в умовах Республіки Узбекистан.

Матеріали і методи

Матеріалом дослідження були виявлені випадки ККГГ за період 1998-2007 рр. в Узбекистані. Вартість

медикаментів була визначена зі списку «Зведеного бюлетеня лікарських засобів», затвердженого Фармакологічним комітетом Республіки Узбекистан. Розрахунки витрат протикліщових засобів проведені згідно з даними, представленими Головним Управлінням Державної ветеринарії Міністерства сільського і водного господарства Республіки Узбекистан.

Для визначення рівня соціально-економічного збитку був прийнятий метод клініко-економічного аналізу – «витрати – ефективність», запропонований В.З. Кучеренко і співавт. (2002).

Результати досліджень та їх обговорення

Клініко-економічний аналіз – це порівняльний аналіз використовуваних у медичній практиці різних методів діагностики, профілактики, лікування, реабілітації, виконуваних з метою оцінки співвідношення результатів і пов'язаних з ними витрат і вибору з них найбільш клінічно результативного й економічно доцільного [9].

Методика «витрати – ефективність» – це тип клініко-економічного аналізу, при якому проводять порівняльну оцінку результатів і витрат при декількох варіантах, але вимірюваних в одних і тих же одиницях. Розрахунки були проведені на один випадок кожної форми тяжкості ККГГ.

Розрахунки проводили за формулою:

$V_{\text{витрат}} = V_{\text{діаг.}} + V_{\text{лік.}} + V_{\text{дез.}}$,

де:

$V_{\text{діаг.}}$ – вартість лабораторно-діагностичних процедур;

$V_{\text{лік.}}$ – вартість лікування;

$V_{\text{дез.}}$ – вартість профілактичних і протиепідемічних заходів.

Вартість проведення профілактичних і проти-епідемічних заходів розраховується за формулою:

$V_{\text{дез.}} = (V_{\text{осередок}} + V_{\text{лпу}})$,

де:

$V_{\text{осередок}}$ – вартість проведення заходів в осередку;

$V_{\text{лпу}}$ – вартість проведення заходів у лікувально-профілактичній установі.

До лабораторно-діагностичних процедур ($V_{\text{діаг.}}$) були включені біохімічні дослідження і загальний аналіз крові, гемостазіограма (коагулограма), визначення білкового обміну, загальні аналізи калу і сечі, серологічні, молекулярно-генетичні і вірусологічні дослідження крові. Кратність проведення лабораторних аналізів залежала від клінічної форми і тяжкості захворювання. Зокрема, при тяжкому ступеню ККГГ такі біохімічні аналізи крові як визначення АлАТ, АсАТ, креатиніну,

сечовини – кратність складала до 6 разів, білірубіну загального – до 4 разів, цукру крові – до 3 разів, визначення згортання крові – до 24 разів, коагулограма – до 12 разів, білкового обміну – до 5 разів.

Витрати коливалися від 794,74 ум.од. при тяжкому ступеню, 351,47 ум. од. при середньому і до 112,73 ум. од. при легкому.

Як показали дослідження і проведені розрахунки вартості лабораторно-діагностичних процедур в розрізі тяжкості ККГГ (табл. 1), найбільш витратним виявляються процедури діагностики при тяжкій формі ККГГ, оскільки вони неодноразово повторюються при динамічному спостереженні за хворими.

Поза сумнівом, лікування ($V_{\text{лік.}}$), при якому використовується досить широкий набір медикаментів, також має широку варіабельність в асортименті і тривалості, залежно від тяжкості захворювання. Наприклад, при тяжкому ступеню недуги відмічається кровотеча із ясен, носові кровотечі і профузні кровотечі з різних органів, що компенсується внутрішньовенними вливаннями цільної крові і препаратів крові хворому з лікувальною метою від 4 до 15 разів у цілому. При цій формі захворювання виникає значний синдром інтоксикації, для боротьби з яким проводиться інтенсивна дезінтоксикаційна терапія до 35 разів. Асортимент (в межах 16 найменувань) і тривалість (від 10 до 25 днів) використовуваних симптоматичних препаратів залежить від порушення діяльності різних органів і систем організму. Загальна вартість лікування одного хворого на ККГГ залежно від ступеня тяжкості становила 620,16 ум.од. при тяжкій формі, 126,27 ум. од. при середньотяжкій, 29,49 ум. од. при легкій формі захворювання (табл. 1).

Згідно з нормативно-методичними документами МОЗ Республіки Узбекистан, при виникненні осередку ККГГ необхідне проведення низки профілактичних і протиепідемічних заходів. Однією з особливостей захворюваності ККГГ є те, що при реєстрації цієї хвороби протиепідемічні заходи необхідно проводити не тільки в осередку, але і в лікувально-профілактичних установах, куди хворий госпіталізований.

В осередку захворювання ККГГ проводиться поточна і заключна дезінфекція, заходи дезінсекції, а також дезакаризаційна обробка худоби.

У лікувально-профілактичних установах, де хворий отримує лікування, проводяться спеціальні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

профілактичні і протиепідемічні заходи щодо недопущення внутрішньолікарняного розповсюдження інфекції, і витрати будуть пов'язані з проведенням дезінфекційних заходів і забезпечен-

ням медичного персоналу засобами індивідуального захисту і спецпрофілактики.

Вартість профілактичних заходів (Vдез.) одного випадку ККГГ складала 300,8 ум. од. (табл. 1).

Таблиця 1

Обсяги коштів, витрачених при виявленні одного випадку ККГГ залежно від ступеня тяжкості захворювання (ум. од.)

Заходи	Ступінь тяжкості		
	Тяжкий	Середній	Легкий
Вартість лабораторно-діагностичних процедур (Vдіаг.)	794,74	351,47	112,73
Вартість лікування (Vлік.)	620,16	126,27	29,49
Вартість профілактичних і протиепідемічних заходів (Vдез.)	300,80	300,80	300,80
Разом	1715,70	778,54	443,02

Проведені розрахунки, що базуються на нормативно-методичних документах, показали широку варіабельність витрат коштів залежно від тяжкості захворювання. У результаті проведеного клініко-економічного аналізу виявлено, що середній обсяг коштів, витрачених при виявленні, лікуванні і проведенні профілактичних і протиепідемічних заходів одного випадку ККГГ тяжкого ступеня, перевищує більш ніж в 4 рази аналогічні витрати на один випадок ККГГ легкого ступеня. Як видно з таблиці 1, кінцевий середній обсяг коштів становить 1715,70 і 443,02 ум. од. відповідно.

Висновки

1. Кримська-Конго геморагічна гарячка, що є, з погляду епідеміології, особливо небезпечним, природно-осередковим захворюванням, має також виражену соціально-економічну значущість.

2. Проведені розрахунки обсягу соціально-економічних збитків ККГГ дозволили констатувати, що кошти, що витрачаються, безпосередньо пов'язані з тяжкістю захворювання – чим тяжче перебігає недуга, тим більше коштів потрібно для проведення комплексу лікувально-діагностичних і протиепідемічних, профілактичних заходів.

3. Необхідно мати на увазі, що ККГГ, крім економічної значущості, має велике соціальне значення, яке не порівнюється ні з якими економічними вигодами. Це зумовлює потребу проведення подальших досліджень в плані розробки і впровадження нових методів специфічної профілактики, діагностики й лікування ККГГ, які повинні забезпечити зменшення соціально-економічного збитку, спричиненого ККГГ.

Література

1. Бутенко А.М., Лещинская Е.В., Львов Д.К. Крымская геморрагическая лихорадка // Вестн. Росс. Акад. Естественных Наук. – 2002. – № 2. – С. 38-41.
2. Лазарев В.Н. Клиника Крым-Конго геморрагической лихорадки // Росс. мед. журн. – 1997. – № 3. – С. 33-38.
3. Arboviral Disease in Uzbekistan / Komilov N.O., Alakbarova S.Y., Shermukhamedova D.A. et al. // ASM Biodefense Research Meeting. – Baltimore, Maryland, 2005. – P. 62-63.
4. Онищенко Г.Г., Ефременко В.И., Бейер А.П. Крымская геморрагическая лихорадка. – Москва, 2005. – 234 с.
5. Acute hemorrhagic fever syndrome, Afghanistan // Wkly Epid. Rec. – 2000. – V. 75, N 25. – P. 201.
6. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Kosovo // – Ibid. – 2001. – V. 76, N 27. – P. 205.
7. Crimean-Congo hemorrhagic fever, South Africa // – Ibid. – 1996. – V. 76, N 50. – P. 381-382.
8. Crimean-Congo hemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate Oman. / Williams R.J., Al-Busaidy S., Mehta F.R. et al. // Trop. Med. Int. Health. – 2000. – V. 5, N 2. – P. 99-106.
9. Экономика здравоохранения / Кучеренко В.З., Алексеева В.М., Шамшурина Н.Г. и др. – Москва, 2002. – 135 с.

CLINICAL AND ECONOMICAL ANALYSIS OF THE CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER MORBIDITY

N.O. Komilov

SUMMARY. As a result of the carried out clinical and economical analysis of cases of the Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) under conditions of Uzbekistan is detected that it has the expressed social and economic significance. The carried out volume calculations of the social-economic damage of CCHF allowed to state that the expense of more volume means are directly connected with severity

of diseases. The usage of the modern methods of diagnostics and treatment of the given disease will promote not only clinically caused favorable outcome,

but also the less charge of volume means directed for patients treatment.

Key words: *Crimean-Congo hemorrhagic fever, economical loss, clinical and economical analysis.*

© Зінчук О.М., Чоп'як В.В., 2009
УДК 616.995.42-02-036.22-07-08

О.М. Зінчук, В.В. Чоп'як

ОСОБЛИВОСТІ АНТИТІЛОЗАЛЕЖНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ЕРИТЕМНІ ФОРМИ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Проаналізовано особливості антитілозалежної імунної відповіді у хворих на еритемні форми Лайм-бореліозу. Встановлено, що у хворих, які не лікувалися антибіотиками, спостерігається рання поява протибореліозних антитіл. При дисемінованих формах хвороби встановлено більш ранній синтез протибореліозних антитіл класів IgM та IgG порівняно з хворими, в яких хвороба перебігала без явищ дисемінації ($p < 0,05$). У пацієнтів без ознак дисемінації виявлено вірогідний зворотний зв'язок між тривалістю інкубаційного періоду і рівнем протибореліозних антитіл класу IgM ($r_{xy} = -0,45$). Частка серонегативних хворих вірогідно вища у хворих з ознаками дисемінації (16,7 %) порівняно з особами без таких (5,4 %, $p < 0,05$).

Ключові слова: *бореліоз, еритема, антитілозалежна імунна відповідь, імунітет, антитіла, дисемінація.*

В останні роки увагу дослідників привертає Лайм-бореліоз (ЛБ) з огляду на широке поширення в країнах помірного кліматичного поясу, схильність до хронізації і несприятливого перебігу. Висока чисельність кліщів у природному середовищі, а також їх природних годувальників з числа дрібних гризунів, у тому числі й синантропних, робить проблему ще більш актуальною.

На перебіг інфекційного процесу при ЛБ великою мірою впливає крім вірулентності збудника та його інфікувальної дози характер вродженого та адаптивного імунного нагляду організму.

У науковій літературі досить повно і вичерпно представлені дані про динаміку протибореліозних імуноглобулінів класів М та G у ході лікування ЛБ [1-3]. Усталеним є твердження, що особливою рисою ЛБ є порівняно пізня поява і повільне зростання рівня антитіл до антигенів збудника. Так, стверджується, що протибореліозні антитіла класу IgM починають з'являтися в крові з 3-4-го тижня хвороби і сягають максимуму на 5-6-му тижні, що відповідає гострому періоду хвороби. У подальшому відбувається зниження їх концентрації до 8-10-го тижня. Протибореліозні антитіла класу IgG з'являються на 6-8-му тижні хвороби і досягають максимуму на 4-6-му місяцях недуги. Загальноприйнятим є твердження, що ЛБ притаманне запізнення антитілозалежної імунної відповіді, що, напевно, відбувається через відносно тривалу локалізацію збудника у «воротах інфекції» при мінімальному антигенному подразненні імунної системи у цей час [1]. Варто зазначити, що динаміка протибореліозних антитіл у названих дослідженнях вивчалася на тлі етіотропного лікування ЛБ.

Метою дослідження було вивчення особливостей специфічної антитілозалежної відповіді у хворих на еритемні форми ЛБ до лікування шляхом виявлення рівня протибореліозних антитіл при ушпиталенні в різні терміни після появи еритеми (початку хвороби).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 202 хворих на еритемну форму ЛБ віком від 15 до 86 років (середній вік $45,50 \pm 0,85$). Серед захворілих було 78 чоловіків і 124 жінки. У 1-й тиждень після появи мігруючої еритеми (МЕ) звернулися за медичною допомогою 57 хворих, у 2-й – 35, 3-й – 26, 4-й – 20, 5–8-й – 33 і на 9–14-й тиждень хвороби – 31 хворий. У 148 пацієнтів хвороба перебігала без ознак дисемінації (1-а група) і у 54 – з органами ураженнями раннього періоду хвороби, які свідчили про стадію дисемінації ЛБ (2-а група).

При первинному огляді оцінювали характер провідного синдрому, тяжкість перебігу, а також стадію ЛБ. Стадія ранньої локалізованої інфекції характеризувалася наявністю МЕ за відсутності ознак дисемінації. Оцінювали розміри, локалізацію і характер МЕ, наявність регіонарного лімфаденіту. Стадія дисемінації підтверджувалася ураженням інших органів та систем, що свідчило про генералізацію інфекційного процесу – виявлялися вторинна еритема, гепатит, полірадикуло-нейропатія та інші ураження нервової системи, артрит раннього періоду, увеїт. Діагноз ЛБ був підтверджений анамнестичними, клінічними даними, а також виявленням IgM і/або IgG в ІФА. Використовувалися тест-система «Lyme-Best» ЗАО «Vector-Best» (Новосибірськ, Росія).

Результати досліджень та їх обговорення

Із 202 пацієнтів, які були під спостереженням, підтвердили факт присмокування кліща 153 (75,7 %). Найчастіше зараження відбувалось при відвідуванні лісу – 133 хворих (65,8 %), на дачах, присадибних ділянках і городах – 42 (20,8 %), у міських парках – 21 пацієнт (10,4 %). 6 осіб (3 %) не пам'ятали обставин присмокування кліща. 49 (24,3 %) пацієнтів заперечували присмокування кліщів, однак хворобу пов'язували з відвідуванням лісу, міських парків або дач.

Захворюваність мала сезонний характер. Інфікування відбувалися в період з квітня по листопад, переважно з червня по серпень (59,9 % всіх заражень), що відповідає біології переносника хвороби. Тривалість інкубаційного періоду (від присмокування кліща до появи еритеми) склала в середньому ($17,02 \pm 1,31$) дня (найменша тривалість – 1 день, найбільша – 119 днів). З урахуванням інкубаційного періоду хвороби МЕ виникала з квітня по листопад. Найчастіше хворі виявляли у себе МЕ у червні-жовтні.

Середні розміри еритеми при ушпиталенні були $18,80 \pm 1,46$ см (найменший розмір – 4 см, найбільший – 65 см). Переважно еритема локалізувалася на ногах – у 112 хворих, що становило 55,5 %. МЕ була кільцеподібною у 105 пацієнтів (52 %), а у 97 (48 %) – суцільною гомогенною, червоного кольору, часто з ціанотичним відтінком, без просвітлення в центрі.

Ознаки дисемінації з'явилися у 54 хворих, як правило, на 2-3-му тижні від появи еритеми. Серед них ураження нервової системи виявлені у 34 осіб, ураження великих суглобів – у 19, гепатит – у 14, вторинна еритема – у 12, міокардит – у 3 і увеїт – у 2 хворих. У 12 пацієнтів з 54 (22,2 %) патологічний процес продовжувався понад 6 міс. і перейшов у хронічну фазу. Ознаки дисемінації ЛБ були поєднані у 19 хворих із 54 (35,2 %); найчастіше спостерігалось поєднання уражень нервової системи з артритом – 12 осіб.

Виявлено, що серед 46 хворих на ЛБ з 1-ї групи, які звернулися за медичною допомогою в перший тиждень після появи еритеми, при ушпиталенні діагностичний титр протибореліозних антитіл класу IgM виявлений у 21 пацієнта, що становить 45,7 % (табл. 1). Середньоарифметичний коефіцієнт серопозитивності (КС) у цих хворих був $2,57 \pm 0,34$.

Таблиця 1

Рівень антитіл класу IgM до *B. burgdorferi* при ушпиталенні хворих на еритемні форми Лайм-бореліозу без ознак дисемінації

Тиждень хвороби	Обстежено хворих при ушпиталенні	Кількість хворих з діагностичним рівнем антитіл		КС ($M \pm m$)
		абс.	%	
1-й	46	21	45,7	$2,57 \pm 0,34$
2-й	26	14	53,8	$4,83 \pm 0,83$
3-й	19	12	63,2	$3,50 \pm 0,68$
4-й	14	9	64,3	$3,38 \pm 0,76$
5-8-й	23	11	47,8	$3,24 \pm 0,72$
9-14-й	20	10	50,0	$2,74 \pm 0,45$
Всього	148	77	52,0	

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найвищий рівень антитіл спостерігався у хворих 1-ї групи, які були госпіталізовані на 2-му тижні від початку хвороби – $4,83 \pm 0,83$, причому діагностичний титр протибореліозних антитіл виявлений у 14 осіб з 26 (53,8 %). У подальші тижні спостерігається поступове зниження КС – у пацієнтів, які були ушпиталені на 9-14-му тижні хвороби, він становив у середньому $2,74 \pm 0,45$.

Наведені вище дані про рівень протибореліозних антитіл при ушпиталенні в різні терміни після появи еритеми, які отримані до лікування антибіотиками, суттєво відрізняються від даних літератури, які отримані в динаміці хвороби на тлі лікування антибіотиками. Якщо, за даними літератури, найвищий рівень протибореліозних антитіл класу IgM спостерігається на 4-5-му тижні хвороби, то, відповідно до отриманих нами даних, вже на другому тижні недуги виявлено найвищий рівень антитіл класу IgM до *B. burgdorferi*, а діагностичний рівень протибореліозних антитіл майже у половини пацієнтів (45,7 %) визначається вже наприкінці першого тижня хвороби.

Схожі темпи зростання антитіл класу IgM при таманні більшості бактерійних інфекційних хвороб. На нашу думку, однією з причин гальмування антитілогенезу є застосування антибіотиків, призначення яких є виправданим і абсолютно необхідним при ЛБ. Тим більше, що у хворих на ЛБ застосовуються максимальні дози антибіотиків відносно тривалим курсом (юнідокс по 0,2 г щодоби 14-21 день). Схожа картина виявлена в попередні роки при дослідженні черевного тифу: у 16,4 % хворих, які отримували левоміцетин, спостерігалася пізня поява антитіл у реакції Відала та РНГА – тільки після 24-го дня, а у 10,9 % – після 30-го дня хвороби [4]. Після відміни антибіотика відбувалося стрімке зростання титру протичеревнотифозних антитіл. Впливу антибіотиків на анти-

тілогенез присвячені спеціальні дослідження. Так виявлено, що деякі антибіотики мають здатність гальмувати синтез глобулінової фракції протеїнів [5]. Стверджується, що останнє може бути однією з причин сповільнення зростання антитіл в ході інфекційного процесу при лікуванні цими антибіотиками.

Нами виявлено вірогідний зворотний зв'язок між рівнем протибореліозних антитіл класу IgM хворих 1-ї групи, які були ушпиталені на 1-му тижні від появи еритеми, і тривалістю інкубаційного періоду ($r_{xy} = -0,45$, $p < 0,05$). Тобто, чим коротшим був інкубаційний період, тим вищим був рівень антитіл. Середній рівень антитіл у хворих 1-ї групи становив $2,57 \pm 0,34$ (табл. 1), а середня тривалість інкубаційного періоду – 15,5 доби (найкоротша – 1 доба, найдовша – 30 діб). Можливо, що при короткому інкубаційному періоді має місце висока інфікувальна доза збудника (ймовірно тривале присмоктування кліща) і/або висока його вірулентність, що є причиною активнішого розвитку інфекційного процесу, потужнішої стимуляції антитілозалежної відповіді, наслідком чого є ранній синтез протибореліозних антитіл класу IgM. Очевидно, що такий перебіг інфекційного процесу приводить до швидшого знищення інфекту і сприяє одужанню, підтвердженням чого є відсутність наведеного зв'язку у хворих з ознаками дисемінації (2-а група). Ймовірно, що крім вірулентності збудника і його інфікувальної дози на тривалість інкубаційного періоду і швидкість продукції протибореліозних антитіл впливають генетично зумовлені особливості антитілозалежної імунної відповіді.

У хворих 2-ї групи на першому тижні хвороби діагностичний титр протибореліозних антитіл класу IgM виявлено в 54,5 % осіб (табл. 2). Середній рівень КС у них становив $3,11 \pm 0,64$.

Таблиця 2

Рівень антитіл класу IgM до *B. burgdorferi* при ушпиталенні хворих на еритемні форми Лайм-бореліозу з ознаками дисемінації

Тиждень хвороби	Обстежено хворих при ушпиталенні	Кількість хворих з діагностичним рівнем антитіл		КС (M±m)
		абс.	%	
1-й	11	6	54,5	$3,11 \pm 0,64$
2-й	9	7	77,8	$5,62 \pm 0,72$
3-й	7	6	85,7	$5,36 \pm 0,56^*$
4-й	6	5	83,3	$5,42 \pm 0,52^*$
5-8-й	10	8	80,0	$5,14 \pm 0,49^*$
9-14-й	11	8	72,7	$3,48 \pm 0,84$
Всього	54	40	74,1	

Примітки (тут і на мал.1): * – $p < 0,05$ щодо рівня протибореліозних антитіл у відповідні тижні хворих 1-ї групи (табл. 1).

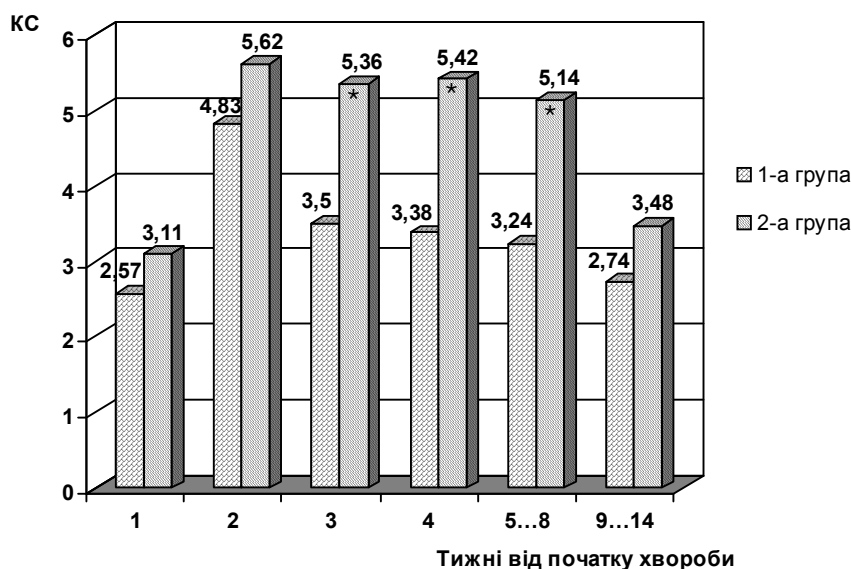
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як і у хворих на ЛБ без ознак дисемінації, у представників 2-ї групи найвищий рівень протибореліозних антитіл виявлено на 2-му тижні хвороби – $5,62 \pm 0,72$, що помітно більше, ніж у хворих 1-ї групи на 2-му тижні, хоча нам не вдалося статистично довести вірогідність виявлених відмінностей.

У подальшому на 3-й, 4-й, 5-й тижні хвороби у пацієнтів 2-ї групи утримувався стабільно високий рівень антитіл класу IgM до *B. burgdorferi* (3-й тиждень – $5,36 \pm 0,56$; 4-й – $5,42 \pm 0,52$; 5-й – $5,14 \pm 0,49$), який був вірогідно вищим, ніж у хворих 1-ї групи у відповідні періоди ($p < 0,05$). Найвищий відсоток

осіб з рівнем антитіл у діагностичному титрі виявлений серед пацієнтів, які були ушпиталені на 3-му тижні хвороби – 85,7 %.

Можливо, що вірогідно вищий рівень протибореліозних антитіл у хворих на еритемні форми ЛБ з ознаками дисемінації порівняно з хворими на локалізовані форми хвороби (мал. 1) пояснюється більшим антигенним навантаженням внаслідок перебування збудника за межами первинного вогнища у шкірі. Потужніша антигенна стимуляція при дисемінованих формах хвороби зумовлює активнішу антитілозалежну відповідь, що сприяє в подальшому елімінації збудника з організму.



Мал. 1. Порівняння рівня антитіл класу IgM до *B. burgdorferi* при ушпиталенні хворих на еритемні форми Лайм-бореліозу без ознак дисемінації (1-а група) і з ознаками дисемінації (2-а група).

Дослідження рівня протибореліозних антитіл класу IgG у хворих на еритемні форми ЛБ до лікування також свідчить про більш ранній антитілогенез, порівняно з результатами досліджень рівня антитіл в динаміці хвороби. Так, відповідно до даних літератури [1-3], протибореліозні антитіла класу IgG з'являються в крові з 6-8-го тижня недуги і сягають максимуму на 4-6-й місяць. Відповідно до отриманих нами даних, з 17 осіб без ознак дисемінації, які поступили на 3-му тижні хвороби, у 3 (17,6 %) виявлено антитіла класу IgG ($KC = 1,14 \pm 0,42$). У подальші тижні рівень протибореліозних антитіл поступово збільшувався: на 4-му тижні – $1,36 \pm 0,58$ (частка хворих з діагностичним титром 35,7 %), на 5-8-му тижні – $2,89 \pm 0,64$ (57,1 %), на 9-14-му тижні – $4,28 \pm 0,86$ (68,4 %).

Ще активніший синтез протибореліозних антитіл класу IgG виявлено в хворих на еритемні форми ЛБ з ознаками дисемінації, причому в осіб, які були ушпиталені на 2-4-му тижні хвороби, рівень IgG до *B. burgdorferi* був вірогідно вищим, ніж у хворих без ознак дисемінації у ці ж терміни ($p < 0,05$). Відчутне зростання рівня протибореліозних антитіл класу IgG починається вже з 2-го тижня хвороби ($KC = 3,42 \pm 0,63$, частка пацієнтів з діагностичним титром 37,5 %). У подальші тижні рівень антитіл неухильно зростає і на 9-14-му тижні сягає $4,35 \pm 0,93$ (частка осіб з діагностичним титром 72,2 %).

Нами встановлено, що 17 хворих з 202 (8,4 %) залишалися серонегативними під час всього періоду спостережень, тобто в них не виявлено протибореліозних антитіл класів IgM та IgG не тільки

на день ушпиталення, але й у динаміці протягом лікування. Заслугує на увагу, що серед хворих з ознаками дисемінації серонегативних хворих було вірогідно більше. Так, серед таких осіб серонегативними були 9 з 54 (16,7 %), тоді як серед хворих 1-ї групи – тільки 8 з 148 (5,4 %, $p < 0,05$). Можна думати, що в основі явища серонегативності при ЛБ лежить не стільки недостатня імуногенність збудника або невисока інфікувальна доза, скільки, ймовірно, фенотипно зумовлені особливості антитілозалежної імунної відповіді, можливо порушення презентації макрофагами пептидних антигенів збудника. Все це може сприяти поглибленню патологічного процесу. Нами вивчалася тривалість інкубаційного періоду у серонегативних хворих – вона суттєво не відрізнялася від такої у представників загальної групи.

Висновки

1. У хворих на еритемні форми Лайм-бореліозу, які не лікувалися антибіотиками, спостерігається рання поява протибореліозних антитіл класів IgM та IgG.
2. При дисемінованих формах Лайм-бореліозу спостерігається більш ранній синтез протибореліозних антитіл порівняно з хворими, в яких недуга перебігала без явищ дисемінації.
3. У хворих без ознак дисемінації виявлено вірогідний зворотний зв'язок ($r_{xy} = -0,45$, $p < 0,05$) між тривалістю інкубаційного періоду і рівнем протибореліозних антитіл класу IgM.
4. Частка серонегативних хворих вірогідно вища за наявності ознак дисемінації (16,7 %) порівняно з хворими без ознак дисемінації (5,4 %).

Література

1. Лобзин Ю. В., Усков А. Н., Козлов С. С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). – СПб : Фолиант, 2000. – 156 с.
2. Burrascano J. J. Diagnostic hints and treatment. Guidelines for Lyme and other tick borne illnesses. – Fifteenth Edition. – N.-Y., 2005. – 33 p.
3. Steere A. C. Lyme Disease // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 345. – P. 115-125.
4. Зинчук А. Н., Луцик Б. Д., Гланц С. П. О позднем выявлении диагностических титров специфических антител у больных брюшным тифом // Врачебное дело. – 1992. – № 4. – С. 42-44.
5. Титов М. Б. Влияние левомицетина на белки крови и протромбин // Антибиотики. – 1965. – № 7. – С. 634-636.

PECULIARITIES OF ANTIBODY-DEPENDING IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH ERYTHEMATOUS FORMS OF LYME-BORRELIOSIS

O.M. Zinchuk, V.V. Chopyak

SUMMARY. *The peculiarities of antibody-dependent immune response in patients with erythematous forms of Lyme-borreliosis were analyzed. It was established that disseminated forms of disease were characterized by early synthesis of IgM and IgG antiborrelia antibodies comparatively to patients without signs of dissemination ($p < 0,05$). There was probable reverse correlative connection between the level of incubation period of patients without signs of dissemination and the level of IgM antiborrelia antibodies ($r_{xy} = -0,45$). The quantity of seronegative individuals in the group of patients with signs of dissemination is reliably higher (16,7 %) than in the group without dissemination (5,4 %, $p < 0,05$).*

Key words: borreliosis, erythema, antibody-dependent immune response, immunity, antibodies, dissemination.

Т.М. Одінець, І.З. Карімов, Н.Г. Лось-Яценко, О.А. Одінець ЕФЕКТИВНІСТЬ НУКЛЕЙНАТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Обстежено 51 хворого на сальмонельоз середньої тяжкості. До групи дослідження увійшов 21 пацієнт, у комплексне лікування якого був включений нуклеїнат. Особи групи порівняння (30) одержували тільки традиційну терапію. Визначено, що застосування нуклеїнату в комплексному лікуванні хворих на сальмонельоз середнього ступеня тяжкості сприяє швидшому клінічному видужанню за рахунок скорішої корекції надмірної транслокації ендотоксину з кишечника у кров.

Ключові слова: сальмонельоз, антиендотоксинний імунітет, лікування, нуклеїнат.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) є однією з найбільш актуальних проблем в охороні здоров'я багатьох держав, що обумовлено їх широким розповсюдженням, частим розвитком тяжких форм і високою летальністю, особливо серед дітей раннього віку і у літніх людей [1, 2]. За даними деяких авторів, у розвинених країнах на людину припадає в середньому не менше 3 епізодів діареї за рік, близько 2,5-3,2 млн випадків гастроентеритів закінчується летально [3].

В інфектології велике значення у процесі розвитку патологічних явищ, і перш за все – синдрому інтоксикації, має етіологічний чинник і ендотоксикоз, який стає основним механізмом, що формує клінічні прояви і визначає вислід захворювання. У цілому патогенний агент змінює і порушує механізми саногенезу [4].

Відомо, що зрив компенсації, незбалансованість реакцій на біомолекулярному рівні приводять до структурно-метаболических змін, що сприяють розвитку токсикозу. Важливим чинником серйозних розладів, пов'язаних з порушенням компенсаторно-приспосувальних механізмів, є феномен бактерійної транслокації (БТ). Під БТ розуміють проникнення автофлори травного каналу і продуктів життєдіяльності з просвіту кишечника у лімфоїдну тканину, внутрішні органи і кров. На сьогодні виявлено безліч чинників, які ведуть до

порушення бар'єрної функції кишечника і БТ: тяжкі травми, інфекції різноманітного генезу, гіпоксія, гіпертермія, психоемоційний стрес та ін. [5, 6].

Ключовим чинником ініціації й розвитку широкої гами патофізіологічних реакцій при гострій і хронічній грамнегативній інфекції є імуногенна субстанція ліпополісахарид (ЛПС, ендотоксин), що належить до тимуснезалежних антигенів. У відповідь на ЛПС, що потрапляє у кровоплин, розвивається каскад біохімічних і патофізіологічних реакцій, які є дозозалежними і супроводжуються ендогенною інтоксикацією, судинною дисфункцією, розвитком ДВЗ-синдрому, метаболічним ацидозом. Генералізована відповідь ендотелію на виникнення «медіаторного хаосу» може призвести до розвитку поліорганної недостатності та сепсису [6].

У нейтралізації біологічної активності і кліренсі ЛПС суттєву роль відіграють природні антиендотоксинні антитіла (анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgG) [7, 8]. Зміни їх рівня суттєво впливають на транслокацію ендотоксину в системний кровоплин, що, можливо, обтяжує перебіг ГКІ.

При сальмонельозі в умовах, що характеризуються загрозою розвитку ускладнень, затяжного перебігу хвороби, виникає необхідність оптимізації лікування з метою підвищення захисних сил організму, спрямованих на зменшення БТ. Відомо, що нуклеотиди рибонуклеїнової кислоти (РНК), потрапляючи в організм, впливають на регенерацію слизової оболонки товстої кишки, сприяють виробленню антиендотоксинних антитіл і секреторного IgA в травному каналі. У зв'язку з вищевикладеним була визначена мета роботи – оцінка ефективності нуклеїнату в комплексному лікуванні хворих на сальмонельоз середнього ступеня тяжкості.

Пацієнти і методи

Для досягнення поставленої мети на базі 1- і 2-го інфекційних відділень 7-ої міської лікарні м. Сімферопо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

поля був обстежений 51 хворий на сальмонельоз середньої тяжкості, віком 17-68 років. У комплексну терапію основної групи (I – 21 хворий) був включений нуклеїнат, групу порівняння (II – 30 осіб) склали хворі, яким проводилася традиційна терапія, що включала дезінтоксикацію, регідратацію, ферментативні засоби, пробіотики, ентеросорбенти. Контрольна група була складена з 14 клінічно здорових донорів крові. Хворих включали в дослідження рандомізовано в порядку ушпиталення і встановлення попереднього діагнозу сальмонельоз середньої тяжкості. У групах хворі за статтю і віком розподілялися рівномірно. Клінічний діагноз виставляли на підставі клініко-епідеміологічних і бактеріологічних даних. Ступінь тяжкості оцінювали згідно із загальноприйнятими критеріями [9].

Хворим I групи нуклеїнат призначали перорально по 2 таблетки (0,25 г) 2 рази на добу після їди, курсом 5-6 днів. Основою нуклеїнату є клітинний компонент макрофагів – двониткова інформаційна РНК, що містить фрагмент антигену і активно взаємодіє із мембраною імунокомпетентних клітин. Ефективність лікування оцінювали шляхом порівняння в обох групах регресу симптомів інтоксикації, дегідратації і показників, які відображають міру антиендотоксичного імунітету.

Забір крові здійснювали у гострому періоді захворювання – в першу добу перебування в стаціонарі, в динаміці (3-я доба лікування) і в період ранньої реконвалесценції (6-а доба). Імунологічне дослідження полягало у визначенні рівня сироваткових антиендотоксичних антитіл класів М і G (відповідно анти-ЛПС-IgM і анти-ЛПС-IgG) методом твердофазного імуоферментного аналізу [7]. Як антиген при визначенні антиендотоксичних антитіл використовували ЛПС *Escherichia coli* K235. Рівень антиендотоксичних антитіл виражали в умовних одиницях оптичної щільності кінцевого про-

дукту ферментативної реакції для розведення тестованої сироватки крові 1:50. Для математичної обробки даних використовували методи описової статистики, Т-критерій Стюдента для парних порівнянь і деякі методи непараметричної статистики [10].

Результати досліджень та їх обговорення

У групі хворих, які разом з комплексною терапією отримували нуклеїнат, зникали спрага, сухість слизових оболонок, зменшувалися частота (з 10 до 3 разів на добу) і об'єм випорожнень, відновлювався діурез на 2-у добу ($1,3 \pm 0,2$), а в групі порівняння – пізніше ($2,3 \pm 0,2$). У всіх хворих основної групи регресували блювота ($2,3 \pm 0,2$ доби), діарея ($3,1 \pm 0,2$), гарячка ($2,4 \pm 0,1$), а в групі порівняння – до ($2,1 \pm 0,1$); ($4,5 \pm 0,2$); ($3,7 \pm 0,2$) доби відповідно. Усі хворі основної групи до ($2,0 \pm 0,2$) доби відзначали зменшення або зникнення метеоризму, болю у животі, тоді як у групі порівняння ці симптоми зберігалися триваліше – ($3,2 \pm 0,2$) доби.

Слід зазначити також, що у хворих на сальмонельоз середньої тяжкості в перший день госпіталізації рівень анти-ЛПС-IgM (табл. 1) був у 1,5 разу вищий, ніж у групі контролю [11], що свідчить про напруження антиендотоксичного імунітету у зв'язку з порушенням бар'єрної функції кишечника і БТ.

Порівняльний аналіз показників анти-ЛПС-IgM і анти-ЛПС-IgG хворих залежно від особливостей проведеного лікування показав (табл. 1), що в групі хворих, у комплекс лікування яких був включений нуклеїнат, рівень анти-ЛПС-IgM в динаміці був вищий ($0,492 \pm 0,017$), ніж у групі хворих, які отримували тільки традиційну терапію ($0,258 \pm 0,016$), а в період реконвалесценції – нижче (на 22 %), ніж у групі порівняння ($0,303 \pm 0,017$;

Таблиця 1

Рівень анти-ЛПС-IgM і анти-ЛПС-IgG у хворих на сальмонельоз середнього ступеня тяжкості в динаміці ($M \pm m$, од. опт. щільності)

Термін обстеження	Анти-ЛПС-Ig M		Анти-ЛПС-Ig G	
	I група	II група	I група	II група
	n=21	n=30	n=21	n=30
1-а доба	$0,276 \pm 0,018$ (a ₁)	$0,280 \pm 0,014$ (b ₁)	$0,131 \pm 0,017$ (c ₁)	$0,112 \pm 0,014$ (d ₁)
3-я доба	$0,492 \pm 0,017^*$ (a ₂)	$0,258 \pm 0,016^*$ (b ₂)	$0,351 \pm 0,012$ (c ₂)	$0,348 \pm 0,013$ (d ₂)
6-а доба	$0,303 \pm 0,017^{**}$ (a ₃)	$0,386 \pm 0,016^{**}$ (b ₃)	$0,424 \pm 0,012^*$ (c ₃)	$0,362 \pm 0,013^*$ (d ₃)
Контрольна група (n=14)	$0,184 \pm 0,013$		$0,196 \pm 0,012$	

Примітки: * – $p < 0,01$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; (a₂; b₂); (c₃; d₃) – відмінності на рівні $p < 0,01$; (a₃; b₃) – відмінності на рівні $p < 0,05$.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

0,386±0,016 відповідно), ймовірно, за рахунок зниження міри транслокації ендотоксину в кров. Рівень анти-ЛПС-IgG у період розпалу (3-я доба) у хворих (табл. 1), які отримували нуклеїнат, практично не відрізнявся від такого у групі порівняння (0,351±0,012, 0,348±0,013 відповідно), проте був вище на 17 % у період ранньої реконвалесценції (0,424±0,012, 0,362±0,013 відповідно).

Висновки

1. Використання нуклеїнату в комплексній терапії сальмонельозу середнього ступеня тяжкості сприяє зниженню інтенсивності синдромів інтоксикації, дегідратації, що приводить до швидшого клінічного одужання.

2. У хворих на сальмонельоз середньої тяжкості у гострому періоді (при госпіталізації) рівень анти-ЛПС-IgM в 1,5 разу вище, ніж у практично здорових осіб.

3. Для підвищення ефективності лікування нуклеїнат необхідно включати в комплексну терапію хворих з підозрою на сальмонельоз у ранній стадії захворювання, що забезпечує швидшу корекцію і напруження антиендотоксिनного імунітету, знижує надмірну транслокацію ендотоксину з кишечника в кров.

Література

1. Андрейчин М.А. Достижения в терапии бактериальных диарей и шляхи її оптимізації // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 1. – С. 5-11.
2. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. – Санкт-Петербург, 2000. – 268 с.
3. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у взрослых / Сагалова О.И., Подколзин А.Т., Абрамычева Н.Ю. и др. // Терапевт. архив. – 2006. – № 11. – С. 17-23.
4. Андрейчин М.А. Сучасне уявлення про керовані інфекції // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 4. – С. 5-8.

5. Алмагабетов К.Х., Горская Е.М., Бондаренко В.М. Транслокация кишечной микрофлоры и ее механизмы // Журн. микробиол. – 1991. – № 10. – С. 74-79.

6. Silverman M.H., Ostro M.J. Bacterial endotoxin in human disease. – Princeton: Xoma, 1999. – 35 p.

7. Гордиенко А.И. Методические аспекты определения антител, специфичных к внутренней области олигосахаридного кора липополисахаридов энтеробактерий // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, № 1. – С. 131-137.

8. Белоглазов В.А., Нахашова В.Е. Антиэндотоксиновый гуморальный иммунитет у больных панкреатитом // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. мед. ун-та им. Георгиевского. – Симферополь, 2005. – Т. 141, Ч. VI. – С. 14-18.

9. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – К.: Здоров'я, 1998. – 412 с.

10. Иванов Ю.И., Погорелко О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.

11. Гордиенко А.И., Бакова А.А., Химич Н.В. Уровни естественных антител к липополисахаридам энтеробактерий у постоянных доноров Республики Крым // Иммунология та алергологія. – 2003. – № 4. – С. 31-36.

EFFICACY OF NUCLEINAT AT COMPLEX THERAPY OF SALMONELLOSIS

T.M. Odinets, I.Z. Karimov, N.H. Los-Yatsenko, O.A. Odinets

SUMMARY. *There were examined 51 patients with moderate salmonellosis. The first group included 21 patients, who have taken nucleinat in complex therapy of salmonellosis. In the second group were 30 patients with usual treatment. It was determined that the application of nucleinat in complex treatment of moderate salmonellosis promotes faster clinical recovery due to acceleration of correction of excessive translocation of endotoxin from intestine into blood.*

Key words: *salmonellosis, antiendotoxin immunity, treatment, nucleinat.*

О.Н. Нгема

ВПЛИВ ФОСФАТИДИЛХОЛІНОВИХ ЛІПОСОМ НА LPS-ІНДУКОВАНИЙ СИНТЕЗ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ- α МОНОНУКЛЕАРНИМИ ЛЕЙКОЦИТАМИ ПРИ КИШКОВОМУ ТОКСИКОЗІ У ДІТЕЙ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

У дітей, хворих на гострі кишкові захворювання (ГКЗ) середнього і тяжкого ступеня, вивчено рівень фактора некрозу пухлини- α (TNF- α) у середовищі культури клітин мононуклеарних лейкоцитів. Встановлено, що під впливом LPS-стимулу у таких хворих поглиблюється дисбаланс цитокінового гомеостазу – зростає синтез мононуклеарними лейкоцитами прозапального цитокіну TNF- α , а також забезпечується модулювальний вплив на цей процес фосфатидилхолінових ліпосом.

Ключові слова: фосфатидилхолінові ліпосоми, чинник некрозу пухлини-альфа, кишковий токсикоз у дітей.

У сучасному вченні про синдром інфекційного токсикозу важливу патогенетичну роль у розвитку гострої неспецифічної запальної реакції на інфекційний агент відводять системі цитокінів, що контролює процеси реалізації імунної і запальної реактивності [1]. Так, порушення водно-електролітного, енергетичного балансу та кислотно-лужного стану, а також неврологічні розлади, що розвиваються при ГКЗ у дітей, розглядають у тому числі і з позиції синдрому системної запальної відповіді (SIRS), що асоціюється з накопиченням прозапальних цитокінів у крові і реалізацією їх дистантних ефектів (на віддалі від первинного вогнища пошкодження) [1, 2].

Підтвердженням цієї концепції є наукові факти, які свідчать, що при розвитку SIRS рівні окремих прозапальних цитокінів зростають в 5-10 і більше разів і деструктивні ефекти цитокінів та інших медіаторів можуть домінувати, що призводить до порушення проникливості і функції ендотелію капілярів, розвитку поліорганної дисфункції і синдрому ДБЗ [3-5].

Відомо також, що основними продуцентами цитокінів є Т-клітини, активовані моноцити/мак-

рофаги та інші види лейкоцитів, ендотеліоцити пост-капілярних венул, тромбоцити і різні типи стромальних клітин [6-8].

У зв'язку з цим особливі надії на підвищення ефективності лікування токсикозу пов'язують із патофізіологічним обґрунтуванням використання лікарських засобів з антицитокіновою активністю.

Загальною метою дослідження є наукове обґрунтування доцільності використання і оцінка клінічної ефективності вживання фосфатидилхолінових ліпосом (ліпіну) для корекції дисбалансу цитокінового гомеостазу в комплексному лікуванні інфекційного токсикозу різного генезу у дітей. У роботі представлено результати дослідження у подібних хворих особливостей функціональної активності (синтез прозапальних цитокінів) лейкоцитів у вітральних культуральних експериментальних моделях.

Пацієнти і методи

Обстежено 26 хворих на ГКЗ, які перебували на лікуванні в дитячій інфекційній лікарні м. Сімферополя. У всіх обстежених осіб під час ушпиталення зареєстровано розвиток токсикозу: середнього (11 хворих – 1-а група), тяжкого (9 хворих – 2-а група) і тяжкого ступеня з ексикозом (6 хворих – 3-я група).

Концентрацію TNF- α у культуральному середовищі культури клітин мононуклеарних лейкоцитів визначали імуноферментним методом з використанням комерційних наборів «ІФА-TNF-ALPHA» (ТОВ «Цитокін»). При дослідженні культуральних рідин для розведення стандартів використано культуральне середовище. Оцінку результатів здійснювали фотометрично.

Культивування клітин мононуклеарних лейкоцитів проводили в експериментальній моделі короткострокової культури клітин за Лурія Е.А. (1972) [9]. Ставили також експерименти з визначенням рівня TNF- α у культуральному середовищі без і з інкубацією культивованих клітин

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

з бактерійним ліпополісахаридом (LPS) (у дозі 10,0 мкг/мл [1]) і фосфатидилхоліновими ліпосомами (препарат ліпін (у дозі 0,01 мкг/мл) виробництва «Біолек», Харків). LPS отримували зі штамів *E. coli* K 30 і C 600(*lux*)(*R*-мутанти) за методом Westphal O. (1984) [10]. М'який гідроліз нативного ЛПС здійснювали оцтовою кислотою [11].

Результати досліджень та їх обговорення

Результати дослідження рівня TNF- α у культуральному середовищі культури клітин мононуклеарних лейкоцитів у хворих 1-ї, 2-ї і 3-ї груп представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Рівень TNF- α у середовищі культури клітин мононуклеарних лейкоцитів обстежених хворих, пг/мл культурального середовища

Група	Статистичний показник	1-а група	2-а група	3-я група
Експеримент 1 (рівень TNF- α у культуральному середовищі)	M $\pm$ m	11,07 $\pm$ 0,70	22,04 $\pm$ 1,21	39,73 $\pm$ 2,08
	n	11	9	6
	p	–	–	–
	p ₁	–	<0,001	<0,001
	p ₂	–	–	<0,001
Експеримент 2 (передінкубація клітин з LPS перед початком культивування)	M $\pm$ m	19,22 $\pm$ 0,94	35,41 $\pm$ 1,19	56,17 $\pm$ 1,89
	n	11	9	6
	p	<0,001	<0,001	<0,001
	p ₁	–	<0,001	<0,001
	p ₂	–	–	<0,001
Експеримент 3 (передінкубація клітин з LPS + ліпін в культуральне середовище перед початком культивування)	M $\pm$ m	13,50 $\pm$ 0,91	26,11 $\pm$ 1,32	42,31 $\pm$ 2,65
	n	11	9	6
	p	<0,05	<0,05	<0,5
	p ₁	–	<0,001	<0,001
	p ₂	–	–	<0,001

Примітки: p – достовірність відмінностей, вирахована порівняно з експериментом 1 в тій же групі хворих; p₁ – порівняно з 1-ю групою хворих у відповідному експерименті; p₂ – порівняно з 2-ю групою хворих у відповідному експерименті.

TNF- α відносять до прозапальних цитокінів, що відіграють, з одного боку, істотну патогенетичну роль у прогресі запального процесу, з іншого, – що має протибактерійну активність за рахунок забезпечення зв'язку між активованими мононуклеарними фагоцитами і Т-лімфоцитами [8]. Крім цього, TNF- α активно впливає на диференціювання макрофагів і стимулює фагоцитоз [12].

У хворих 1-ї групи під впливом передінкубації клітин з LPS має місце підвищення рівня прозапального цитокіну TNF- α у культуральному середовищі на 73,6 % (p<0,001), у хворих 2-ї і 3-ї груп – відповідно на 60,7 % (p<0,001) і на 41,4 % (p<0,001). Таким чином, можна припустити, що під впливом бактерійної ендотоксинемії у хворих на ГКЗ із середнім і тяжким ступенем наростає лейкоцит(лімфоцит)-опосередкований дисбаланс цитокінового гомеостазу, зростає синтез прозапального цитокіну TNF- α мононуклеарними лейкоцитами.

Науковою аргументацією включення в експериментальну культуральну модель ліпіну є факти, які дозволяють стверджувати, що використання

ліпосомальної форми фосфатидилхоліну (підвищена концентрація якого спостерігається в клітинах таких життєво важливих органів, як легені, серцевий м'яз, головний і спинний мозок, печінка, кишечник і ін.) дає змогу отримати додаткові біологічні ефекти: модуляція дисбалансу імунної відповіді шляхом утворення специфічних імунoglobulinів; відновлення і стабілізація складу і структури біологічних мембран клітин при порушеннях метаболічних процесів; виведення патогенних речовин і токсичних продуктів з органів і тканин за допомогою ліпідних молекул з метою нормалізації обмінних процесів; додаткове забезпечення енергією метаболічних реакцій у процесі життєдіяльності клітин [13-18].

Нами встановлено, що під впливом введення в культуральне середовище фосфатидилхолінових ліпосом (ліпіну) рівень прозапального цитокіну TNF- α у культуральному середовищі істотно знижується аж до повернення до початкового (в експерименті 1) рівня у хворих 3-ї групи. Таким чином, встановлено, що імунотактивна дія фосфатидилхолінових ліпосом (екстраімунний імунотак-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дулятор) зменшує синтез прозапального цитокіну TNF- α мононуклеарними лейкоцитами.

Висновки

1. Наявність токсикозу у хворих на ГКЗ середнього і тяжкого ступеня характеризується статистично значущим поглибленням дисбалансу цитокінового гомеостазу – зростанням синтезу мононуклеарними лейкоцитами прозапального цитокіну TNF- α , що формує умови для наростання системної запальної відповіді.

2. Встановлено, що імуноактивна дія фосфатидилхолінових ліпосом (екстраімунний імуодеулятор) зменшує синтез TNF- α мононуклеарними лейкоцитами.

Література

1. Lymphocyte activation by Concanavalin A / Moller G., Yammarmstrom L., Moller E. et al. // Proceedings of the Fourth European Immunology Meeting. – Budapest, 1978. – P. 210.
2. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS // JAMA. – 1999. – V. 268. – P. 3452-3455.
3. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation // Crit. Care Med. – 1996. – V. 24. – P. 163-172.
4. Mainous M., Ertel W., Chaudary I. The gut: a cytokine – generating organ in systemic inflammation // Shock. – 1995. – V. 4. – P. 193-209.
5. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients / Rodriguez M., Santolaria F., Jarque A. et al. // Cytokine. – 2001. – V. 15. – P. 232-236.
6. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
7. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление как типовой патологический феномен – миф или реальность? // Вестник РАН. – 2004. – № 3. – С. 18-23.
8. Hurley J.V. Acute inflammation. – Baltimore: Williams and Wilkins Co, 1998. – 374 p.
9. Лурия Е.А. Органные культуры кроветворной и лимфоидной ткани: Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. – М., 1972. – 37 с.
10. Westphal O. Bacterial endotoxins: chemical and clinical aspects. – Weinheim, 1984. – P. 1-10.

11. Захарова И.Я. Эндотоксины – О-антигены кишечной палочки. – Киев: Наукова думка, 1980. – 207 с.

12. Sanbery A.L. Cellular functions in immunity and inflammation // Ann. Rev. Biochem. – 1999. – V. 11. – P. 272-292.

13. Марголис Л.Б., Бергельсон Л.Д. Липосомы. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2001. – 396 с.

14. Степанов А.Е., Краснопольский Ю.М., Швеи В.И. Физиологически активные липиды. – М.: Издательский дом «Русский врач», 1998. – 296 с.

15. Bula D., Ghaly E. Liposome delivery systems // Drug. Dev. Ind. Pharm. – 1999. – V. 21, N 14. – P. 1621-1629.

16. Crowe I.H., Crowe L.M., Chapman D. Liposomes: preparation, characterization and preservation // Science. – 1998. – V. 223, N 5. – P. 701-703.

17. Интерлейкин-1 при острых кишечных инфекциях у детей / Мощич О.П., Крамарев С.О., Корбут О.В., Шпак Л.В. // Инфекційні хвороби. – 2004. – № 1. – С. 77-78.

18. Lipid membrane structures / Hirota S., Kikuchi H., Yamauchi H., Tomiawa M. // United States Patent. – 1990. – P. 496-598.

INFLUENCE OF PHOSPHATIDYLCHOLINE LIPOSOMES ON LPS-INDUCED SYNTHESIS OF TNF- α BY MONONUCLEAR LEUKOCYTES AT INTESTINAL TOXICOSIS IN CHILDREN

O.N. Nhema

SUMMARY. *It was studied a level of TNF- α in medium of culture of leukocytes mononuclear cells in children with acute intestinal diseases (AID) with middle-severe and severe clinical course. It was determined that deepening of imbalance of cytokine homeostasis takes place – the synthesis of pro-inflammatory cytokine TNF- α increases by mononuclear leukocytes under influence of LPS-stimulus in patients with AID, and modulating influence of phosphatidylcholine liposomes on this process is provided.*

Key words: *phosphatidylcholine liposomes, TNF- α , intestinal toxicosis in children.*

А.М. Задорожний, Б.А. Герасун

КРІОГЛОБУЛІНЕМІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НАБУТИЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Наявність у частини хворих з anti-Toxo вираженої кріоглобулінемії та особливості клінічних проявів хвороби доводять зв'язок вегето-судинної дистонії (ВСД) із кріоглобулінемією. Особливе значення це має у разі низької концентрації anti-Toxo IgG у хворих із проявами вегето-судинної дистонії. Отримані результати підтверджують, що кріоглобулінемія є частим ускладненням токсоплазмозу, яке необхідно враховувати в алгоритмі лікування таких хворих.

Ключові слова: токсоплазмоз, кріоглобулінемія, вегето-судинна дистонія, anti-Toxo IgG.

Відомо, що при багатьох інфекційних захворюваннях виникає кріоглобулінемія. Зазвичай за складом преципітуючих на холоді імуноглобулінів, її відносять до так званої змішаної кріоглобулінемії. У хворих на токсоплазмоз кріоглобуліни складаються з поліклональних IgM, IgG або IgA (IgM має активність ревматоїдного фактору) [1, 2]. Такий склад холододіагностичних імуноглобулінів характерний для змішаної кріоглобулінемії 3-го типу [2-4].

Синдром кріоглобулінемії, що характеризується поліморфізмом симптоматики, має багато спільного із клінічними проявами хронічного набутого токсоплазмозу. Зокрема, це стосується наявності тривалого субфебрилітету, метеорологічної залежності, поганого сприйняття холоду, міалгій та артралгій, лімфаденопатії, вегето-судинних кризів та ін. Особливо складна діагностика токсоплазмозу у хворих із ВСД. У наших дослідженнях понад 50 % хворих з ВСД мали антитіла до токсоплазм, але лише у 12,8 % з них антитіла були у концентрації понад 200 МО/мл, значна частина пацієнтів (33 %) мали антитіла у низькій концентрації [5].

У значної частини пацієнтів з наявністю anti-Toxo класу IgG та клінічною картиною вегето-судинної дистонії відсутні ознаки активного інфекційного процесу: полімеразна ланцюгова реакція негативна, вміст антитіл до токсоплазм у сироватці крові протягом тривалого часу незначний, до того

ж стабільний, рівень сенсibilізації до антигенів збудника хвороби незначний або помірний. У такому разі зв'язок клінічних проявів з токсоплазмозом викликає сумніви, етіологічний діагноз у значної частини хворих залишається незрозумілим. Тим більше, що виявлення інших етіологічних чинників, які б можна було трактувати як причину хвороби, у більшості з цих хворих виявити не вдається, навіть за допомоги ампліфікаційних технологій.

У більшості подібних спостережень алгоритм диференційної діагностики не включає заходів з діагностики кріоглобулінемії. Можливий зв'язок клінічних проявів із синдромом кріоглобулінемії у хворих із підозрою на токсоплазмоз, у тому числі з проявами вегето-судинної дистонії, зазвичай не розглядається. Роль кріоглобулінемії у хворих, які мають антитіла до токсоплазм і клінічні прояви вегето-судинної дистонії, залишається мало вивченою. Саме тому метою роботи було дослідження частоти та особливостей кріоглобулінемії у хворих із наявністю anti-Toxo класу IgG і клінічними проявами ВСД.

Пацієнти і методи

Обстежено 99 осіб, які мали антитіла до токсоплазм класу IgG. Серед них було 50 донорів (здорові особи, що відповідали вимогам до донорів крові) та 49 хворих, які мали клінічні прояви ВСД. Серед осіб, які мали антитіла до токсоплазм за відсутності клінічних ознак хвороби (донори), було 22 жінки і 28 чоловіків; серед хворих з клінічними ознаками токсоплазмозу переважали жінки (32 із 49 обстежених – 65,3 %).

Антитіла до токсоплазм визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем «Вектор-Бест». Моніторинг вмісту антитіл здійснювали методом «парних сироваток», для чого досліджували взірці протягом трьох-чотирьох місяців зберігали за температури -40 °C (дослідження взірців проводили одночасно).

Сенсibilізацію хворих до антигенів збудника визначали за інтенсивністю синтезу фактора некрозу пух-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лин альфа (ФНП-α) у культурі лейкоцитів, що активована антигеном. Використовували антигени токсоплазм на твердій фазі виробництва ЗАТ «Вектор-Бест». Методика культивування лейкоцитів у цих досліджах описана раніше [5, 6]. Як контроль дослідження використовували не стимульовані антигеном лейкоцити, а також лейкоцити здорових донорів, які не мали антитіл до токсоплазм (за даними ІФА). ФНП-α у супернатанті стимульованих лейкоцитів визначали методом ІФА з використанням тест-системи для наукових досліджень виробництва ТОВ «Протеиновый контур», що дозволяє кількісно визначати ФНП-α у культуральній рідині.

У всіх досліджуваних взірцях сироватки крові визначали кріоглобуліни. Для цього використовували такі методи.

Візуальний кількісний. Метод заснований на холодовій преципітації кріоглобулінів. Венозну кров, отриману за допомогою нагрітого шприца, інкубували за температури 37 °C до утворення згустку. Сироватку, що відділилася, витримували за температури 4 °C протягом трьох діб у спеціальних мірних пробірках. Після холодової інкубації сироватку центрифугували при 400g протягом 30 хв у центрифугі з охолодженням. Якщо випадав осад, вимірювали його співвідношення із рідкою частиною сироватки (виражали у відсотках від загального об'єму сироватки).

Спектрофотометричний метод визначення кріоглобулінів у сироватці крові. Якщо після холодової інкубації сироватки крові преципітат не утворився або кількість його була незначною, то спектрофотометричним методом при довжині хвилі 500 нм визначали оптичну густину сироватки. Результат виміру зіставляли з показником оптичної густини сироватки крові, отриманої безпосередньо після її відокремлення від згустку, що утворився в термостаті. Якщо різниця між показниками перевищувала 10 %, результат вважали позитивним. Співвідношення цих показників характеризує вміст кріоглобулінів у сироватці крові [2].

Визначення кріоглобулінів 3-го типу методом гістерезисних кривих. Для цього встановлюється співвідношення наступних показників оптичної густини: 1) сироватки, що не піддавалась охолодженню (D1); 2) сироватки, що були інкубовані за температури 4 °C протягом 24 год (D2); 3) сироватки, які після 24-годинного охолодження інкубовані у термостаті за температури 37 °C протягом 90 хв (D3). Досліджувані взірці попередньо розводили у веронал-мединаловому буфері при pH 8,6 (співвідношення 1:2).

У разі розбіжності показників D1 та D3 понад 10 % діагностували кріопатію 3-го типу [2].

Для визначення антитіл до токсоплазм класу IgG у преципітаті осад, отриманий після центрифугування попередньо охолодженої сироватки, розводили теплим

(t 37 °C) ізотонічним розчином хлориду натрію та інкубували протягом години при 37 °C. Після цього у розчині визначали anti-Toxo IgG методом ІФА, результати зіставляли з концентрацією антитіл у сироватці крові, що не піддавалась охолодженню.

Результати досліджень та їх обговорення

При обстеженні 50 донорів крові, які мали антитіла до токсоплазм, кріоглобуліни були виявлені у 4 з них (8 %). Вміст кріоглобулінів у сироватці крові обстежених був незначний: оптична густина сироватки крові після 24-годинного охолодження змінилася лише на 10-15 % (позитивний результат >10 %).

Аналогічна частота кріоглобулінемії спостерігалась і при обстеженні донорів крові, які не мали антитіл до токсоплазм: холодові преципітуючі білки виявлені в 3 з 50 обстежених (6 %), теж лише за допомогою спектрофотометричного методу.

Інакше це виглядало у хворих із наявністю anti-Toxo IgG: частота виявлення кріоглобулінів була значно вищою і становила 38,8 % (у 19 з 49 обстежених). До того ж у 7 хворих (з 19, що мали кріоглобуліни; 36,8 %) вміст кріоглобулінів у сироватці крові був високим (табл. 1). У таких випадках об'єм осаду коливався у діапазоні від 30 до 50 % загального об'єму сироватки крові. Отже, можна вважати встановленим, що у пацієнтів із клінічними проявами токсоплазмозу кріоглобулінемія виникає вірогідно частіше, ніж у здорових людей, що мають антитіла до токсоплазм (відповідно 38,8 і 8 %; $p=0,0002$).

Аналіз інтенсивності кріоглобулінемії в обстежених пацієнтів з anti-Toxo IgG (табл. 1) свідчить, що високий вміст холодкових преципітуючих білків спостерігався у хворих з різним вмістом anti-Toxo IgG, у тому числі й серед тих, хто мав антитіла в концентрації нижче за 50 МО/мл. Це, на нашу думку, дозволяє пояснити клінічну симптоматику хвороби у пацієнтів із «сумнівним» діагнозом токсоплазмозу, якщо виходити з діагностичної значимості виявлених антитіл.

Відомо, що сама по собі наявність антитіл класу IgG до токсоплазм не є достатньою підставою для діагностики хронічного активного токсоплазмозу, особливо якщо кількість їх не перевищує 100 МО/мл сироватки крові. Тим не менше, для уточнення діагнозу ми виконали додаткові імунологічні дослідження. Як раніше було встановлено [6], у таких випадках для підтвердження діагнозу токсоплазмозу має значення рівень специфічної сенсibiliзації до антигенів збудника

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Кріоглобулінемія у хворих із різним вмістом anti-Toxo IgG

Вміст anti-Toxo IgG (n=49)	Виявлено кріоглобуліни	Візуальний метод	Спектрофотометричний метод		
			10-15	15,1-20	>20
До 50	7 (14,28 %)	5 (10,20 %)	1 (2,04 %)	-	1 (2,04 %)
51-100	5 (10,20 %)	2 (4,08 %)	-	3 (6,12 %)	-
101-150	1 (2,04 %)	1 (2,04 %)	-	-	-
151-200	4 (8,16 %)	-	3 (6,12 %)	1 (2,04 %)	-
>200	2 (4,08 %)	1 (2,04 %)	-	-	1 (2,04 %)
Разом	19 (38,76 %)	9 (18,36 %)	4 (8,16 %)	4 (8,16 %)	2 (4,08 %)

(гіперчутливість сповільненого типу – ГЧСТ). При цьому ми виходимо з того, що ГЧСТ до антигенів збудника є у всіх, хто має anti-Toxo, але рівень її суттєво відрізняється, а це має важливе діагностичне значення.

В обстежених донорів крові з anti-Toxo IgG вміст ФНП-α у супернатанті стимульованих антигеном лейкоцитів (показник рівня ГЧСТ) не перевищував 180 пг/мл (незалежно від вмісту антитіл у сироватці крові). Натомість в обстежених хворих аналогічні низькі показники ГЧСТ до антигенів токсоплазм спостерігалися лише у разі низької концентрації anti-Toxo. У хворих, що мали anti-Toxo у концентрації понад 200 МО/мл, вміст ФНП-α коливався у межах від 180 до 1110 пг/мл. Проте у двох хворих із незначним та помірним вмістом антитіл (70 та 140 МО/мл) сенсibiliзація до антигенів токсоплазм збудника виявилася інтенсив-

ною. А таке, попри низький вміст антитіл, можна розглядати як вказівку на активний інфекційний процес з недостатністю гуморального імунітету (переважає його клітинна ланка). В інших хворих з низьким вмістом антитіл і слабкою реактивністю на антигени збудника підстав для діагностики активного інфекційного процесу ми не встановили. Тому для частини хворих із низьким вмістом anti-Toxo у сироватці крові здається цілком ймовірним зв'язок проявів хвороби із встановленою в них кріоглобулінемією. На користь цього свідчать і деякі особливості клінічних проявів хвороби (табл. 2). З наведених даних видно, що у хворих на ВСД із кріоглобулінами в крові значно частіше, ніж в інших пацієнтів з ВСД, спостерігалися акроціаноз, погане сприйняття холоду, лімфаденопатія та міалгії, тобто симптоми, що є частими проявами кріоглобулінемії [7].

Таблиця 2

Вплив кріоглобулінемії на особливості ВСД та інші клінічні прояви у хворих із anti-Toxo IgG

Симптом	Пацієнти з ВСД і кріоглобулінемією, % (n=19)	Пацієнти з ВСД, % (n=30)	P
Приступоподібний біль голови	52,6	63,3	0,4625
Тривалий субфебрилітет	57,8	46,6	0,4449
Підвищена дратівливість	52,6	63,3	0,4625
Порушення сну	36,8	60,0	0,1096
Локальне підвищення пітливості	47,4	43,3	0,78
Погіршення самопочуття при зміні погоди	68,4	53,3	0,2872
Погане сприйняття холоду	89,5	6,7	0,0001
Бронхоспазм, задишка на холоді	26,9	3,3	0,0321
Холодова стенокардія	27,1	-	0,0107
Холодові васкуліти	21,1	-	0,0289
Холодові мігрені	18,8	-	0,0414
Холодова гіпотензія	18,3	6,6	0,2461
Акроціаноз	31,6	3,3	0,0145
Мармурова шкіра	68,4	10,0	0,0001
Лімфаденопатія	63,2	26,7	0,0105
Артралгії	79,8	83,3	0,7613
Міалгії	42,1	6,7	0,0057
Нефритичний синдром	26,9	13,3	0,2594

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення anti-Toxo у холодовому преципітаті підтвердило, що anti-Toxo IgG входять до складу преципітуючих білків. Проте розрахункові дані свідчать, що у більшості хворих це не могло бути причиною низького вмісту антитіл. Лише у хворих, в яких об'єм осаду сягав 40-50 % від загального об'єму сироватки крові, таке можливе.

Висновки

1. Кріоглобулінемія є частим ускладненням токсоплазмозу, що необхідно враховувати в алгоритмі лікування таких хворих.

2. У хворих з вегето-судинною дистонією та низьким або помірним вмістом антитіл до токсоплазм кріоглобуліни виявляються значно частіше, ніж серед пацієнтів, які не мають антитіл до токсоплазм. Наявність у частини хворих з anti-Toxo вираженої кріоглобулінемії та особливості клінічних проявів хвороби доводять зв'язок вегето-судинної дистонії із кріоглобулінемією.

3. Частота кріоглобулінемії у хворих із низьким вмістом anti-Toxo та помірною інтенсивністю ГЧСТ до антигену токсоплазм свідчить, що кріоглобулінемія у цих пацієнтів є наслідком перенесеного токсоплазмозу.

Література

1. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шишкіна Н.П. Васкулиты и васкулопатии. – Ярославль: Верхняя Волга, 1999. – 616 с.
2. Клінічний алгоритм надання медичної допомоги хворим на поліклоновий (змішаний) кріоглобулінемічний синдром: Методичні рекомендації / Чоп'як В.В., Господарський І.Я., Герасун Б.А. – К., 2005. – 33 с.

3. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера и Д. Адельмана: пер. с англ. – М.: Практика, 2000. – 806 с.

4. Якобисяк М. Імунологія: пер з польської за ред. В.В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.

5. Патент на корисну модель № 26600. Спосіб визначення сенсibiliзації організму при інфекційних хворобах / Герасун О.Б., Задорожний А.М., Зінчук О.М. – Опубл. 25.09.2007 р.

6. Герасун Б.А., Задорожний А.М. Особливості вегето-судинної дистонії у хворих на хронічний набутий токсоплазмоз // Практична медицина. – 2007. – № 3. – С. 62-64.

7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.

CRYOGLOBULINEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC ACQUIRED TOXOPLASMOSIS

A.M. Zadorozhny, B.A. Herasun

SUMMARY. Presence of expressed cryoglobulinemia in part of patients with anti-Toxo and peculiarities of clinical signs of disease prove the connection between vegetovascular dystonia and cryoglobulinemia. It has a special meaning in case of low concentration of anti-Toxo IgG in patients with manifestations of vegetovascular dystonia. Obtained results prove that cryoglobulinemia is frequent complication of toxoplasmosis, which is necessary to take into consideration in algorithm of treatment of such patients.

Key words: toxoplasmosis, cryoglobulinemia, vegetovascular dystonia, anti-Toxo IgG.

© Ковалик А.П., 2009

УДК 616.22-003.92-007.271+612.781]-018.73-008.87

А.П. Ковалик

МІКРОФЛОРА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГОРТАНІ ЗДОРОВИХ ОСІБ І ХВОРИХ З ІІ РУБЦЕВИМ СТЕНОЗОМ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Вивчено частоту виявлення, щільність і видовий склад мікроорганізмів, виділених зі слизової оболонки гортані 40 здорових осіб (контрольна група) і 55 хворих на рубцевий стеноз гортані. Загальна

щільність мікробних популяцій у здорових осіб становила (2672 ± 614) КУО/мл, у хворих на рубцевий стеноз гортані – (17510 ± 1983) КУО/мл. Усього виділено й ідентифіковано 312 штамів мікроорганізмів. У

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хворих з рубцевим стенозом гортані розвивався дисбактеріоз, при якому домінантними видами ставали *N. flavescens*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. α-haemolyticus* і *Candida*.

Ключові слова: стеноз гортані, мікрофлора гортані.

Стенози гортані і на сьогодні залишаються однією із складних і далеко не вирішених проблем в отоларингології [1, 2]. Сприяють розвитку рубцевих стенозів гортані запальні процеси її слизової оболонки (найчастіше після хірургічного втручання на гортані), у виникненні яких головна роль належить мікрофлорі верхніх дихальних шляхів.

У цілому мікрофлора слизової оболонки різних відділів верхніх дихальних шляхів вивчена досить добре, особливо в носовій порожнині, навколоринсових пазухах, горлі. У той же час резидентна й транзиторна мікрофлора гортані майже не вивчена. Тільки в окремих роботах відзначається, що вона близька до мікробних асоціацій трахеї й бронхів, хоча їх видова характеристика не наводиться. Недостатнє вивчення бактерійної й грибкової флори слизової оболонки гортані можна пояснити, мабуть, технічними незручностями забору матеріалу для кількісного та якісного мікробіологічного дослідження з цієї ділянки.

Щоб запобігти виникненню запалення в гортані й забезпечити його лікування, необхідно знати характеристику сучасної резидентної й транзиторної бактерійної флори гортані. У доступній літературі ми знайшли тільки одне повідомлення [3], де автори вивчали мікрофлору гортані при її рубцевому стенозі у дітей.

Метою роботи було порівняльне вивчення загального кількісного бактерійного і грибкового обсіменіння й видового складу автохтонної і алохтонної мікрофлори слизової оболонки гортані в здорових людей і хворих на рубцеві стенози гортані.

Пацієнти і методи

Кількісну характеристику мікробних асоціацій і видовий склад мікрофлори слизової оболонки гортані вивчали в 40 здорових осіб (контрольна група) і 55 хворих на рубцеві стенози гортані. Вік досліджуваних коливався від 32 до 67 років. З 55 хворих було 38 жінок і 17 чоловіків. Усі пацієнти в минулому перенесли різні хірургічні втручання на гортані з метою реабілітації її дихальної функції. Забір матеріалу для бактеріологічного дослідження зі слизової оболонки гортані у вестибулярній ділянці проводили гортанними біопсійними щипцями за допомогою стерильної марлевої турунди масою 50 мг, яку відразу поміщали в пробірку з 2 мл цукрового м'ясо-пептонного бульйону. Після ретельного прополіскування турунди в бульйоні по 0,2 мл цього змиву засівали на кров'яно-м'ясо-пептонний агар, середовище Ендо, Сабуро і жовтково-сольовий агар. Посіви вирощували в термостаті при 37 °С протягом доби (на середовищі Сабуро – 4-5 діб). Кількість колоній, що виростили на середовищах, виражали в колоніє-утворювальних одиницях (КУО/мл). Для виділення чистих культур мікроорганізмів ізольовані колонії досліджували мікроскопічно й сіяли на скошений агар з додаванням 4 % глюкози й 15 % сироватки. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили згідно з класифікаційними схемами Bergey (1997) [4], використовуючи тест-системи «API Staph», «API Strep», «API 20 E», «API NH», «API Caryne», «API Candida».

Результати досліджень та їх обговорення

Вивчення частоти визначення й щільності мікробних асоціацій показало (табл. 1), що мікрофлора слизової оболонки гортані виявлена у всіх досліджуваних. Мікробне обсіменіння слизової оболонки гортані здорових осіб становило (2672±614) КУО/мл, у хворих з рубцевими стенозами гортані – (17510±1983) КУО/мл. З отриманих даних видно, що обсіменіння мікроор-

Таблиця 1

Мікрофлора слизової оболонки гортані здорових осіб і хворих на рубцеві стенози гортані

Вид мікроорганізмів	Частота виділення, %		Обсіменіння в КУО/мл (M±m)	
	здорові	хворі	здорові	хворі
Стафілококи	60,0	65,4	62±21	347±58
Стрептококи	87,5	74,5	534±78	5648±872
Мікрококи	12,5	12,7	16±3	54±9
Нейсерії	42,5	100,0	1279±433	15348±868
Мораксели	17,5	12,7	78±21	123±19
Ацінетобактер	10,0	14,5	308±57	421±102
Коринебактерії	20,0	20,0	32±9	178±45
Ентеробактерії	10,0	23,6	320±89	465±86
Гриби роду <i>Candida</i>	5,0	50,9	28±6	254±42

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ганізмами слизової оболонки гортані у хворих з рубцевими стенозами гортані було набагато більше, ніж у здорових людей. Простежувалася залежність збільшення обсіменіння слизової оболонки гортані від активності запального процесу в ній. Чим активнішим був запальний процес у гортані, тим більше зростала кількість мікроорганізмів, що обсіменяли її слизову оболонку. При цьому також спостерігалось збільшення кількості випадків, коли до складу мікробних асоціацій входило по 3-4 і більше різних видів мікроорганізмів.

У здорових осіб на слизовій оболонці гортані найчастіше виявляли різні види стафілококів, стрептококів і нейсерій. Значно рідше виявляли коринебактерії, ентеробактерії, гриби роду *Candida*. Трохи незвичайним виявився той факт, що обсіменіння слизової оболонки гортані стафілококами було набагато меншим, ніж (за даними літератури) інших ділянок верхніх дихальних шляхів, особливо носової частини горла [5, 6]. Незважаючи на те, що стафілококи у здорових осіб висівали в більшості випадків (60 %), щільність їх була дуже низькою – (62±21) КУО/мл.

Таблиця 2

Видовий склад мікрофлори слизової оболонки гортані в здорових осіб і у хворих з рубцевим стенозом

Вид	Здорові, n=40		Хворі, n=55	
	абс. число	%	абс. число	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	2,83	12	5,82
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	8,49	12	5,82
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	1,89	5	2,43
<i>Staphylococcus cohnii</i>	1	0,94	3	1,46
<i>Staphylococcus capitis</i>	4	3,77	1	0,48
<i>Staphylococcus hominis</i>	5	4,72	2	0,97
<i>Staphylococcus xylosus</i>	-	-	3	1,46
<i>Streptococcus salivarius</i>	14	13,21	3	1,46
<i>Streptococcus mitis</i>	11	10,37	5	2,43
<i>Streptococcus α-haemolyticus</i>	2	1,89	10	4,85
<i>Streptococcus anhaemolyticus</i>	3	2,83	5	2,43
<i>Streptococcus sanguis</i>	2	1,89	2	0,97
<i>Streptococcus viridans</i>	-	-	2	0,97
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	2,83	9	4,37
<i>Streptococcus agalactiae</i>	-	-	1	0,48
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	-	2	0,97
<i>Micrococcus luteus</i>	3	2,83	4	1,94
<i>Micrococcus varians</i>	2	1,89	3	1,46
<i>Neisseria flavescens</i>	6	5,66	37	17,96
<i>Neisseria mucosa</i>	4	3,77	7	3,40
<i>Neisseria subflava</i>	3	2,83	6	2,91
<i>Neisseria sicca</i>	4	3,77	5	2,43
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	4	3,77	8	3,88
<i>Moraxella lacunata</i>	7	6,60	5	2,43
<i>Moraxella bovis</i>	-	-	2	0,97
<i>Corynebacterium bovis</i>	3	2,83	3	1,46
<i>Corynebacterium afermentans</i>	3	2,83	3	1,46
<i>Corynebacterium xerosis</i>	2	1,89	5	2,43
<i>Escherichia coli</i>	2	1,89	3	1,46
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1,89	2	0,97
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	3	1,46
<i>Actinomyces israelii</i>	-	-	4	1,94
<i>Actinomyces bovis</i>	-	-	1	0,48
<i>Candida albicans</i>	2	1,89	28	13,59
Разом	106	100,0	206	100,0

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У хворих з рубцевим стенозом гортані визначалися всі ті ж види аеробних мікроорганізмів, що й у здорових осіб, однак частота їх виявлення була набагато більшою. Так, загальна щільність нейсерій була більша в 12 разів, стафілококів – у 6 і грибів роду *Candida* – в 9. Ці дані свідчать про формування у хворих з рубцевими стенозами гортані дисбактеріозу її слизової оболонки. Видовий склад мікрофлори слизової оболонки гортані як у здорових осіб, так і у хворих з рубцевими стенозами гортані дуже різноманітний (табл. 2). Найчастіше висівали різні види стрептококів, стафілококів і нейсерій. Серед всіх виділених культур аеробних мікроорганізмів превалювала кокова мікрофлора: у здорових людей 81 (76,4 %) штамп, у хворих з рубцевими стенозами гортані – 139 (67,5 %).

Серед 9 ідентифікованих видів стрептококів у здорових осіб превалювали *S. salivarius* і *S. mitis*. Ці мікроорганізми, як відомо, належать до сапрофітної мікрофлори ротової порожнини людини й дуже рідко можуть бути збудниками запальних процесів. У той же час, у хворих з рубцевими стенозами гортані домінували *S. pneumoniae* і *S. haemolyticus*.

Стафілококи, із всіх виділених мікроорганізмів, у здорових осіб висівали у 24 (22,5 %), у хворих рубцевими стенозами гортані – у 38 (18,4 %). Цікавий той факт, що епідермальні стафілококи зі слизової оболонки гортані приблизно однаково часто виділялися як у здорових осіб – 8,49 %, так і у хворих – 5,82 %, тоді як *S. aureus* у хворих з рубцевим стенозом виділявся частіше (більш ніж в 2 рази), ніж у здорових. Великий практичний інтерес становить збільшення обсіменіння слизової оболонки гортані хворих з рубцевими стенозами різними видами нейсерій. Так, у здорових осіб цей вид мікроорганізмів визначався в 42,5 % випадків, у той час як у хворих – в 100 %, а щільність їхніх популяцій становила відповідно (1279 ± 433) і (15348 ± 868) КУО/мл. Особливо зросла частота виявлення у спостережуваних хворих *N. flavescens* (17,96 %).

Другою особливістю мікрофлори у хворих з рубцевими стенозами гортані було збільшення випадків виділення грибів роду *Candida*. Так, у здорових осіб цей вид виділяли в 2 (1,89 %) досліджуваних, а у хворих з рубцевим стенозом гортані – в 28 (13,59 %). Інші види ідентифікованих мікроорганізмів траплялися значно рідше (табл. 2).

Таким чином, у хворих з рубцевими стенозами гортані значно збільшилася частота виявлення й щільність популяцій нейсерій, грибів роду *Candida*, стафілококів, стрептококів. Мікробами-домінантами слизової оболонки гортані при її рубцевому стенозі є *N. flavescens*, *S. epidermidis*, *S. α -haemolyticus*, *S. pneumoniae*.

Для використання на практиці отриманих результатів мікробіологічного дослідження для профілактики виникнення й лікування запальних процесів у гортані після хірургічних втручань необхідно вивчити чутливість мікрофлори до часто застосовуваних сучасних антибіотиків й інших хіміотерапевтичних препаратів.

Висновки

1. У здорових осіб на слизовій оболонці гортані визначаються в більшості випадків стафілококи, стрептококи й нейсерії. Інші види мікроорганізмів (мікрококи, коринебактерії, гриби роду *Candida*, мораксели) знаходять значно рідше.

2. У хворих з рубцевими стенозами гортані виникає дисбактеріоз, що проявляється збільшенням частоти виявлення й щільності обсіменіння популяціями нейсерій, стрептококів, грибів роду *Candida*. Загальна щільність обсіменіння мікрофлорою слизової оболонки гортані здорових осіб становила (2672 ± 614) КУО/мл, при її рубцевому стенозі – (17510 ± 1983) КУО/мл.

Література

1. Антонив В.Ф., Метонидзе С.Э. К вопросу о микрохирургии гортани // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1979. – № 4. – С. 43-47.
2. Усков А.Е. Хирургическая реабилитация больных с двусторонним паралитическим стенозом гортани // Вестн. оторинолар. – 1998. – № 4. – С. 58-61.
3. Косаковський А.Л., Труш С.А., Сахно Л.О. Склад патогенної мікрофлори у дітей з хронічним рубцевим стенозом гортані і трахеї та вплив на її ріст вуглецевих сорбційних матеріалів // Журн. ушних, носових и горловых болезней. – 1996. – № 3. – С. 20-23.
4. Определитель бактерий Берджи. Т. 2. / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита и др. – М.: Мир. 1997. – 500 с.
5. К вопросу о носительстве патогенного стафилококка и мерах борьбы с ним / Григорьев В.Е., Хисамутдинов А.Г., Кустова Л.А. и др. // Казан. мед. журн. – 1990. – № 6. – С. 456-458.
6. Heczko P.B., Bulanda M., Hoeffler U. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and its influence on hospital infections caused by methicillin-resistant strains // Zbl. Bakteriол. – 1990. – N 3. – P. 333-341.

MICROFLORA OF LARYNX MUCOUS MEMBRANE IN HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH CICATRICAL STENOSIS OF LARYNX

A.P. Kovalyk

SUMMARY. Frequency of exposure, closeness and specific composition of microorganisms, abstracted from the mucous membrane of larynx in 40 healthy individuals (control group) and 55 patients by

*cicatrical stenosis of larynx, is studied. A general closeness of microbial population for control individuals was (2672±614) CFU/ml, for patients with cicatrical stenosis of larynx – (17510±1983) CFU/ml. Totally were selected and identified 312 strains of microorganisms. In patients with cicatrical stenosis of larynx developed dysbacteriosis, dominant kinds of which were *N. flavescens*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. α-haemolyticus* and *Candida*.*

Key words: stenosis of larynx, microflora of larynx.

© Караєв Б.Б., Нематов А.С., Мустанов А.Н., Таджиніязов Б.С., 2009
УДК 616-036.22-616-071-078

Б.Б. Караєв, А.С. Нематов, А.Н. Мустанов, Б.С. Таджиніязов
ЕПІЗООТОЛОГІЧНІ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ
ЗАСЕЛЕННЯ СІРОГО ЩУРА У ФАУНУ ФЕРГАНСЬКОЇ
ДОЛИНИ РЕСПУБЛІКИ УЗБЕКИСТАН

Центр профілактики карантинних і особливо небезпечних інфекцій, Андижанський обласний центр державного санітарно-епідеміологічного нагляду (Узбекистан)

*Представлені епізотологічні та епідеміологічні аспекти заселення сірого щура (*Rattus norvegicus*) у фауну Ферганської долини Республіки Узбекистан. Враховуючи високий ступінь вірогідності контакту цього виду гризунів з людиною, можна з упевненістю припустити, що ці тварини відіграють істотну епідемічну роль у розповсюдженні небезпечних інфекційних захворювань в регіоні.*

Ключові слова: сірий щур, лептоспіроз, бруцельоз, холерний вібріон.

Сірий щур (*Rattus norvegicus*) – чужорідний вид фауни Середньої Азії в цілому і Узбекистану зокрема. Спонтанне проникнення цього виду до Узбекистану відмічене в другій половині 40-х років [1]. Вселившись у фауну Узбекистану, сірий щур вступив у складні міжвидові відносини з представниками місцевої фауни, перш за все з аборигенною фауною щурів. На відміну від інших міст Середньої Азії, у Ташкенті до появи сірих щурів був численний туркестанський щур (*Rattus*

turkestanicus). Сірий щур, який більше туркестанського, досить швидко і повністю витіснив цей вид. За даними колишньої Узбецької протичумної станції, три останніх за часом екземпляри туркестанського щура відловили у Ташкенті в 1953 р., тобто через 7-8 років після появи тут сірого щура [2]. Аналогічна ситуація відбувається і у Ферганській долині. Сірий щур після заселення в долину (кінець 1991 р.) практично витіснив колись численного в рівнинній частині долини туркестанського щура [3]. За нашими даними, в областях Ферганської долини чисельність звірків на 100 знарядь лову становила 80-83 особини. Візуально відмічалось до 50 гризунів на індивідуальну земельну ділянку площею 15 соток.

Заселення сірого щура у Ферганську долину після його виявлення в Північному Таджикистані і пізніше – у с. Кірова Ферганської області [4] було неодноразово передбачене в літературі. На жаль, сам процес «стрімкого» розселення сірого щура Ферганською долиною, яка є одним з найбільш

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

густонаселених природних районів світу, в деталях не простежений і не описаний, хоча процес, що відбувся, до певної міри унікальний.

Загалом сірий щур здатний до носійства більшості інфекцій, що уражають людину. Так, в регіоні Сибіру і Далекого Сходу, де епідеміологічне значення щурів вивчене досить повно, відмічена зараженість цього гризуна 24 видами інфекцій [5].

Заселення сірого щура у Ферганську долину не тільки призвело до появи тут нової, принесеної ззовні, патогенної для людей інфекції – іктерогеморагічного лептоспірозу, але одночасно внесло істотні негативні, з погляду людини, зміни в структуру та функціонування місцевих паразитарних систем і передусім – природних осередків патогенних для людини інфекцій. Аналогічні процеси описані для усіх районів Середньої Азії, куди вселився сірий щур [6-8]. Деякі узагальнені відомості про інфекції, виділені від щурів у Середній Азії, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Виділення патогенних для людини збудників інфекцій в районах, освоєних сірим щуром

Збудник	Ташкент	Алмати	Бішкек
Кишковий ерсиніоз	+	+	+
Псевдотуберкульоз	-	+	+
Лістеріоз	-	+	+
Пастерельоз	-	+	+
Лептоспіроз	+	+	+
Еризипеліод	+	-	-
Сальмонельоз	+	+	+
Японський енцефаліт	-	-	+
Гарячка Тюльок	-	-	+

Примітка. * – зокрема іктерогеморагічний лептоспіроз.

Важливе значення має занесення сірим щуром до Узбекистану нової інфекції – іктерогеморагічного лептоспірозу (*Leptospira icterohaemorrhagiae*, Inada et Ido, 1914). Цей природно-осередковий збудник, паразитуючий в нирках сірих щурів, дуже патогенний для людини. Іктерогеморагічний лептоспіроз (так звана хвороба Васильєва-Вейля) спричиняє у людей тяжку клініку, причому у 50 % хворих спостерігаються явища жовтяниці [9, 10].

В Узбекистані іктерогеморагічні лептоспіри виділені від сірих щурів у Ташкенті і Ташкентському оазисі [9, 10]. При мікроскопічному і бактеріологічному дослідженні 71 щура загальна зараженість їх склала 42,2 %, причому молоді щури були заражені в 22,2-33,3 % випадків, а дорослі – в 44,0-48,4 %. Вища зараженість дорослих щурів, відзначена і в інших частинах ареалу, пов'язана з відносною нешкідливістю лептоспір саме для тварин і їх тривалим носійством в організмі гризунів. За даними серологічного дослідження 113 щурів, число тих, що позитивно реагують, в цілому досягало 54,0 %. Ізольовані з нирок щурів 4 штами збудника були ідентифіковані як належні *icterohaemorrhagiae*. Знаходження заражених щурів як у тваринницьких комплексах, так і в природних умовах сільськогосподарського ландшафту

створює реальну загрозу для здоров'я людей, але в Андижанській області, як і в інших областях Ферганської долини, щури на лептоспірози раніше не досліджувались. За нашими даними, при серологічному дослідженні 150 щурів число тих, які позитивно реагують, в цілому досягало 44,0 %, що говорить про досить інтенсивні епізоотії.

Відомостей про інші інфекції, виділені від щурів у Ферганській долині, у доступній літературі немає, тому ми вивчили епізоотологічні та епідеміологічні аспекти заселення сірого щура у фауну Ферганської долини.

Матеріали і методи

Роботу виконували в 2002-2008 рр. на базі лабораторій Центру профілактики карантинних і особливо небезпечних інфекцій МОЗ Республіки Узбекистан. В основу дослідження були покладені наступні матеріали: звітні дані Центру профілактики карантинних і особливо небезпечних інфекцій МОЗ РУз, відомості, отримані в результаті бактеріологічного обстеження сірих щурів Ферганської долини на кишковий ерсиніоз (1 691 проба), холеру (1 867 проб) і бруцельоз (210 проб). Вивчення основних біологічних властивостей виділених штамів здійснювали за допомогою методів, представлених в методичних вказівках з лабораторної діагностики цих інфекцій.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати досліджень та їх обговорення

Серед інфекцій, де сірий щур може відігравати важливу роль, слід згадати кишковий ерсиніоз, холеру, бруцельоз і туляремію.

Сірі щури беруть активну участь і в існуванні природних осередків туляремії, проте в умовах Узбекистану виявлені осередки цієї інфекції нині знаходяться поза ареалом сірого щура. Разом з

тим, можливе розширення ареалу цього носія призведе до різкого погіршення епідеміологічної ситуації і стосовно цієї інфекції.

Результати проведених досліджень показують досить широке поширення серед сірих щурів кишкового ерсиніозу. Наші серологічні обстеження в 2002-2006 рр. сірих щурів Ферганської долини на кишковий ерсиніоз наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Розповсюдження серед сірих щурів кишкових ерсиніозів у Ферганській долині

Область Ферганської долини	Всього обстежено	Позитивно реагують	%, $M \pm m$
Андижанська	819	319	38,1 $\pm$ 1,7
Наманганська	372	113	30,4 $\pm$ 2,3
Ферганська	500	125	25,0 $\pm$ 1,9
Всього	1691	557	32,9 $\pm$ 1,1

Відомо, що в тваринницьких комплексах, неблагополучних стосовно бруцельозу, сірі щури відіграють важливу роль у циркуляції і збереженні збудника. Результати серологічних обстежень в 2002-2006 рр. сірих щурів на бруцельоз у Фер-

ганській долині наведено у таблиці 3. Дані свідчать, що серед сірих щурів бруцельоз досить поширений.

Нами було проведено бактеріологічні дослідження сірих щурів на вібріофлору (табл. 4).

Таблиця 3

Результати проведених досліджень сірих щурів на бруцельоз

Область Ферганської долини	Всього обстежено	Позитивно реагують	%, $M \pm m$
Андижанська	70	5	7,4 $\pm$ 3,1
Наманганська	70	4	5,7 $\pm$ 2,7
Ферганська	70	6	8,5 $\pm$ 3,3
Всього	210	15	7,1 $\pm$ 1,7

Таблиця 4

Бактеріологічні дослідження сірих щурів на вібріофлору (2001-2008 рр.)

Район Андижанської області	Всього досліджено	Виділено вібріонів					
		Всього	%, $M \pm m$	Зокрема			
				О1 серогрупи	%, $M \pm m$	Не О1 серогрупи	%, $M \pm m$
м. Андижан	353	27	7,6 $\pm$ 1,4	11	40,7 $\pm$ 9,4	16	59,3 $\pm$ 8,9
м. Асака	195	6	3,0 $\pm$ 1,2	-	-	6	100,0 $\pm$ 0
Андижанський	332	19	5,7 $\pm$ 1,2	8	42,1 $\pm$ 11,3	11	57,9 $\pm$ 11,3
Асакінський	431	13	3,0 $\pm$ 0,8	2	15,3 $\pm$ 9,9	11	84,7 $\pm$ 9,9
Жалалкудукський	329	23	6,9 $\pm$ 1,3	8	34,7 $\pm$ 9,9	15	65,3 $\pm$ 9,9
Пахтаободський	227	13	5,7 $\pm$ 1,5	3	23,0 $\pm$ 11,6	10	77,0 $\pm$ 11,6
Всього	1867	101	5,4 $\pm$ 0,5	32	31,6 $\pm$ 4,6	69	68,4 $\pm$ 4,6

Дані таблиці 4 показують, що при бактеріологічному обстеженні сірих щурів, відловлених на території Андижанської області, було виділено в достатній кількості холерні вібріони О1 і не О1 серогруп.

Отримані дані наочно показують, що на території Ферганської долини сірий щур є носієм ряду небезпечних для людини інфекцій. Враховуючи високий ступінь вірогідності контакту цього виду

гризунів з людиною, можна з упевненістю припустити, що ці тварини відіграють істотну епідемічну роль в розповсюдженні небезпечних інфекційних захворювань в регіоні.

Висновок

Подальше проведення цілеспрямованих досліджень сірих щурів на небезпечні бактерійні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

інфекції є необхідною умовою для розробки і здійснення комплексу профілактичних і протиепідемічних заходів на території Ферганської долини Республіки Узбекистан.

Література

1. Колесников И.И. О появлении серой крысы в Ташкенте // Труды Среднеазиатского ун-та. – Ташкент, 1952. – Вып. 32. Биологические науки. Кн. 2. – С. 18-25.
2. Митропольский О.В. Некоторые особенности распространения серой крысы в Узбекистане // Материалы 4 съезда Всесоюзного териологического общества. – М., 1986. – Т. 3. – С. 277-279.
3. Юлдашев А.О., Нейматов А.С. Роль серых крыс в профилактике чумы // Актуальные аспекты инфекционной патологии: Сб. тез. конф., посвященной 95-летию акад. И.К. Мусабаева. – Ташкент, 2005. – С. 106-107.
4. Кучерук В.В., Кузиков И.В. Современный ареал серой крысы // Распространение и экология серой крысы и методы ограничения ее численности. – М., 2002. – С. 17-52.
5. Олкова Н.В., Антонюк В.Я. Серая крыса (*Rattus norvegicus*) как носитель возбудителей инфекций в Сибири и на Дальнем Востоке // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1989. – № 3. – С. 73-77.
6. Алымкулова А.А. Серая крыса – новый вид для фауны млекопитающих Кыргызстана: ее паразиты и болезни // Эхо науки. – Бишкек. – 1997. – № 1. – С. 61-63.
7. Стогов В.И., Безрукова Л.С., Алманиязова К.К. О проникновении серых крыс в г. Алма-Ату и выделении от них возбудителей иерсиниозов, сальмонеллез и пастереллеза // Матер. 9 Всесоюз. конф. по природно-очаговым болезням. – М., 1984. – С. 163-164.
8. Патогенная микрофлора грызунов г. Алма-Аты / Стогов В.И., Степанов В.М., Безрукова Л.С. и др. // Тез. докл. 12

межресп. науч.-практ. конф. противочумных учреждений Средней Азии и Казахстана по профилактике чумы. – Алма-Ата, 1985. – С. 291-292.

9. Карасева Е.В., Джалилов К.Д., Якубова М.Я. О природной очаговости лептоспироза в Узбекской ССР // Мед. журн. Узбекистана. – 1987. – № 2. – С. 8-10.

10. Карасева Е.В., Якубова М.Я., Ананьина Ю.В. Лептоспироз у серых крыс (*Rattus norvegicus* Berk) в Узбекистане // Серая крыса. – М., 1986. – Т. 2. – С. 25-31.

EPIZOOTOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF INSTALLATION OF GREY RAT INTO FAUNA OF FERGANA VALLEY OF UZBEKYSTAN REPUBLIC

B.B. Karayev, A.S. Nematov, A.N. Mustanov, B.S. Tadzhyiniyazov

SUMMARY. *Epizootological and epidemiological aspects of installation of grey rat (*rattus norvegicus*) into fauna of Fergana valley of Uzbekystan republic are presented. Considering a high degree of probability of contact of the given kind of rodents with the human, it is possible to assume with confidence, that these animals play an essential epidemic role in distribution of dangerous infectious diseases in the region.*

Key words: *grey rat, leptospirosis, brucellosis, vibrio comma.*

© Власенко І.Г., Палій Г.К., Власенко В.В., Бабійчук Ю.Б., 2009
УДК 619:616.982.2

І.Г. Власенко, Г.К. Палій, В.В. Власенко, Ю.Б. Бабійчук

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИСЕПТИКІВ ДЛЯ ДЕКОНТАМІНАЦІЇ ПРОБ КРОВІ ПРИ БАКТЕРІОЛОГІЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Подільський науково-дослідний центр туберкульозу (Вінниця)

Порівнюються результати виявлення мікобактерій туберкульозу бактеріоскопічним і прискореним методом (з використанням середовища «Влаконт»). Показано, що використання запропонованого живиль-

ного середовища має свої переваги: підвищується чутливість і результативність досліджень.

Ключові слова: туберкульоз, мікобактерії, методи виявлення мікобактерій, живильні середовища.

Особливістю отримання патологічного матеріалу є олігобацилярність, що потребує ретельності до проведення цієї важливої роботи, від якої залежить верифікація діагнозу. Для мікробіологічних досліджень використовують різноманітні біологічні та патологічні матеріали. Досі прийнято, що «золотим» стандартом лабораторної діагностики туберкульозу залишається мікробіологічне дослідження, яке включає бактеріоскопію і посів на живильні середовища. Дослідження мазків діагностичного матеріалу методом люмінесцентної мікроскопії і фарбування за Ціль-Нільсеном на кислотостійкі бактерії – найшвидший спосіб отримання результатів. Але специфічність і чутливість бактеріоскопії досить низька і культуральна діагностика матеріалу займає не менше 4-8 тижнів, а негативними вважаються результати за відсутності росту протягом 12 тижнів. Технології діагностики, які існують за кордоном, дорогі і поки що малодоступні для широкого використання в Україні [1-5].

З метою покращення діагностики туберкульозу в Україні розроблено «Живильне середовище зі стимулятором росту для прискореного виявлення збудників туберкульозу», яке отримало назву «Влакон».

Метою роботи була перевірка заявлених властивостей і якості живильного середовища «Влакон» та знищення супутньої мікрофлори для прискореної детекції збудника туберкульозу в системі крові. Випробовуючи різні препарати, які володіють антимікробною активністю, ми не отримали належного ефекту, але титрування хлоргексидину показало, що він має бактерицидні та антисептичні властивості, є ефективним стосовно грам-позитивних і грамнегативних бактерій, а також має фунгіцидну дію. В медичній практиці цей препарат застосовують для промивання ран і сечового міхура в концентрації 0,01-0,05 %.

Матеріали і методи

Для виявлення ефективності препарату використовували середовище ВКГ та його стимулятор і тест-штами мікроорганізмів. При відпрацюванні варіантів використали тест-штами – *S. aureus* штам «Кован», *S. aureus* 209-P, *S. epidermidis* 1623(25), *E. coli* «Berlin», *S. aureus* штам «Жаєв», *Salm. enteritidis* 11270, *B. subtilis*, *M. tuberculosis* H₃₇ R_v, *M. bovis* 8, а також туберкулін ППД серія 45 як мікобактерії з ослабленою життєздатністю та пониженою ферментативною активністю. У дослід включали добові культури супутньої мікрофлори, а також змиви культур збудника туберкульозу з середовища Ле-

венштейна-Єнсена. Для дослідів використовували пробірки з кров'ю та антикоагулянт (по 5 мл), у подальшому в кожную пробірку додавали по 1 мл змиву кожної культури (1 млн мікробних тіл в 1 мл). До отриманої суспензії (кров і культура) додавали таку ж кількість 0,01 % хлоргексидину, ретельно перемішували і витримували 30 хв при кімнатній температурі, після чого додавали рівну кількість стимулятора ВКГ, термостатували протягом 24 год при 37 °C і висівали на середовище ВКГ. Контролем служили посіви всіх культур, підготовлені за вищеописаною методикою без використання 0,01 % хлоргексидину на середовище ВКГ. За цією методикою проведено 15 досліджень. Облік результатів здійснювали протягом 10 діб.

Результати досліджень та їх обговорення

На першу добу колонії появлялись у вигляді роси, а на 2-3-ю добу колонії збільшувались, утворюючи вигляд краплі розтопленого воску або газонного росту. З посівів робили мазки, які фарбували за методикою Ціль-Нільсена. Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Як видно з результатів досліджень, на дослідному середовищі виявляється ріст лише мікобактерій, але супутня мікрофлора не росте. На контрольному середовищі ВКГ виявляється ріст всіх культур, взятих у дослід.

Для підтвердження можливості росту збудника туберкульозу в стимуляторі росту використали тест-культури *M. tuberculosis* H₃₇ R_v, *M. bovis* 8, а також туберкулін ППД серія 45 як мікобактерії з ослабленою життєздатністю та зниженою ферментативною активністю. Результати мікроскопічних досліджень наведені на фото 1-10.

Встановлення здатності запропонованого антисептика допускати задовільний розвиток мікобактерій у концентраціях, бактерицидних для супутньої мікрофлори, є важливим фактором у діагностиці туберкульозу.

По-перше, мікобактерії дуже добре витримують концентрацію дії 0,01 % хлоргексидину і ця властивість МБТ використовується при обробці (підготовці) досліджуваного матеріалу. По-друге, розчинність у воді є дуже бажаною властивістю при створенні елективного стимулятора росту мікобактерій. Слід також зазначити, що всі інгредієнти широко використовуються в медицині, ветеринарії та харчовій промисловості і не є дефіцитними в нашій державі. Припускаємо, що вищезгаданий препарат можна було б використати для деконтамінації проб при бактеріологічному дослідженні на туберкульоз. Отримавши позитивний результат, ми при-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ступили до модельно-біологічної апробації, для чого використовували гвінейських свинків (самців) масою не менше 250 г, тому що саме їм властива висока відповідь щодо туберкульозної інфекції. Відібрані тварини для апробації протягом 1,5 міс. перебували в карантині. Протягом всього часу ек-

сперименту за тваринами велось клінічне спостереження з визначенням параметрів серцевих скорочень, частоти дихання, маси і температури тіла, стану шерсті, величини лімфовузлів, психомоторних рефлексів. Вибірково трьом тваринам робили пробу Манту з АТК однієї серії в дозі 0,0005 мг.

Таблиця 1

Результати дослідження елективних властивостей дослідного та контрольного стимулятора росту мікобактерій тест-штамів мікроорганізмів

Живильне середовище	Число досліджень	Кількість дослідів, на яких виросли мікроорганізми						
		<i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ R _v	<i>M. bovis</i> 8	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i> K-12	<i>Salm. enteritidis</i> 11272	<i>S. aureus</i> «Жаєв»	Туберкулін ППД, серія 45
Дослідне середовище з 0,01 % хлоргексидину та стимулятором росту	15	15	15	-	-	-	-	15
Середовище ВКГ із стандартним стимулятором (контроль)	15	15	15	15	14	12	15	15

Примітка. Посіви добових культур мікроорганізмів проводили за допомогою стерильного одноразового шприца.



Фото 1. Ріст культури *M. tuberculosis* H₃₇ R_v, через 24 год (10×100).



Фото 3. Ріст культури туберкулін ППД серія 45 через 24 год (10×100).



Фото 2. Ріст культури *M. bovis* 8 через 24 год (10×100).



Фото 4. Ріст культури *M. tuberculosis* H₃₇ R_v, через 48 год – утворення капсули навколо молекуту (10×100).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

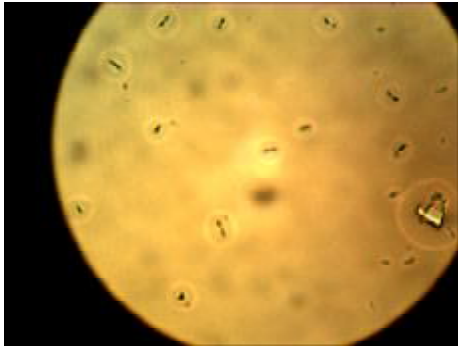


Фото 5. Ріст культури *M. bovis* 8 через 48 год – утворення шароподібних капсул навколо кокоподібних клітин та розвиток клітин в капсулі (10×100).

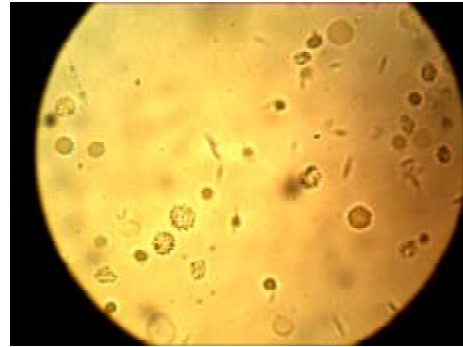


Фото 8. Ріст культури *M. tuberculosis* H₃₇R_v, через 72 год – розвиток їжакоподібних утворень (10×100).



Фото 6. Ріст культури туберкуліну ППД серія 45 через 48 год – утворення шароподібних капсул навколо кокоподібних клітин та розвиток клітин в капсулі (10×100).

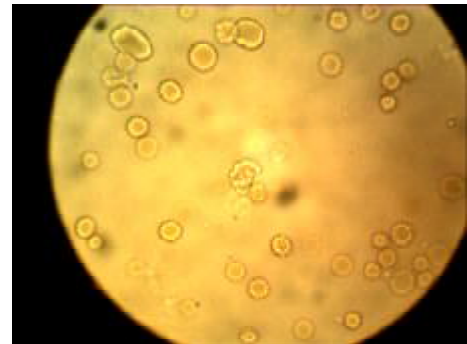


Фото 9. Ріст культури *M. bovis* 8 на четверту добу – утворення відростків кокоподібної капсул (їжакоподібних утворень) (10×100).



Фото 7. Ріст культури туберкулін ППД серія 45 через 72 год – утворення гігантських капсул навколо кокоподібних клітин та розвиток клітин в капсулі (10×100).

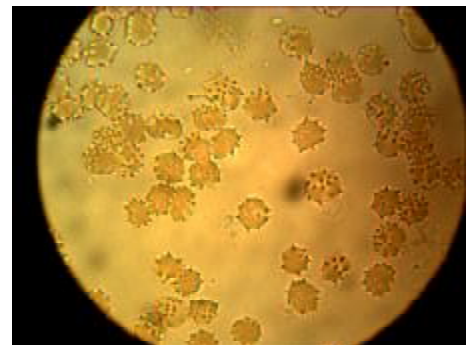


Фото 10. Ріст культури *M. tuberculosis* H₃₇R_v, на 4-у добу – лізис їжакоподібних утворень та вихід кокоподібних клітин з них (10×100).

Результати туберкулінової проби враховували через 24, 48 і 72 год за розміром ущільнення шкіри в місці введення туберкуліну. Результат був негативним у всіх трьох дослідних тварин.

На основі цього зроблено висновок про можливість подальших модельних досліджень на

відібраній групі тварин. Як об'єкт досліджень було вибрано експериментальну модель туберкульозу з внутрішньоперитонеальним введенням у масляному розчині біокультур у дозі 0,1 мг/мл, при якій зберігається можливість для персистенції мікобактерій. У дослід було включено по 10 тварин, які

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

розділені на дві групи – контрольну й дослідну. Контрольній групі біокультури не вводились. У результаті проведення комп'ютерної мікроскопії встановлено, що в крові серед еритроцитів вияв-

ляються їжакуваті утворення – аналоги тест-культур.

Мікроскопія крові дослідних тварин наведена на фото 11-15.



Фото 11. Мікрокартина крові модельно-біологічної апробації в першій групі – збудник туберкульозу не вводився (контроль).

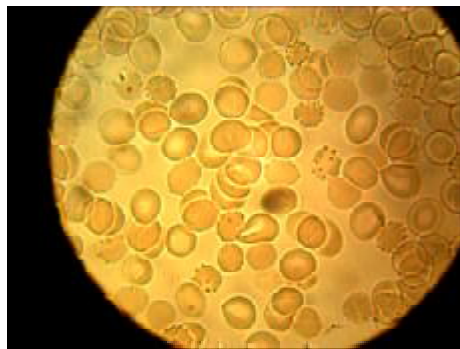


Фото 12. Мікрокартина крові модельно-біологічної апробації в 2-й дослідній групі «БЦЖ культури» (серед еритроцитів спостерігаються їжакоподібні утворення збудника туберкульозу – 10×1000).



Фото 13. Мікрокартина крові модельно-біологічної апробації в 2-й дослідній групі «БЦЖ в ампулах на масляному розчині» (серед еритроцитів спостерігаються їжакоподібні утворення збудника туберкульозу – 10×1000).



Фото 14. Мікрокартина модельно-біологічної апробації в 2-й дослідній групі «*M. tuberculosis* H₃₇R_v із середовища «Влакони» (спостерігається проникнення збудника туберкульозу в еритроцит та утворення їжакоподібної форми збудника туберкульозу – 10×1000).



Фото 15. Мікрокартина крові модельно-біологічної апробації в 2-й дослідній групі «*M. tuberculosis* H₃₇R_v культури із середовища «Влакони» (серед еритроцитів спостерігаються їжакоподібні утворення збудника туберкульозу та ураження еритроцитів – 10×1000).

Позитивний результат був отриманий при приготуванні гомогенатів з внутрішніх органів (печінка, легені, селезінка) морських свинок, інфікованих тест-штамами. Одержані культури з гомогенатів на середовищі «Влакони» та Левенштейна-Єнсена були ідентичні. Мікроскопічна картина мазків, приготованих з культур, вирощених як на середовищах «Влакони», так і на Левенштейна-Єнсена, підтверджує можливість одержання росту мікобактерій на середовищі «Влакони» на 3-6-у добу культивування біоматеріалу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

1. Застосування середовища «Влакон» зі стимулятором росту дозволяє на 2-4-у добу виявити ріст культур збудників туберкульозу людського, бичачого видів як референтних штамів, так і з патматеріалу й крові тварин, заражених збудником туберкульозу.

2. Не встановлено чітких розбіжностей у морфології культур збудників туберкульозу людського, бичачого в системі крові та вирощених на середовищі «Влакон» і Левенштейна-Єнсена, а також у морфології клітин при мікроскопії мазків, пофарбованих за Ціль-Нільсеном.

Література

1. Патоморфологические реакции, вызванные артроспорами микобактерий туберкулеза / Власенко В.В., Власенко И.Г., Василенко С.П. и др. // Вісник морфології. – 2006. – № 12 (1). – С. 46-48.
2. Власенко В.В. Туберкулез в фокусе проблем современности. – Вінниця: Наука, 1998. – 223 с.
3. До питання діагностики туберкульозу в тварин / Колос Ю., Стець В., Титаренко В. та ін. // Ветеринарна медицина України. – 2006. – № 11. – С. 10-12.

4. Овдиенко Н.П., Найманов А.Х., Солодова И.В. // Ветеринарная патология. – 2004. – № 1-2. – С. 51-54.

5. Мікробіологічні методи обстеження хворих на туберкульоз: Методичні рекомендації МОЗ (на підставі нових даних про особливості біологічного розвитку *M. tuberculosis*). – Київ, 2001. – 23 с.

STUDY OF ANTISEPTICS EFFICACY FOR DECONTAMINATION OF BLOOD TESTS AT BACTERIOLOGICAL TUBERCULOSIS DIAGNOSING

I.H. Vlasenko, H.K. Paliy, V.V. Vlasenko, Yu.B. Babychuk

SUMMARY. The results of revealing tuberculosis mycobacteria by bacterioscopic and accelerated method (with using medium «Vlacon») are comparing. It is shown that the application of offered nutrient medium has its advantages: sensitivity and resultativity of reseaches increase.

Key words: tuberculosis, mycobacteria, method of revealing mycobacteria, nutrient mediums.

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.24-002.5-036.13-085:612.017.1

М.М. Кужко, Н.М. Гульчук, І.Ф. Ільїнська, Л.М. Процик, С.Г. Подгаєвський КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ІЗОФОНУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України»

За даними авторів, у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень застосування ізофону приводить до підвищення функціональної активності реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА), позитивних змін у рівні циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), зменшує кількість хворих з негативними змінами РБТЛ з туберкуліном (РРД), сприяє підвищенню частоти та скороченню строків загоєння порожнин розпаду.

Ключові слова: ізофон, туберкульоз.

Незважаючи на високий рівень науково-практичного підґрунтя, застосування сучасних методів лікування хворих на туберкульоз легень не завжди дає змогу досягти високого відсотку одужання хворих [1]. За наявності у хворих супутньої патології та імунної недостатності сучасна антимікобактерійна терапія в ряді випадків призводить до посилення імуносупресії, що уповільнює клініко-рентгенологічну динаміку, до подовження перебування хворих у стаціонарі [2].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнти і методи

У дослідження було включено 130 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні фтизіопульмонології НІФП з 2002 по 2007 рр. Хворі були розподілені на основну (ОГ) та контрольну (КГ) групи по 65 осіб, які за тяжкістю захворювання, статтю та віком були ідентичними. Також були використані архівні дані 16 пацієнтів з туберкульозом легень, які проходили обстеження в лабораторії імунології в динаміці їх лікування.

Лікування передбачало призначення стандартної протитуберкульозної терапії (рифампіцин, піразинамід, етамбутол, стрептоміцин, ізоніазид). Відмінність між ОГ і КГ полягала у призначенні хворим ОГ ізофону, дозою 0,8 г через день, по чергово з ізоніазидом у дозі 0,3-0,45 г, протягом 2 міс., з подальшим переведенням хворих ОГ на стандартне лікування.

Усім пацієнтам проводили клінічні та лабораторні дослідження. Лабораторні обстеження включали загальні аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові, аналізи харкотиння на мікобактерії туберкульозу методом седиментації та посіву на яєчне живильне середовище Левенштейна-Єнсена [Драбкіна Р.О., Гінзбург Т.С., 1971], вивчали чутливість МБТ до антимікобактерійних препаратів I та II ряду.

Імунологічне обстеження хворих включало: визначення загальної кількості лейкоцитів крові; дослідження вмісту Т-клітин ($CD3^+$ лімфоцитів) шляхом фенотипування (модифікація Новікова Д.К., 2000); визначення проліферативної відповіді в РБТЛ у відповідь на ФГА та РРД за методикою Bach J. et Hirschorn (1963) у модифікації Григор'євої М.П. та Капелян І.І. (1972).

Концентрації Ig A, M, G у сироватці крові досліджували методом радіальної імунодифузії [Mancini G. et al., 1965]; рівень ЦІК визначали за методом Haskova V. et al. (1977).

Імунологічне обстеження хворих проводили при ушпиталенні та через 2 міс. лікування.

Результати досліджень та їх обговорення

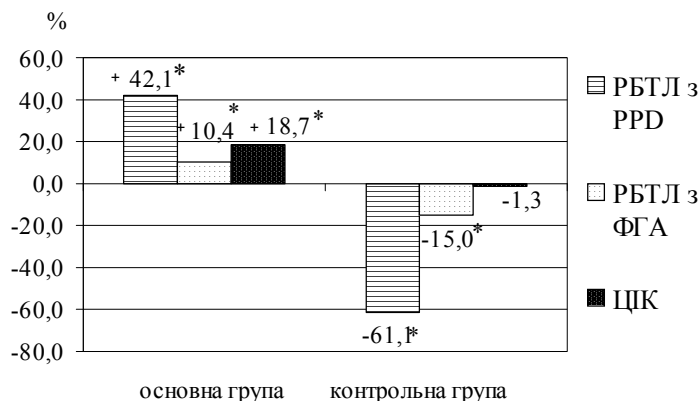
Аналіз впливу різних методик лікування на кількість $CD3^+$ не виявив достовірної динаміки у хворих основної та контрольної груп.

Середній показник РБТЛ з ФГА в досліджуваних групах на початку лікування становив $(56,1 \pm 1,8) \%$. У ході дослідження в ОГ відбувалось підвищення проліферативної відповіді Т-клітин на ФГА до $(61,9 \pm 1,5) \%$, досягаючи показників норми. У КГ спостерігалася зворотна динаміка – зменшення активності клітин до $(47,7 \pm 2,8) \%$ ($p < 0,05$). При аналізі показників РБТЛ з ФГА кожного з хворих було встановлено, що позитивна динаміка мала місце у 10 хворих $(58,8 \pm 11,9) \%$ ОГ та 3 $(20,0 \pm 10,3) \%$ КГ ($p < 0,05$).

Значення показника специфічної сенсibiliзації Т-лімфоцитів характеризувалось динамічним розвитком в цілому, зміни РБТЛ з РРД оцінювались як негативні у 6 хворих $(40,0 \pm 12,6) \%$ КГ, та у 4 $(23,5 \pm 10,3) \%$ ОГ.

При середньому значенні рівня ЦІК у досліджуваних групах $(131,0 \pm 6,6)$ ум.од. на початку лікування, в ОГ відбувалось його зменшення до $(106,5 \pm 7,8)$ ум.од., в КГ показник практично не змінився – $(132,6 \pm 15,0)$ ум.од. Нормалізація підвищених рівнів ЦІК відбувалася в 11 $(64,7 \%)$ хворих ОГ та 5 $(33,3 \%)$ – КГ, негативна тенденція спостерігалась у 4 $(23,5 \%)$ хворих основної та у 5 $(33,3 \%)$ – контрольної груп.

Результати аналізу сумарної динаміки імунологічних показників представлені на мал. 1.



Мал. 1. Сумарна динаміка окремих показників імунітету хворих на вперше діагностований туберкульоз легень обох груп наприкінці курсу лікування ізофоном:

(+) – позитивна динаміка показника; (-) – негативна динаміка показника; * – відмінність між показниками статистично достовірна ($p < 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Негативна спрямованість змін в КГ, яка проявлялась вірогідним зменшенням функціональної активності Т-клітин, зростанням рівня специфічної сенсibilізації Т-лімфоцитів на тлі високого рівня ЦІК, є закономірним проявом імуносупресивної дії ізоніазиду та рифампіцину. Зникнення симптомів інтоксикації у хворих, в комплексне лікування яких було включено ізофон, спостерігалось раніше – через $(3,2 \pm 0,3)$

тиж., у контрольній групі – через $(4,3 \pm 0,4)$ тиж. ($p < 0,05$).

Хворі ОГ характеризувались тенденцією до швидшої нормалізації аускультативних ознак запалення, катаральні явища були через 2 міс. у 8 (12,3 %) пацієнтів ОГ та у 12 (18,5 %) хворих КГ ($p > 0,05$).

Аналіз строків припинення бактеріовиділення не виявив суттєвої різниці у досліджуваних групах (табл. 1).

Таблиця 1

Терміни припинення бактеріовиділення при лікуванні у хворих на вперше виявлений туберкульоз ($M \pm m$)

Група хворих	Бактеріовиділювачі		Припинено бактеріовиділення через 6 міс.		Середні терміни припинення бактеріовиділення місяці
	абс. (n)	%	абс. (n)	%	
Основна	45	$69,2 \pm 6,2$	41	$91,1 \pm 7,3$	$2,3 \pm 0,2$
Контрольна	51	$78,5 \pm 6,2$	49	$96,1 \pm 7,0$	$2,4 \pm 0,2$
p (ОГ – КГ)	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Наприкінці 2-го місяця лікування рентгенологічна позитивна динаміка спостерігалась у 63 осіб – $(96,9 \pm 2,1)$ % ОГ, в контрольній групі – у 59 пацієнтів $(90,8 \pm 3,6)$ % (до ознак позитивної динаміки відносили повне або часткове розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін, закриття порожнин деструкцій або зменшення їх розмірів). До 6-го міс. від початку лікування позитивні зміни в рентгенологічній картині в ОГ спостерігались у 96,9 % хворих, в КГ показник становив 98,5 % ($p > 0,05$).

Середні терміни загоєння порожнин в ОГ склали $(3,0 \pm 0,2)$ міс., у КГ цей показник складав $(3,9 \pm 0,3)$ міс. ($p < 0,05$).

Протягом перших 2 міс. рубцювання порожнин деструкції було досягнуто у 27 $(50,9 \pm 6,9)$ % хворих ОГ та 21 $(40,4 \pm 6,8)$ % пацієнта КГ. Вказана динаміка, на нашу думку, пов'язана з меншою частотою розвитку побічних реакцій на терапію, що застосовувалась у хворих ОГ, від чого залежала необхідність тимчасової відміни декількох основних протитуберкульозних препаратів, а також наявністю у ізофона репаративних властивостей.

Висновки

1. За наявності імунологічної недостатності у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень застосування методики лікування ізофо-

ном на тлі комбінованої хіміотерапії приводить до позитивних зрушень в імунній системі. Вони проявляються підвищенням функціональної активності Т-клітин у 58,8 % хворих, на відміну від 20,0 % у контрольній групі, позитивними змінами ЦІК у ході лікування у 64,7 % хворих, порівняно із 33,3 % у контрольній групі, а також на 16,5 % зменшенням кількості хворих з надмірною туберкуліною сенсibilізацією, що доводить імунокоригувальні властивості препарату при двомісячному інтермітуючому режимі застосування.

2. Клінічна ефективність біфункціонального імуномодулятора ізофон при скороченій інтермітуючій методиці його застосування полягає у зростанні частоти рубцювання порожнин розпаду на 10,5 % протягом перших 2 міс. лікування, скороченні на $(0,9 \pm 0,1)$ міс. строків загоєння каверн у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та більш ранньому (на 1-1,5 тиж.) зникненні симптомів інтоксикації, порівняно з хворими контрольної групи.

Література

1. Феценко Ю.І. Стан надання фтизіатричної допомоги населенню України // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 3. – С. 5-8.
2. Просветов Ю.В. Ефективність хіміотерапії хворих на туберкульоз легень з деякими супутніми захворюваннями // Актуальні питання медичної науки та практики: зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2006. – Вип. 70, кн. 2. – С. 238-242.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF ISOphon ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED LUNG TUBERCULOSIS

M.M. Kuzhko, N.M. Hulchuk, I.F. Ilyinska, L.M. Protsyk, S.H. Podhayevsky

SUMMARY. According to the authors, data the application of isophon along with combined

chemotherapy leads to a significant functional activity of blast-transformation reaction with phytohemagglutinin (PHA), positive changes in the level of curculating immune complex, decreases the number of patients with negative changes of blast-transformation reaction with PPD, promotes the rise of frequency and terms of healing of cavernae shortening, improvement of chemotherapy tolerance.

Key words: isophon, tuberculosis.



© Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Мойсеева Г.В., 2009
УДК 616.921.5-084+351.774«313»

В.І. Задорожна, А.Ф. Фролов, Г.В. Мойсеева

ІМУНОПРОФІЛАКТИКА ГРИПУ ТА ЇЇ ПЕРСПЕКТИВИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

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

Обговорюються питання імунопрофілактики грипу, зокрема в умовах сезонного підйому його захворюваності та пандемії. Дано характеристику існуючих вакцин (цільновіронні, спліт-, субдинні, віросомальні) та показано перспективу застосування новітніх препаратів. Висвітлено проблеми, пов'язані з необхідністю широкого застосування імунопрофілактики у зв'язку з пандемією.

Ключові слова: імунопрофілактика грипу, тривалентні грипозні вакцини, новий вірус грипу H1N1, сезонний грип, пандемія грипу.

Розширення наших знань про молекулярно-генетичну структуру вірусу грипу сприяло активній розробці інноваційних вакцинних і противірусних препаратів і ще раз засвідчило актуальність проблеми цієї інфекції. Перш за все це пов'язано з унікальною мінливістю її збудника, наявністю його чисельних природних резервуарів (птахи, тварини) зі значним потенціалом адаптації до людського організму за рахунок мутацій, рекомбінацій, утворення реасортантних варіантів, зокрема на тлі інтенсивних міграційних процесів як в людській популяції, так і в тваринному світі. Зазначене обумовлює необхідність постійного контролю активності епідемічного процесу цієї інфекції, одним із найефективніших засобів якого є вакцинопрофілактика.

Метою роботи було висвітлення проблеми імунопрофілактики грипу, зокрема з урахуванням реалізації пандемічного потенціалу його збудника, що визначений як новий вірус A(H1N1).

Багаторічними спостереженнями встановлено, що під час високих епідемічних підйомів сезонного грипу може перехворіти близько 5-20 % населення Земної кулі [1, 2]. Серед захворілих 40-60 % припадає на людей статечного віку. Щорічно у світі від грипу гине близько 250-500 тис. осіб. Лише у США цей показник сягає 36 тис.

За офіційними статистичними даними, в Україні протягом 2001-2008 рр. щорічно хворіло 0,15-2 %

населення, що згідно з наведеними цифрами, можна оцінити як низьку або середнього рівня інтенсивність епідемічного процесу цієї інфекції. Однак при цьому необхідно враховувати заниження рівнів захворюваності за рахунок звернення не всіх захворілих за медичною допомогою та гіподіагностики за умов відсутності етіологічного підтвердження. В Україні офіційні дані щодо летальності внаслідок захворюваності на грип також не відображають реальної ситуації, оскільки реєструються лише випадки, пов'язані з гострим перебігом захворювання та його гіпертоксичними формами.

Питання про ймовірність розвитку пандемії грипу, пов'язаного з новими вірусами, зокрема пташиними, та розробки заходів щодо запобігання їй обговорюються протягом декількох останніх років. Активно розробляються засоби профілактики, у тому числі специфічної.

Вакцинопрофілактика сезонного грипу тривалентними вакцинами, що містять одночасно антигени проти трьох варіантів вірусу грипу, які за прогнозами ВООЗ визнані як епідемічно актуальні для наступного сезону (H1N1, H3N2 та B), здійснюється у світі вже понад 20 років [2]. На сезон 2008/2009 рр. для північної та сезон 2009 р. для південної півкулі штамовий склад вакцин був однаковим (A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus; A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus; B/Florida/4/2006-like virus). Його визначають на підставі даних молекулярно-генетичного аналізу штамів вірусу грипу, ізольованих у різних країнах світу протягом попередніх епідемічних підйомів цієї інфекції та в міжепідемічний період. Рішення про штамовий склад вакцин приймається двічі на рік (у лютому – для Північної півкулі, у вересні – для Південної півкулі) [3]. За період, що минув з 1972 р., було внесено 39 змін до їх складу.

З кожним роком збільшується обсяг вироблених вакцин, який у 2008 р. сягнув 400 млн доз. На жаль, в Україні рівень охоплення населення

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

щепленнями проти грипу вкрай недостатній. У попередні роки щорічно щепили близько 400 тис. осіб, а в останній період завдяки зусиллям антивакцинальної кампанії цей показник значно знизився.

Вакцинопрофілактика грипу, забезпечуючи захист реципієнта вакцини, на популяційному рівні обумовлює зниження показників захворюваності, госпіталізації та летальності, ймовірності розвитку ускладнень і загалом інтенсивності циркуляції вірусу грипу. З економічної точки зору, за рахунок вакцинації відбувається зменшення навантаження на лікарів (візити за викликом, амбулаторні прийоми, стаціонарне лікування, у тому числі ускладнень і загострення хронічних захворювань), витрат на лікування та реабілітацію, днів непрацездатності. Головними групами ризику щодо захворюваності на грип, зокрема з тяжким ступенем та ймовірністю ускладнень, тобто такими, що потребують захисту в першу чергу, є діти молодшого віку, люди 65 років і старші, пацієнти з хронічними захворюваннями легень (астма, обструктивні ураження тощо), серцево-судинної системи та інші, з імуносупресивними станами, вагітні, особи, які мешкають в умовах, що сприяють активній реалізації механізму передачі вірусу грипу (гуртожитки, інтернати, в'язниці тощо), працівники сфери обслуговування, медичні працівники.

До групи ризику належать також пацієнти з персистентними інфекціями, зокрема етіологічно пов'язаними з вірусами родини *Herpesviridae* [4], що характеризуються частими рецидивами. Зазначене обумовлено імуносупресивною дією цих вірусів, а також активізацією під впливом грипозної інфекції пов'язаного з ними інфекційного процесу. Рівні охоплення щепленнями у групах ризику різко відрізняються в різних країнах світу, навіть з високим економічним розвитком. Наприклад, у країнах Західної Європи щепленість медичних працівників під час сезону 2007/2008 рр. коливалася в межах 10-25 %, що порівняно з більшістю країн Східної Європи можна вважати високими показниками.

Велике значення щодо рівня охоплення щепленнями декретованих контингентів має включення імунопрофілактики грипу до Календаря щеплень країни (США) або реалізація країною національної програми імунізації. Наприклад, у 5 країнах, де рекомендовано вакцинацію школярів (Чилі, Китай, Республіка Корея, Румунія та Тайвань), цей показник на сезон 2005/2006 рр. для вікової групи 0-17 років складав 23-62 %, у той

час як за відсутності таких рекомендацій (Австралія, Аргентина, Польща, Туреччина) – лише 8-10 % [5].

Рекомендаціям щодо вакцинації як населення загалом, так і окремих груп ризику, передували тривалі клініко-епідеміологічні дослідження з вивчення імуногенності та безпечності грипозних вакцин [6-15]. Прикладом їх високої імуногенності може бути той факт, що серед дітей віком 6 міс. - 3 роки через 1 місяць після отримання 2-ї дози спліт-вакцини специфічні антитіла в захисних титрах (антигемаглютиніни) мали 91,8 % вакцинованих до штаму *A/Johannesburg/33/94* (H3N2), 81,6 % до штаму *A/Singapore/6/86* (H1N1), 93,9 % до штаму *B/Beijing/184/96* [16].

Натепер серед сезонних вакцин переважають інактивовані цільновіріонні, спліт- (розщеплені), субодиночні (містять антигени – гемаглютинін H і нейрамінідазу N) та віросомальні. Їх отримують, головним чином, з використанням курячих ембріонів та культури клітин. Віросому можна собі уявити як «порожній» віріон з діаметром близько 150 нм, який позбавлений нуклеокапсиду та генетичного матеріалу повноцінного вірусу [17]. Антигени H та N знаходяться на двохшаровій фосфоліпідній мембрані. Віросоми мають виражені ад'ювантні властивості за рахунок того, що їх віросоподібна структура забезпечує адекватну презентацію антигенів В-клітинам, частковий захист від позаклітинного руйнування, створюючи так зване «депо» антигенів.

На різних стадіях розробки та випробувань (доклінічних, клінічних) знаходиться й ряд грипозних вакцинних препаратів, отриманих за іншими технологіями. Насамперед, це рекомбінантні вакцини з використанням бактерійних штамів – продуцентів антигенів за рахунок внесення фрагментів геному вірусу, що відповідають за експресію антигенів H та N, в клітину мікроорганізму (плазміді) [18]. Продуцентами грипозних антигенів можуть бути віруси рослин (*potato virus A*, бакуловіруси тощо) з вбудованими в геном фрагментами, що забезпечують наявність у них епітопів вірусу грипу [19]. Це можуть бути трансгенні рослини (тютюн), які також продукують зазначені антигени [20]. Очищені антигени в подальшому можуть бути використані як для отримання віросомних, так і субодиночних вакцин. Першу фазу клінічних випробувань проходять так звані поліепітопні вакцини, які потенційно розглядаються як вакцини універсального захисту від грипу, етіологічно пов'язаного з вірусами типів A (H1, H3,

H5) та B за рахунок стимуляції як В-клітин, так і Т-хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів [21].

З метою зменшення антигенного навантаження, зниження реактогенності та розширення обсягу охоплення щепленнями запропонована спліт-вакцина, що вводиться внутрішньошкірно [10, 13]. Особливо актуальною вона є для застосування у людей похилого віку.

Крім ін'єкційних вакцин розробляються інтраназальні інактивовані (зокрема γ -випромінюванням), які ще мають назву мукозальних [22]. Мукозальні вакцини можуть бути субодиночними з використанням ад'юванту на підставі речовин, подібних до сурфактанту, що забезпечує розвиток як гуморального імунітету, так і клітинної відповіді [23]. Поряд із зазначеними вище вакцинними препаратами продовжується дослідження атенуйованих вакцин, зокрема із використанням температурозалежного варіанту вірусу [24].

Основними напрямками збільшення обсягу вакцин є використання клітинних культур замість курячих ембріонів для накопичення вірусу, отримання антигенів генно-інженерними методами та застосування ад'ювантів, які дозволяють зменшувати кількість антигену на дозу вакцини.

Проводяться розробки щодо одержання моноклональних антитіл з перехресним потенціалом захисту від вірусів різних субтипів, які передбачається використовувати як для лікування сезонного та пандемічного грипу, так і його профілактики у групах ризику [25]. Експериментально показано суперкаталітичну активність важкого ланцюга (JN1-2-H) моноклональних антитіл, так званих антигеназ, які отримані до фрагменту протеїну TGLRNGITNKVNSVIEK гемаглютиніну H1, та обговорюється перспектива їх застосування [26].

У зв'язку з появою нового вірусу грипу H1N1 і оголошенням ВООЗ 6-ї фази пандемії грипу, викликаної цим вірусом, нагальною проблемою є питання специфічного захисту населення планети.

На прикладі США розраховано ефективність впровадження вакцинації в різні строки після початку захворюваності при пандемічному грипі [27]. Ці розрахунки проводилися в 2006 р. і стосувалися, головним чином, пташиного грипу. За відсутності вакцинації перехворіти може до 34 % населення. У разі початку масової вакцинації через 30 днів від реєстрації першого випадку у світі з рівнем імунізації щоденно 1 % населення (для США – 3 млн осіб на день), з наданням переваги дітям віком 0-16 років, за умов одержання 2 доз вакцини перехворіє лише 1 % населення. Якщо

специфічну профілактику розпочати на 60-й та 90-й дні, то ці показники відповідно будуть становити 13 і 31 %.

Наведені дані є середніми, а дійсна картина розповсюдження вірусу буде залежати від імунногенності вакцинного препарату, яка може варіювати в широких межах, застосування паралельно ряду протиепідемічних заходів, спрямованих на зниження активності механізму передачі збудника, прошарку кросс-імунітету (тобто перехресного захисту при інфікуванні вірусами з різним ступенем антигенної спорідненості) як на популяційному рівні, так зокрема в окремих вікових групах тощо. Крім того, необхідно враховувати особливості епідемічного процесу грипу, пов'язаного з новим вірусом, які за певними показниками наближаються до сезонного. Все це дозволяє припустити, що імунопрофілактика, розпочата в строки, наближені до передсезонного періоду, буде мати достатньо високу ефективність.

В останній час багато досліджень присвячено вивченню кросс-імунітету при інфікуванні вірусами грипу, що відносяться до різних класів. Позитивні дані отримано для пташиних вірусів H5N1 та людських H3N2 при імунізації відповідними субодиночними вакцинами з ад'ювантом MF59 [28, 29]. Натепер CDC надано інформацію щодо результатів вивчення кросс-імунітету до вірусів H1N1 при вакцинації сезонними вакцинами 2005-2007 рр. та нового вірусу грипу (*California/04/2009*) [30]. Антитіла до нового вірусу перед вакцинацією сезонними вакцинами було визначено у 6-9 % обстежених віком 18-64 роки та у 33 % – старше 60 років. Імунізація сезонними вакцинами сприяла зростанню титрів антигемаглютинуючих антитіл до нового вірусу у дорослих в 2 рази, у той час як до вірусів, що входили до складу вакцини – у 12-19 разів. Частка серопозитивних до нового вірусу H1N1 серед осіб старше 60 років після вакцинації сезонними вакцинами зросла до 43 %. Серед дітей віком 6 міс. – 9 років антитіла до нового вірусу перед вакцинацією визначали лише в групі 5-9 років (8 %), рівень яких після вакцинації не збільшився. Зазначене свідчить про низьку ефективність вакцин, які використовувалися протягом 4 попередніх сезонів, щодо грипу, про пандемію якого оголошено ВООЗ, та про необхідність розробок в цьому напрямку з метою забезпечення населення планети достатньою кількістю вакцини.

Згідно з розрахунковими даними ВООЗ, наданими в березні 2009 р. відносно перспективи випуску сезонних вакцин і вакцин проти панде-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

мічного пташиного грипу, етіологічно пов'язано-го з вірусом H5N1, отримати понад 7000 млн доз препарату проти пташиного грипу за сприятливих умов можна за 12 міс. [31]. Однак у доповненні до цього документу, датованому травнем 2009 р., зазначається, що надати такі прогнози для вакцини проти грипу, який викликається новим вірусом H1N1, поки що складно, оскільки існують значні відмінності у біологічних властивостях цих збудників.

Відмінності цього вірусу від інших обумовлюють і той факт, що згідно з результатами аналізу захворюваності, викликаной новим вірусом H1N1, у порівнянні із сезонним грипом дещо відрізняються групи ризику. Головними серед них є дорослі молодого віку, у тому числі без хронічної патології, пацієнти з хронічними захворюваннями легень, серцево-судинної системи, діабетом, ожирінням, імунodefіцитами, вагітні. При цьому слід урахувати, що 85 % працездатного населення з хронічною патологією припадає на країни, що розвиваються, і більшість з них не здатні забезпечити себе вакцинними препаратами. Крім того, теперішня пандемія є першою в історії людства, яка відбувається на тлі широкого розповсюдження ВІЛ-інфекції, що утруднює прогнози відносно летальності та потенційної мінливості вірусу.

Одночасно не треба забувати про той факт, що на тлі розповсюдження нового вірусу H1N1 буде продовжуватися циркуляція збудників сезонного грипу та в меншій мірі – пташиного. Зазначене, з одного боку, потребує відповідних профілактичних заходів, зокрема виробництва сезонних вакцин, з іншого – становить потенційну загрозу утворення реасортантних вірусів, проти яких вакцини поточного періоду можуть виявитися неефективними або низькоефективними.

Натепер в Україні розробляється стратегія вакцинації населення проти грипу, зокрема спричиненого новим вірусом H1N1. Потребують вирішення окремі законодавчі та фінансові аспекти, пов'язані з розширеною кампанією імунізації, окремим питанням є організація та проведення попередньої роботи з населенням із залученням усіх існуючих засобів масової інформації.

Однак, незважаючи на існування значної низки проблем щодо вакцинопрофілактики грипу, на сьогодні вона залишається найефективнішим заходом індивідуального захисту проти цієї інфекції, а при пандемії за умов проведення кампаній вакцинації – популяційного.

Висновки

1. Сучасні вакцини проти грипу є високоімунотогенними та низькоректогенними препаратами, що забезпечують як індивідуальний захист реципієнта препарату, так і в разі широкого їх використання сприяють зниженню циркуляції вірусу грипу серед людської популяції, впливаючи на рівень захворюваності, тяжкість клінічного перебігу та летальність.

2. Напередодні сезону грипу та за умов пандемічного розповсюдження нового вірусу грипу H1N1 проблема вакцинопрофілактики цієї інфекції набуває надзвичайного значення. Передусім захисту потребують особи з груп ризику, серед яких ймовірність тяжкого ступеня захворювання найвища.

3. Основними проблемними питаннями сьогодення є забезпечення населення якомога раніше достатньою кількістю вакцини, зокрема проти грипу, що викликається новим вірусом H1N1, вирішення певних законодавчих та фінансових аспектів, проведення попередньої роботи з населенням із залученням усіх існуючих засобів масової інформації.

Література

1. The origin of the recent swine influenza A(H1N1) virus infecting humans // V. Trifonov, H. Khiabani, B. Greenbaum, R. Rabadan // Euro Surveill. – 2009. – V. 14, N 17. – P. 191-193. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19193>
2. Twenty years' experience with the safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza vaccine / A.M. Palache, J. Nauta, V. de Regt, I.A. Bruijn // J. Drug Assessment. – 2005. – N 8. – P. 1-15.
3. WHO Global Influenza Surveillance Network. – 2009. – <http://www.who.int/csr/disease/influenza/influenzanetwork/en/index.html>
4. Fuller D.G., Davie G., Lamb D. Analysis of respiratory viral coinfection and cytomegalovirus isolation in pediatric inpatients // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2005. – V. 24, N 3. – P. 195-200.
5. De Lataillade C., Auvergne S., Delannoy I. 2005 and 2006 seasonal influenza vaccination coverage rates in 10 countries in Africa, Asia Pacific, Europe, Latin America and the Middle East // J. Public Health Policy. – 2009. – V. 30, N 1. – P. 83-101.
6. Comparison of immunogenicity and tolerability of a virosome-adjuvanted and split influenza vaccine in children / G. Kanra, P. Marchisio, C. Feiterna-Splering et al. // Pediatr. Infect. Dis. – 2004. – V. 23. – P. 300-306.
7. Immunogenicity and safety of a virosomal influenza vaccine in HIV-infected children / G. Zuccotti, C. Cucchi, D. Sala, M. Giovannini // Acta Paediatr. – 2002. – V. 91. – P. 486-487.
8. Immunogenicity and safety of an adjuvanted influenza vaccine in patients with decompensated cirrhosis / G. Gaeta, G. Stornaiuolo, D. Precone et al. // Vaccine. – 2002. – V. 20, N 5. – P. 833-835.
9. Immunogenicity and safety of three commercial influenza vaccine in institutionalized elderly / F. Preglasco, C. Mensi, W.

Serpilli et al. // Aging. Clin. Exp. Res. – 2001. – V. 13. – P. 38-43.

10. Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial / D. Holland, R. Booy, F. De Looze et al. // J. Infect. Dis. – 2008. – V. 198. – P. 650-658.

11. Long-term clinical trial safety experience with the inactivated split influenza vaccine, Vaxigrip[®] / V. Delore, C. Salamand, G. Marsh et al. // Vaccine. – 2006. – V. 24. – P. 1586-1592.

12. Long-term experience with the inactivated split influenza vaccine, Vaxigrip[™] / V. Delore, C. Deroche, R. Dumas et al. // 5th International Conference on Influenza OPTIONS (Okinawa, Japan, 7–11 October, 2003). – Japan, 2003.

13. Nicolas J.F., Guy B. Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice // Expert Rev. Vaccines. – 2008. – V. 8, N 7. – P. 1201-1214.

14. Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines // Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): CPMP/BWP/214/96/ – 1997.

15. Rubel F. Inactivated influenza virus vaccines in children // Clin. Infect. Dis. – 2004. – V. 38, N 5. – P. 678-688.

16. Safety and immunogenicity of a paediatric presentation of an influenza vaccine // M. Gonzalez, M.C. Pirez, E. Ward et al. // Arch. Dis. Child. – 2000. – V. 83, N 6. – P. 488-491.

17. Moster C., Metcalfe I.C., Viret J.F. Virosomal adjuvanted antigen delivery systems // Expert Rev. Vaccines. – 2003. – V. 2, N 2. – P. 189-196.

18. Гордон А. Вакцины и вакцинация: обзорная статья // Междунар. мед. журн. – 2002. – № 1. – <http://medi.ru/imj>

19. Development of an oral vaccine for the Avian influenza virus / V. Condelli, M.T. Lanorte, A.Vitti et al. // Abstract Crucell: Influenza Vaccines for the World (27-30 April 2009, Cannes, France). – IVW 2009.

20. Plant-produced HA from A/Indonesia/05/05 protects ferrets against homologous challenge infection / V. Yusibov, Y. Shoji, C. E. Farrance et al. // Ibid. – IVW 2009.

21. Kate-Ivovitz E., Singer Y., Ben-Yedidia T. Multimeric Epitope-Based Universal Vaccine Against Influenza // Ibid. – IVW 2009.

22. Intranasal flu vaccine protective against seasonal and H5N1 avian influenza infections / M. Alsharifi, Y. Furuya, T.R. Bowden et al. // Ibid. – IVW 2009.

23. Immune responses to nasal vaccination of HA vaccine with a new natural mucosal adjuvant, pulmonary surfactant medicine Surfacten and its synthetic compound in mice and mini-pigs / H. Kido, D. Mizuno, T. Takei et al. // Ibid. – IVW 2009.

24. Evaluation of pandemic candidates for live attenuated influenza vaccine / L. Rudenko, J. Desheva, N. Larionova, A. Rekstin // Ibid. – IVW 2009.

25. Friesen R. Heterosubtypic neutralizing monoclonal antibodies for effective prophylactic and therapeutic treatment of seasonal and pandemic influenza // Ibid. – IVW 2009.

26. Uda T., Hifumi E. Perspectives of «Super catalytic antibodies (Antigenase)» for prevention from the infection of influenza virus type A // Ibid. 1. – IVW 2009.

27. Strategies for mitigating an influenza pandemic / Ferguson N.M., Cummings D.A.T., Fraser C. et al. // Nature. – 2006. – V. 442. – P. 448-452.

28. Homologous and heterologous protection demonstrated in ferrets vaccinated with novartis investigational MF59-adjuvanted H5N1 prepandemic influenza vaccine and a like H5N1 subunit vaccine / C. Runham, D. Cawthon, G. Meister et al. // Abstract Crucell: Influenza Vaccines for the World (27-30 April 2009, Cannes, France). – IVW 2009.

29. O'Hagan D.T., Pellegrini M. MF59-adjuvanted influenza vaccine (Fluad) in the elderly: cross reactivity against different A/H3N2 drifted strains // Ibid. – IVW 2009.

30. Serum cross-reactive antibody response to novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine / J. Katz, K. Hancock, V. Veguilla et al. // MMWR. – 2009. – V. 58, N 19. – P. 521-524.

31. Wyman O. Influenza vaccine supply and demand: Summary of findings // WHO/IPMA. – March, 2009. – http://www.oliverwyman.com/ow/pdf_files/Influenza_Vaccine_Supply__Demand_Study_-_Summary_of_Findings.pdf

INFLUENZA IMMUNOPROPHYLAXIS AND ITS PROSPECTS UNDER MODERN CONDITIONS

V.I. Zadorozhna, A.F. Frolov, H.V. Moyseyeva

SUMMARY. *The questions of influenza immunoprophylaxis, including the seasonal morbidity and pandemic, are considered. Description of existent vaccines (whole virion, split-, subunit, virosomal) is given and the prospect of application of the newest preparations is shown. Problems, related to the necessity of extended vaccination in connection with a pandemic, are discussed.*

Key words: *influenza immunoprophylaxis, trivalent influenza vaccines, new influenza virus H1N1, seasonal influenza, influenza pandemic.*

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

© Трихліб В.І., 2009
УДК 616.936

В.І. Трихліб

ДЕЯКІ ПИТАННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ МАЛЯРІЇ

Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ»

Наведений огляд літератури щодо питань епідеміології малярії. Охарактеризовано фактори, які впливають на підвищений ризик захворювань.

Ключові слова: плазмодій, комарі анофелес, імунітет, інфекційний укус.

Серед найбільш розповсюджених і актуальних інфекційних захворювань у світі є малярія. І все це незважаючи на Глобальну програму ліквідації малярії у світі, яка була розпочата ВООЗ у 50-х роках минулого сторіччя. Попри успіхи, яких було досягнуто у

боротьбі з малярією, в багатьох країнах залишаються актуальними питання епідеміології цієї хвороби.

За даними ВООЗ, у 2008 р. 109 країн світу були ендемічними щодо малярії, з яких 45 знаходяться на африканському континенті (табл. 1). В Африці найбільша захворюваність реєструється в країнах на півдні від Сахари (до 70-90 % всіх випадків). У той же час у країнах, де раніше малярія була ліквідована, зростає кількість «завезених» випадків і вторинних від завезених, виникає власна (місцева) малярія.

Таблиця 1

Країни, ендемічні щодо малярії

Континент, регіон	Країна
Азія та Океанія	Азербайджан, Афганістан, Бангладеш, Бутан, Вануату, В'єтнам, Індія, Індонезія, Іран, Ірак, Ємен, Камбоджа, КНР, Лаос, Малайзія, М'янма, Непал, ОАЕ, Оман, Пакистан, Папуа-Нова Гвінея, Саудівська Аравія, Соломонові Острови, Сирія, Таджикистан, Таїланд, Філіппіни, Шрі-Ланка
Африка	Алжир, Ангола, Бенін, Ботсвана, Буркіна-Фасо, Бурунді, Габон, Гамбія, Гана, Гвінея, Гвінея-Бісау, Джибуті, Єгипет, Заір, Замбія, Зімбабве, Камерун, Кабо-Верде, Кенія, Конго, Кот-Д'Івуар, Коморські острови, Ліберія, Маврикій і Мавританія, Мадагаскар, Малаві, Малі, Марокко, Мозамбік, Намібія, Нігер, Нігерія, Сан-Томе і Принсіпі, Свазіленд, Сенегал, Сомалі, Судан, Сьєрра-Леоне, Танзанія, Того, Уганда, ЦАР, Чад, Екваторіальна Гвінея, Ефіопія + Еритрея, ЮАР
Центральна і Південна Америка	Аргентина, Беліз, Болівія, Бразилія, Венесуела, Гаїті, Гайана, Гватемала, Гвіана, Французька, Гондурас, Домініканська Республіка, Колумбія, Коста-Ріка, Мексика, Нікарагуа, Панама, Парагвай, Перу, Сальвадор, Суринам, Еквадор

Щорічно реєструється близько 300-500 млн клінічних випадків малярії [1]. У 2006 р. (ВООЗ, 2008 р.) у світі було зареєстровано біля 247 млн випадків малярії з 3,3 млрд людей, які перебували в умовах ризику інфікування. З цієї кількості 2,1 млрд перебували у країнах з низьким ризиком інфікування (<1 випадку на 1 000 населення), 97 % з них жили в країнах поза Африкою. Також 1,2 млрд проживали в районах з високим ризиком інфікування (1 випадок на 1 000 населення) – 49 % в африканських країнах та 37 % в регіонах Південно-Східної Азії. Необхідно звернути увагу на те, що 80 % випадків захворювань в Африці були в 13 її країнах та більше половини випадків у Нігерії, Демократичній Республіці Кон-

го, Ефіопії, Об'єднаній Республіці Танзанія та Кенії. Серед випадків, які реєструвалися поза африканських країн, 80 % було в Індії, Бангладеш, Індонезії, Папуа-Нова Гвінея та Пакистані.

З урахуванням цих даних, а також у зв'язку з тим, що щорічно біля 30 млн осіб з Європи відвідують ендемічні щодо малярії країни, виникла необхідність у зборі інформації стосовно питання епідеміології малярії. Це необхідно тому, що спостерігається зростання кількості мандрівників, які не приймають хіміопрофілактичні засоби, що, в свою чергу, є причиною зростання випадків імпортованої малярії серед дорослих. Більша частина випадків щорічної привозної малярії у країнах викликана *non-falciparum* різновидами. В Європейсь-

кому союзу також на даний час мешкає біля 13 млн іммігрантів, значна кількість яких прибуває з країн, високо ендемічних щодо малярії. Внаслідок цього у західних країнах спостерігається зростання кількості деяких інфекційних захворювань, у тому числі й малярії [2]. При цьому рівень завезеної тропічної малярії може бути високим (у Франції в деякі роки – до 80 %, в Німеччині та Великій Британії – біля 60 %, у США – біля 40 %) [3].

Робітники, мандрівники, в тому числі з України, перебувають у країнах з різним рівнем ризику захворюваності, тривалістю та місцем перебування в одній країні, що призводить до різного рівня захворювання на малярію. Є дані, що в країнах з низьким ризиком інфікування, не ендемічних щодо малярії, але які знаходяться поруч з ендемічними країнами, існує ризик захворювання та виникнення імпортованої малярії. Прикладом цього є захворюваність серед німецьких мандрівників, які перебували в Домініканській Республіці, яка не вважається ендемічною щодо малярії, і тому не виконувалися хіміопротифілактичні заходи. Ці люди захворіли на малярію протягом 1-2 тижнів після прибуття додому. За розрахунком дослідників, захворюваність у мандрівників з Німеччини, Австрії та Іспанії до цієї країни може бути на рівні 2,73, 3,3 та 1,8 на 100 000 відповідно. Також спостерігались випадки малярії у робітників у східній частині даної республіки, де є значна кількість носіїв збудника малярії, з чим пов'язана легка передача хвороби. При обстеженні іммігрантів, мандрівників рядом дослідників було встановлено, що малярія є найчастішою причиною лихоманки.

На розповсюдження малярії, збільшення кількості її випадків впливають також війни, під час яких погіршується стан території, відбувається міграція та накопичення на окремій території значної кількості населення, ускладнюється проведення заходів щодо боротьби з даною інфекцією (приклад – Афганістан, Таджикистан, Ліберія, Сьєрра-Леоне та ін.). Санітарні втрати від інфекційних захворювань можуть значно перевищувати рівень поранень. Так, під час війни у В'єтнамі втрати американських військових від малярії були до 50 %. У період війни в Афганістані в структурі інфекційних захворювань відсоток малярії був на рівні 2,7-5,0 %. При цьому спостерігалися мікст-інфекції: тифо-паратифозні захворювання + малярія (0,3-0,7 %), вірусний гепатит + малярія (0,2-0,4 %).

На даний час Україна бере активну участь у миротворчій діяльності. Українські військовослуж-

бовці направляються до ендемічних за великою кількістю інфекційних хвороб (у тому числі і за малярією) країн. З урахуванням завдань, що на них покладені, військовослужбовці перебувають в місцях з різним рівнем інфікування. У той же час не всі дотримуються правил індивідуальної профілактики і тому серед них спостерігається значний рівень захворюваності.

Метою роботи було узагальнити дані літератури з приводу деяких протиепідемічних питань, що впливають на рівень захворюваності на малярію.

Найбільш розповсюдженим збудником малярії у світі є *Plasmodium vivax*, у тропічних же країнах та на Африканському континенті – *P. falciparum*, який є причиною 98 % летальних випадків. Вважається, що приблизно 10 різновидів комарів анофелес відповідальні за передачу малярії в країнах, які знаходяться на півдні від Сахари. У містах це: *A. gambiae*, *A. arabiensis* та *A. funestus*. Перші 2 різновиди є найбільш важливими. *A. funestus* не був знайдений в більшості міст, але виявлений у районі Франсвілю (Габон), Мапуту (Мозамбік).

На розповсюдженість носіїв малярії, їх активність та рівень захворюваності в країнах впливає ряд факторів, до яких можна віднести такі: температура повітря, географічне розташування країни, висота над рівнем моря, сезон року, вологість ґрунту. Так, в Еритреї сезон дощів займає 2-4 міс. у рік (пік передачі малярії в одних районах між вереснем та жовтнем). Це полегшує боротьбу з передачею малярії в країні, ніж в інших регіонах Африки, де існує інтенсивна цілорічна малярія. В Еритреї у мешканців сіл рівень паразитемії був вище в 3 рази протягом місяця після дощів із середньою кількістю опадів, ніж в тих, де кількість опадів була нижче середнього [4]. Під час теплого вологого сезону року кількість випадків малярії збільшується, а під час сухого (більш прохолодного) – комарі стають менш активними і кількість випадків малярії зменшується [5].

В Еритреї в районі західної низини (на 700-1500 м вище рівня моря, з кількістю щорічних опадів 400 мм і вище) спостерігається висока сезонність передачі малярії, яка збігається із сезоном дощів, сільськогосподарською активністю. В сухих прибережних рівнинах (від 0 до 1000 м вище рівня моря та кількістю опадів менш ніж 200 мм) обмежена кількість випадків малярії, але в даних місцях зберігаються осередки, де є переносники збудників, особливо біля іригаційних каналів. У гірських місцях (на 1500-2000 м вище рівня моря

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

з кількістю опадів 200-400 мм щорічно) територія зовсім вільна від малярії. Але мешканці цих районів перебувають під підвищеним ризиком захворювання через низький рівень імунітету у них та міграцію населення. Кількість інфікованих у всіх вікових групах була вищою в зонах вологої низини [4]. В той же час в областях низької ендемічності ризик захворювання на малярію може бути різним як між околицями, так і між приміщеннями.

Серед інших факторів, що впливають на рівень захворюваності на малярію в ендемічних країнах, є: незадовільний стан житла, недостатня освіта, недоступність у препаратах і наданні медичної допомоги, міграція населення з сільськогосподарських районів до міст.

У період після Другої світової війни спостерігається швидке збільшення населення у світі, особливо в тропічних областях. У 2000 р. населення в країнах Африки на південь від Сахари оцінювалось біля 784 млн людей; до 2025 р., як очікується, його буде більш ніж 1,2 млрд [6]. До недавнього часу населення було переважно сільським. В 1900 р. менш ніж 10 % африканців жили в містах, а в 1950 р. вже 15 %. На сьогодні практично половина населення в зазначених районах Африки живе в містах або приміських зонах (45 % у 1999 р.). В наступні 25 років, як очікують, буде подальше його зростання. В цих регіонах збільшення міст та міського населення відбувається швидше, ніж в інших регіонах світу [7].

Забруднення, незадовільне житло, недостатність очистки води, різний економічний рівень розвитку – все це спостерігається під час даної урбанізації. При цьому вплив урбанізації значніший в областях, де менше опадів та є сезонність дощів. В містах зменшується рівень захворюваності порівняно із сільськими районами. Це може бути пов'язано з впливом на личинкові форми комарів. Асфальтування доріг, знищення рослинності в містах впливає на скорочення кількості місць для розвитку личинкових форм комарів. В багатьох містах кількість осередків з личинками мала, що сприяє більш ефективному контролю за ними. Але в той же час поломки каналізаційних мереж, вибоїни, сміття, шини, іригаційні системи, будівництво та ін. сприяють збільшенню штучних місць для розвитку комарів. На ризик інфікування впливають: місце розташування житла, водоймищ, наявність поруч дренажної системи, чистота території, тип житла (кількість вікон, дверей), матеріал даху, недостатність профілактичних заходів (застосування інсектицидів, над-

ліжкових сіток). В багатьох містах центральний діловий район – це єдине місце, де є централізоване водопостачання та каналізація, у нічний час може бути мала кількість населення. У той же час будівництво нових районів більш розповсюджено у приміській зоні, де можуть знаходитись болота, схили гір.

В малих містах щільність населення значно менша, є значні відкриті простори з рослинністю, населення там займається сільським господарством, яке дає мешканцям основні засоби існування. Вони займаються вирощуванням овочів, тварин та їх переробкою. Орні землі можуть бути підходящими для гніздових птахів, комарів. Прикладом є велика захворюваність на малярію у маленькому місті в центральній частині Кот-Д'Івуару з великою зеленою зоною [8]. В деяких населених пунктах близько до міст є плантації рису, а в їх межах є сади, домашня свійська худоба, яка часто пасеться в центральних районах міст, все це також сприяє підвищенню захворюваності. Ризик захворюваності в містах на малярію також залежить від етапів вирощування врожаю. Захворюваність зростає в період інтенсивних сільськогосподарських робіт під час збору врожаю, в кінці дощового сезону. Є дані про те, що має місце більша асоціація *A. gambiae* з рисовими плантаціями, ніж із садами [9].

У міського населення ризик інфікування був вищий в місцях, де поряд розміщувалися гнізда птахів. У деяких містах у центрі розташовані річки, в яких є велика кількість личинок різних видів комарів. Застосування інсектицидів, обробка будинків, застосування в домах протимоскітних сіток, фіранок, розведення риби – впливає на кількість комарів.

У той же час, у містах зі значною щільністю населення та великою кількістю осередків носіїв малярії все це може призводити до підвищення захворювань на малярію у місцевого населення. За даними різних дослідників, передача малярії в містах нижча, ніж у сільських районах. Тут також менша частота виникнення клінічних форм малярії. Як правило, в містах зменшується рівень захворюваності від периферії до центру міста, але може бути й по-різному. В містах живуть люди з різним рівнем достатку, різним видом праці, різною можливістю лікування захворювань, що також впливає на епідеміологічний стан.

Збільшується ризик малярії в осіб, які проживали поза межами міст. Це пов'язано з сільськогосподарськими роботами, поїздками у сільські райони та ін.

Люди із сільськогосподарських районів мігрують до міст за засобами існування. Міграція населення впливає на зміни в структурі передачі збудника в міських умовах. Міське населення, що виїжджає до сільських районів, розподіляється залежно від імунітету на активних передатчиків або пасивних отримувачів хвороби. Такі люди можуть отримати інфекцію та після повернення стати джерелом збудника. Мешканці гірських міст можуть бути інфіковані за рахунок сільських інфікованих мігрантів.

Переважна кількість комарів є у сільській місцевості, біля водоймищ. В той же час передача та розповсюдженість збудників можуть бути різні в межах населених пунктів, біля місць існування носіїв [10].

Відомо, що *A. gambiae* краще розмножується у штучних, тимчасових водоймищах у дощовий сезон, але під час сухого сезону самки частіше були у болотистих місцях. Забруднення води має негативний ефект на різновиди та щільність розповсюдження комарів, їх личинок, тривалість їх життя. У той же час є дані, що різновиди комарів мають здатність до пристосування до міських умов (*A. gambiae* розмножувалися у заповнених водою внутрішніх контейнерах, у забрудненій воді в Аккре, Гані) [11]. Відомо, що детергенти пригнічують розвиток личинок комарів. Роберт і співавт. відмітили в Дакарі пристосованість личинок *A. arabiensis* до високих концентрацій нітрату, забрудненості води та ін. [12]. Є дані, що в містах порівняно із сільськими районами скорочується тривалість життя різних стадій розвитку комарів.

Найбільший ризик інфікування є у жителів сільських районів. У зв'язку з урбанізацією в умовах низького рівня передачі малярії значна кількість дорослих людей у містах не мають достатньо розвинутого захисного імунітету, що може суттєво вплинути на епідеміологічну ситуацію. У той же час в містах рідко бувають великі спалахи малярії [13, 14].

У сільських районах захворюваність на малярію також пов'язана із соціально-економічним станом мешканців. Ризик інфікування та рівень паразитемії у людей був пов'язаний з будівельним матеріалом, з якого були побудовані стіни (вище рівень був там, де стіни побудовані з глини, будівель типу *Agudo*). Ризик інфікування був вищий також у приміщеннях, в яких і дах був з глини, як в Tigray в Ефіопській гірській місцевості [15]. Такі традиційні типи житла сприяють збереженню мікросередовища, зберіганню, виживанню та хар-

чуванню комарів. У південно-східних районах Шрі-Ланки знайшли сильний зв'язок між рівнем захворюваності на малярію і типом будівлі та місцем його знаходження. Ризик захворювання був більше в 2,5 разу серед мешканців, які проживали в будинках, що були вкриті солом'яним дахом і мали стіни з глини та *cadjan* (сплетене листя кокосової пальми), порівняно з будинками із цегли, загіпсованих стін і даху з черепиці. При обстеженні приміщень в будинках першого виду була знайдена велика кількість комарів, які були в численних тріщинах [16]. Ризик захворювання на малярію *P. falciparum* у людей, які проживали у будівлях з дерева, що замазані глиною, був від 63,2 до 73,1 % [17]. У той же час у дітей при ночівлі в тимчасових хатинах захворюваність була в 17 разів вища, ніж у дітей, які ночували вдома. Вищі показники захворюваності були серед дорослих, які ночували у тимчасових будинках під час збору врожаю [18]. На ризик інфікування також впливала обробка стін у приміщеннях інсектицидами. У будівлях, де обробка була здійснена раніше, люди були більш захищені від інфікування. У той же час, в приміщеннях, де стіни були оброблені недавно (в межах останніх 6 міс.), ризик інфікування був у 5 разів більше [5]. У будівлях поганої побудови частіше розміщувалися *A. culicifacies* та *A. subpictus*. У будинках, що були розміщені ближче ніж 750 м до рівчаків, було в 4,7 разу більше *A. culicifacies* і в 1,5 разу *A. subpictus*, ніж в будівлях, котрі були далі ніж 750 м [15]. В Пікіне у сухий сезон 93 % *A. arabiensis* були виявлені в житлі, розміщеному на відстані менше ніж 285 м від болота [16]. В Уагадугу, Буркіна-Фасо, у передмісті Мапуту, Мозамбик, кількість *A. gambiae* в кімнатах суттєво зменшувалась в приміщеннях при збільшенні відстані їх розташування від озера [17].

Випадки малярії частіше реєструвалися серед мешканців, котрі проживали близько до рівчаків, де були гніздові птахи. В Пікіне встановлено, що діти, які проживали на відстані 10-160 м від болота, хворіли приблизно 1 раз на рік, і по 1 випадку кожні 4 або 5 років для дітей, які проживали на відстані 785-910 м [18]. За іншими даними, клінічні випадки були 0,41 при мешканні більше ніж 100 м від болота, в той же час їх кількість збільшувалась до 2,22 у тих, хто проживав поруч із болотом. Також захворюваність у людей малярією *P. falciparum*, які проживали ближче ніж 500 м від водоймищ, була значно менша, ніж у тих, хто проживав ближче ніж 100 м. Тобто у тих, хто проживав поряд з озерами, річками і особливо з болотом, кількість

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

клінічних випадків малярії була вища. Відстань житла від боліт та річок є незалежним показником рівня клінічних епізодів малярії, при цьому найбільший зв'язок має показник відстані будівель від боліт. Встановлено, що щільність дорослих особин комарів анофелес зменшувалася при збільшенні відстані від боліт. У той же час не був знайдений зв'язок між рівнем паразитемії і відстанню в селах, які розміщувались ближче ніж 500 м від іригаційних каналів (основних ареалів розповсюдження *A. arabiensis*) [4].

У сільському районі Гамбії серед дітей, котрі проживали біля районів гніздування птахів, була вища розповсюдженість паразитозів, але нижчою вірогідність клінічних випадків, ніж у дітей, котрі проживали далі від подібних районів, що, як вважають, пов'язано з протималярійним імунітетом [19].

Рівень захворюваності на малярію у селищах залежав також від стадій росту рису, робіт на рисових полях, кількості рослинності, стану водоймищ. Рівень був вищий у селах, де були поля рису з великою кількістю води, і зменшувався, коли кількість рослинності значно збільшувалась [20]. У сільськогосподарських районах розповсюдженість *P. falciparum* у дітей молодше 15 років була різною, найменша спостерігалась у районі, де традиційно вирощується рис і є його великі плантації, і найбільш висока розповсюдженість збудника (до 77,8 %) у місцях, де вирощуються змішані культури. В зоні з великими площами рису – 60,9 %, у зоні, де вирощуються змішані культури – 54,8 %; в зонах, де традиційно дрібні фермери вирощують рис, вона дорівнює 50,0 і 49,3 % відповідно. Найвища частота тяжких випадків захворювань – у зоні, де вирощуються змішані культури (39,0 %), тоді як вони не були зареєстровані в зоні, де традиційно вирощується рис і є великі плантації рису і найвища розповсюдженість малярії [21]. При цьому захворюваність дітей, які мешкали в зонах, де вирощуються змішані культури і є великі площі рису, була вищою. У дітей, які проживали в районах, де традиційно вирощується рис і є великі плантації рису, був менший рівень паразитемії, ніж у тих, хто проживав в районах де вирощували змішані культури.

У гірській місцевості рівень захворюваності на малярію залежав від температури повітря і розробки землі [22]. При цьому рівень передачі, захворюваності, імунітет до малярії – низькі. В таких районах рівень безсимптомної малярії нижчий, ніж в районах з високою передачею. Так, у районах низин у західній Кенії люди мають близько 300 інфіко-

ваних укусів комарів на рік. Хвороба в гірських районах трапляється у спорадичних випадках, але ризик виникнення тяжкого та ускладненого перебігу великий. Збільшення кількості збудників у таких районах може приводити до виникнення спалахів. Епідемії малярії в гірській місцевості пов'язані з підвищенням мінімальної температури, кількістю дощів, як це спостерігалось в Ефіопії [23].

У гірських районах, на відміну від районів низовини, спостерігається зменшення швидкості розвитку стадій комарів і кількості дорослих комарів, які породжуються однією самкою. Зменшення рівня температур приводить до зменшення кількості личинок, які може відкласти комар. У 1998 р. в гірських районах південно-західної Уганди щільність *A. gambiae* була низькою (0,25 москітів у будівлях) [24]. Менша тривалість життя комарів у гірських областях зменшує також ризик передачі малярії. Тривалість життя дорослої стадії жіночої форми комарів, які харчувались кров'ю, від 5 до 89 діб у Marani і від 8 до 87 діб в Kombewa, у той же час тривалість життя чоловічої та жіночої форм комарів, які харчувались цукром, коливалась від 5 до 64 діб і від 1 до 57 діб у Kombewa, відповідно [22].

Глобальне потепління сприяє розповсюдженню та відродженню малярії, як це спостерігається у східно-африканській гірській місцевості. В той же час інші дослідники не знайшли зв'язку між потеплінням і захворюваністю у гірській місцевості [25]. Важливим фактором епідемій малярії у гірських районах є дощі, які проходять на початку сухого теплого сезону. Личинки комарів частіше бувають у тимчасових калюжах, водоймищах, які більше зігріваються сонцем, ніж у лісах, у природних заболочених місцях, де ростуть водні рослини *P. superus*. У зв'язку з урбанізацією, вирубкою лісів, заболоченістю місць, все це сприяє розповсюдженню збудників. Встановлено, що личинки *A. gambiae* трапляються головним чином у канавах і калюжах на сільськогосподарських угіддях та пасовищах, які були утворені після вирубки лісів, і на колишніх заболочених місцях [26]. У зв'язку з людською діяльністю, наявністю значної кількості водоймищ, вирубкою дерев – все це сприяє розмноженню комарів *A. gambiae*.

Ризик малярії пов'язаний з розповсюдженістю паразиту, його кількістю. Кількість клінічних випадків незначна при великій розповсюдженості збудника, що пов'язано з наявністю імунітету. В областях з низькою передачею малярії кількість інфекційних укусів комарів (EIR) на рівні менш ніж один на рік, в той же час у будівлях вона може

сягати до 2 979 [27]. EIR – добрий індикатор інтенсивності передачі при високій щільності комарів, в районах же, де низька щільність переносників, розрахунок цього показника дуже складний. Цей показник не слід вважати точним, тому що не всі укуси фіксуються і не після всіх них відбувається зараження організму (людини). Так, в експерименті Rickman зі співавт. на людях, які не мали імунітету, тільки 1 або 2 інфікованих укуси викликали захворювання у 5 з 10 добровольців [28]. У високо ендемічних країнах частота успішних (в плані розвитку захворювань) укусів комарів коливається від 5 до 26 %. Вона залежить від наявності захисного імунітету, кількості інфікованих укусів, наявності в минулому тривалих епізодів з наявністю паразитемії [29].

У центрі міст EIRs становить 7,1, у той же час у приміських зонах він дорівнює 45,8, у сільських районах – 167,7. Варіабельність EIRs різноманітна в різних містах і районах. Так, у центрах міст Котону, Кіншаси, Єдеї EIRs найвищий – приблизно біля 30 на рік [30]. Залежно від районів, він коливається від 0,4/рік в Dakar до 126/рік в Буаке, узбережжі Слонової Кістки [31].

Різний рівень передачі малярії, захворюваність коливається в межах одного міста. В Браззавілі розповсюдженість захворювання серед школярів коливається від 3 % у центральній частині до 81 % на периферії, при цьому EIRs коливається від 1 до 100 [32]. Малі показники EIRs (0,96) спостерігаються в центрах міст, які розміщені в сухих саванах, і 12,62 – у центрах міст, що знаходяться у вологих саванах та лісних зонах. У приміських зонах EIRs дорівнює 14,67 і 77 відповідно; в сільських районах – 94,03 і 197,98. Низький рівень EIRs в містах з великою кількістю населення пояснюють низькою вірогідністю укусу комаром інфікованої людини. Є дані, що *A. gambiae* переважно кусають біля місць їх розмноження. Ряд авторів вказують, що *A. gambiae* та *A. arabiensis* кусають людей як у середині приміщень, так і поза будівлями. Люди, які часто залишаються у вечірній і нічний час поза будівлями, частіше інфікуються. Також, за іншими даними, жіночі особини комарів кусають поза межами будівель, а всередині будівель знаходяться жіночі особини, які відпочивають.

На рівень захворюваності впливає також виконання національної програми боротьби з малярією (застосування інсектицидів, профілактичних препаратів та ін.), соціально-економічний рівень життя населення. Обробка інсектицидами (DDT або malathion) приміщень всіх видів будівель суттєво

впливає на рівень інфікування та кількість смертельних випадків. Знайдено надійний зв'язок між паразитемією та обробкою приміщень за останні 6 міс., тобто доцільно проводити обробку приміщень при збільшенні кількості випадків захворювань на малярію. Прикладом цього є вплив застосування інсектицидів та хлорохіну на рівень захворюваності малярією в Індонезії, в Шрі-Ланці. При цьому обробку в зонах з низьким рівнем захворюваності здійснювали тільки в деяких областях, де було зареєстровано збільшення передачі малярії, у той же час в областях з високим рівнем передачі приміщення та територія оброблялись тричі на рік.

У селах, які були розташовані у високогірних районах, а також у тих, де проводилась раніше обробка інсектицидом, була виявлена менша паразитемія [4].

Стосовно застосування надліжкових протимоскітних сіток. При опитуванні населення встановлено, що їх застосовують тільки 1/3 осіб. За даними одних дослідників, ризик інфікування був незначно нижчим в осіб, які спали під обробленою інсектицидами протималярійною сіткою [4]. У той же час рядом авторів не знайдений зв'язок між захворюваністю і сном під протимоскітними надліжковими сітками, наявністю домашньої худоби. Є дані про те, що протимоскітні сітки зменшують ризик захворювання, ускладненість перебігу та летальність [21].

Таким чином, усі люди, які від'їжджають до ендемічних щодо малярії країн, а також у сусідні з ними неендемічні країни, наражаються на більший ризик інфікування у сільських, приміських зонах, при проживанні біля сільськогосподарських територій (рисових плантацій), біля водоймищ, в місцях скупчення птахів, у перехідний період року (більше протягом перших місяців після сезону дощів). Вони можуть бути інфікованими навіть якщо знаходилися в містах і гірських місцевостях, де менший ризик захворювання. Тому необхідно проводити індивідуальну профілактику, в тому числі ефективну хіміопротілактику (в ендемічних країнах, місцевостях), мати при собі препарати для екстреної профілактики (лікування) при перебуванні в районах з низьким ризиком захворювання. Військовослужбовці повинні ретельно підходити до вибору місць розташування військових таборів і ряду комплексних заходів колективної та індивідуальної профілактики. У випадках захворювання хворий повинен терміново звернутися до лікаря і обов'язково доповісти йому про країни та місця, де він перебував.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Література

1. Averting a malaria disaster / White N.J., Nosten F., Looareesuwan S. et al. // *Lancet*. – 1999. – V. 353. – P. 1965-1967.
2. Wilson M.E. Infectious diseases: an ecological perspective // *BMJ*. – 1998. – V. 311. – P. 1681-1684.
3. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic / Svenson J.E., MacLean J.D., Gyorkos T.W., Keystone J. // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – V. 155. – P. 861-868.
4. Malaria prevalence and associated risk factors in Eritrea / Sintasath D.M. et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2005. – V. 72, N 6. – P. 682-687.
5. Failure of national guidelines to diagnose uncomplicated malaria in Bangladesh / Faiz M.A., Yunus E.B., Rahman M.R. et al. // *Ibid.* – 2001. – V. 67. – P. 396-399.
6. United Nations, 1999. World Urbanization Prospects: The 1999 Revision, Key Findings. New York: United Nations Population Division.
7. World Bank Development Report, 2000–2001, Attacking Poverty. Washington, DC: World Bank.
8. Opportunities and limiting factors of intensive vegetable farming in malaria endemic Cote d'Ivoire / Girardin O., Dao D., Koudou B.G. et al. // *Acta Trop.* – 2004. – V. 89. – P. 109-123.
9. Malaria transmission dynamics in central Cote d'Ivoire: the influence of changing patterns of irrigated rice agriculture / Koudou B.G., Tano Y., Doumbia M. et al. // *Med. Vet. Entomol.* – 2005. – V. 19. – P. 27-37.
10. Malaria transmission in urban sub-Saharan Africa / Robert V., Macintyre K., Keating J. et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2003. – V. 68. – P. 169-176.
11. Chinery W.A. Variation in frequency in breeding of *A. gambiae* sl and its relationship with in-door adult mosquito density in various localities in Accra, Ghana // *East Afr. Med. J.* – 1990. – V. 67. – P. 328-335.
12. Robert V., Awono-Ambene H.P., Thioulouse J. Ecology of larval mosquito, with special reference to *Anopheles arabiensis* (Diptera: Culicidae) in market-garden wells in the urban area of Dakar, Senegal // *J. Med. Entomol.* – 1998. – V. 35. – P. 948-955.
13. Exploiting the potential of vector control for disease prevention / Townson H., Nathan M.B., Zaim M. et al. // *Bull. World Health. Organ.* – 2005. – V. 83, N 12. – P. 942-947.
14. Yapabandara A.M., Curtis C.F. Control of vectors and incidence of malaria in an irrigated settlement scheme in Sri Lanka by using the insect growth regulator pyriproxyfen // *J. Am. Mosq. Control Assoc.* – 2004. – V. 20, N 4. – P. 395-400.
15. Household risk factors for malaria among children in the Ethiopian highlands / Ghebreyesus T.A., Haile M., Witten K.H. et al. // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2000. – V. 94. – P. 17-21.
16. Strong association between house characteristics and malaria vectors in Sri Lanka / Flemming K. et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2003. – V. 68, N 2. – P. 177-181.
17. Urban malaria and anaemia in children: a cross-sectional survey in two cities of Ghana / Klinkenberg E., McCall P.J., Wilson M.D. et al. // *Trop. Med. Int. Health.* – 2006. – V. 11. – P. 578-588.
18. Epidemiologie du paludisme dans le sud-ouest forestier de la Cote d'Ivoire (region de Than) / Nzeyimana I., Henry M.-C., Dossou-Yovo J. et al. // *Bull. Soc. Pathol. Exot.* – 2002. – V. 95. – P. 89-94.
19. Risk of malaria attacks in Gambian children is greater away from malaria vector breeding sites / Clarke S., Bogh C., Brown R. et al. // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2002. – V. 96. – P. 499-506.
20. Spatial analysis of malaria transmission parameters in the rice cultivation area of office du Niger, Mali / Socoba N., Vounatsou P., Doumbia S. et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2007. – V. 76, N 6. – P. 1009-1015.
21. Urban farming and malaria risk factors in a medium-sized town in Cote D'Ivoire / Matthys B., Vounatsou P., Raso G. et al. // *Ibid.* – 2006. – V. 75, N 6. – P. 1223-1231.
22. Malaria vector productivity in relation to the highland environment in Kenya / Minakawa N., Omukunda E., Zhou G. et al. // *Ibid.* – 2006. – V. 75, N 3. – P. 448-453.
23. Spatial and temporal variations of malaria epidemic risk in Ethiopia: Factors involved and implications / Abeku T.A., van Oortmarssen G.J., Borsboom G. et al. // *Acta Trop.* – 2003. – V. 87. – P. 331-340.
24. Land use change alters malaria transmission parameters by modifying temperature in a highland area of Uganda / Lindblade K.A., Walker E.D., Onapa A.W. et al. // *Trop. Med. Int. Health.* – 2000. – V. 5. – P. 263-274.
25. Association between climate variability and malaria epidemics in the East African highlands / Zhou G., Minakawa N., Githeko A.K., Yan G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – V. 101. – P. 2375-2380.
26. Spatial distribution of anopheline larval habitats in western Kenyan highlands: Effects of land cover types and topography / Minakawa N., Munga S., Atieli F. et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2005. – V. 73. – P. 157-165.
27. Absence of seasonal variation in malaria parasitaemia in an area of intense seasonal transmission / Smith T., Charlwood J.D., Kihonda J. et al. // *Acta Trop.* – 1993. – V. 54. – P. 55-72.
28. *Plasmodium falciparum*-infected *Anopheles stephensi* inconsistently transmit malaria to humans / Rickman L.S., Jones T.R., Long G.W. et al. // *Ibid.* – 1990. – V. 43. – P. 441-445.
29. *Plasmodium falciparum* incidence relative to entomological inoculation rates at a site proposed for testing malaria vaccines in Western Kenya / Beier J.C., Oster C.N., Onyango F.K. et al. // *Ibid.* – 1994. – V. 50. – P. 529-536.
30. Akogbeto M. Le paludisme cotier lagunaire a Cotonou: donnees entomologiques // *Cahiers Sante.* – 2000. – V. 10. – P. 267-275.
31. Malaria in Cote d'Ivoire wet savannah region: the entomological input / Dossou-yovo J., Doannio J.M.C., Riviere F., Chauvancy G. // *Trop. Med. Parasitol.* – 1995. – V. 46. – P. 263-269.
32. Trape J.F., Zoulani A. Malaria and urbanization in Central Africa: the example of Brazzaville: Part II. Results of entomological surveys and epidemiological analysis // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1987. – V. 81, Suppl. 2. – P. 10-18.

SOME QUESTIONS OF MALARIA EPIDEMIOLOGY

V.I. Trykhlib

SUMMARY. *The review of the literature sources concerning malaria epidemiology questions is adduced. The factors influencing the increased risk of diseases are characterized.*

Key words: *plasmodium, mosquito anopheles, immunity, infectious sting.*

Ж.О. Ребенок

«ПРОТОКОЛИ ЛІКУВАННЯ» – ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЧИ БЮРОКРАТИЧНЕ ДОСЯГНЕННЯ?

м. Мінськ (Білорусь)

«Протоколи лікування» – західне медичне нововведення, запропоноване як спеціальний захід для підвищення результативності лікування. Як терапевтичний захід «Протоколи лікування» мали б знизити лікарняну летальність. Проте за час застосування «Протоколів лікування» летальність у лікарнях набула схильності не до зниження, а до підвищення.

Для уточнення терапевтичної значущості «Протоколів лікування» достатньо було б організувати дослідження рівня лікарняної летальності до і після їх впровадження в лікувальну практику. Проте такі дослідження ніколи не проводилися, що викликає підозру: чи не тому досі не знайдена можливість зіставити лікарняну летальність до і після впровадження в терапевтичну практику «Протоколів лікування», щоб при цьому не виявилася їх не позитивна, а негативна лікувальна дія і через це не виникла б їх дискредитація. Тому вплив «Протоколів лікування» на лікувальний процес доводить ся визначити щонайменше як сумнівний.

«Протоколи лікування» як офіційний лікувальний медичний документ мають бути оцінені шляхом цілеспрямованого аналізу їх лікувального впливу.

1. Причина появи «Протоколів лікування»:

- а) підвищення терапевтичної ефективності сучасних засобів лікування;
- б) зростання суспільної і юридичної відповідальності клінічної медицини за наслідки захворювання;
- в) залежність лікарняної летальності від ефективності терапії, що проводиться;
- г) надія представити бездоганну терапію за допомогою «Протоколів лікування».

2. Необхідність впровадження «Протоколів лікування» збігається з причиною їх появи:

- побоюванням відповідальності за можливі несприятливі результати в процесі лікування;
- прагненням до захисту офіційним статусом «Протоколів лікування» від звинувачень в недостатній терапевтичній компетенції.

Отже, «Протоколи лікування» як обов'язковий медичний документ є оборонною реакцією медичної адміністрації (медичної бюрократії) на підвищення відповідальності за результати лікування.

3. Наслідки обов'язкового впровадження «Протоколів лікування».

Обов'язковість «Протоколів лікування» як примусовий захід є поверненням до давно залишеної традиції – «лікувати хворобу» за трафаретом. Такий захід позначився негативно на якості терапевтичної допомоги через втрату можливостей індивідуального вибору лікування і відмови від найважливішого правила вітчизняної медицини: *«лікувати не хворобу, а хворого»*.

Чи слід нам тепер відмовитися від правила «лікувати хворого, а не хворобу», прийнятого у вітчизняній медицині ще в XIX ст., медичним бюрократам було простіше перестрахуватися в сучасній ситуації?

Статус «Протоколів лікування» визначає їх стабільність і обов'язковість.

Проте стабільність і обов'язковість несумісні з терапевтичним маневром – основоположною лікувальною дією, яка полягає у використанні всіх без винятку лікувальних можливостей, у тому числі й суто індивідуальних, заради досягнення одужання. Тобто маємо негативні наслідки реставрації старої традиції «лікування хвороби» за трафаретом. Отже, «Протоколи лікування» містять обмежувальний негативний вплив на лікувальний процес. Тому під впливом «Протоколів лікування» лікарняна летальність не тільки не зменшилася, але має тенденцію до зростання. Таким чином, «Протоколи лікування» ніяк не можуть служити високо ефективним терапевтичним стандартом.

Проте офіційно «Протоколи лікування» продовжують оцінюватися суто позитивно і активно запроваджуються у практику як терапевтичний зразок, бо:

- 1) «Протоколи лікування» є західним медичним нововведенням, а сучасна медицина під то-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

тальним західним впливом. Тобто «Протоколи лікування» запроваджуються в лікувальну практику як свідомо доцільна західна медична пропозиція.

2) «Протоколи лікування» насправді виявилися, як вказано вище, не терапевтичним досягненням, а оборонною адміністративно-бюрократичною реакцією у відповідь на підвищення відповідальності за результати лікування.

Бюрократія, як відомо, консервативна і непродуктивна. Тому західна медична бюрократія, а за нею і бюрократія медичних регіонів СНД, продовжує не брати до уваги (впритул не помічати) підвищення летальності в лікарнях після запровадження у практику «Протоколів лікування» як оптимального терапевтичного зразка.

Для медичної бюрократії не може бути перешкод до розповсюдження у власному середовищі, тому відомості про «Протоколи лікування» розповсюджуються «пандемічно» від західної медицини до медицини східних регіонів СНД й активно запроваджуються в лікувальну практику як «успішні західні терапевтичні досягнення».

В окремих регіонах такі впровадження стають свідомо примусовими у вигляді обов'язкових лікувальних «схем» на основі витягів з «Протоколів лікування».

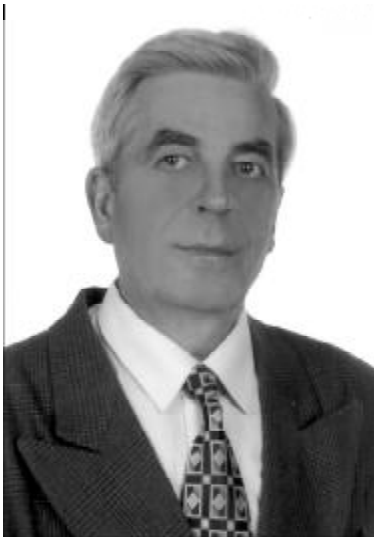
Нині стримати «пандемію» активного розповсюдження і впровадження «Протоколів лікування», незважаючи на небажані наслідки, неможливо. Тому свідомо негативну дію «Протоколів лікування» слід компенсувати використанням усіх доступних, зокрема суто індивідуальних засобів лікування, тобто обов'язковим доповненням «Протоколів лікування» «Терапевтичними маневрами».

Серед повідомлень російського телебачення (програма НТВ) особливо гнітючо діє випадок, коли хворого протягом 6 (шести) діб переводили з однієї лікарні в іншу, намагаючись за трафаретом «лікування хвороби, а не хворого» визначити, на що ж він хворіє, аж доки хворий не помер. З'ясувалося, що він хворів на звичайну пневмонію. Проте розпізнати пневмонію способом давно залишеної застарілої традиції – «діагностика хвороби» за трафаретом, виявилось неможливо.

Вітчизняного правила «лікування хворого, а не хвороби» необхідно дотримуватися постійно.

© Колектив авторів, 2009
УДК 61(092)

СВІТЛИЙ ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА ЛЕОНІДА ЮРІЙОВИЧА ШЕВЧЕНКА



Вітчизняна медицина зазнала тяжкої втрати. 27 травня 2009 р. на 65-му році життя відійшов у Вічність видатний інфекціоніст, доктор медичних наук, професор Шевченко Леонід Юрійович. Не стало відданого своїй справі фахівця, доброї, чуйної, інтелігентної людини.

Шевченко Леонід Юрійович народився 13 травня 1945 р. у м. Ходорів Львівської області. Після закінчення Львівського медичного інституту в 1969 р. вступив до аспірантури при кафедрі мікробіології Львівського державного медичного університету. З 1972 р. – асистент кафедри мікробіології, а з 1975 р. почав працювати спочатку на посаді асистента, а з 1989 р. – доцента кафедри інфекційних хвороб. З 1974 р. – кандидат ме-

дичних наук, а після захисту у 1995 р. дисертації на тему «НВ-вірусна інфекція та її позапечінкові форми (патогенез, клініка, діагностика)» – доктор медичних наук. З 1997 до 2005 рр. – завідувач кафедри інфекційних хвороб Львівського медичного університету імені Данила Галицького.

Автор понад 150 наукових і навчально-методичних праць та 4 винаходів, що переважно стосувалися проблем вірусних гепатитів. Уперше провів дослідження позапечінкових форм гепатиту В, що дало змогу опрацювати методи діагностики цієї патології, описати клініко-імунологічні особливості та запропонувати класифікацію позапечінкових форм гепатиту В. Досвід автора, знання сучасних методів діагностики та лікування відображено у цих роботах. Його ім'я було широко відоме не тільки в Україні, але й за кордоном. Під його керівництвом було захищено 4 кандидатські дисертації.

Очолюючи кафедру, Леонід Юрійович проявив себе як досвідчений педагог. Студенти пам'ятають Л.Ю. Шевченка як чудового лектора, лікаря з великої букви, який прищеплював їм любов до професії, людяність, чуйність, увагу до хворої людини. Для співробітників кафедри і студентів Леонід Юрійович був прикладом сумлінного ставлення до своєї справи, інтелігентності, любові до сім'ї та оточуючих людей.

Світлий образ цього талановитого вченого, лікаря, вчителя назавжди залишиться в нашій пам'яті.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
колективи кафедри інфекційних хвороб ЛНМУ
ім. Данила Галицького
та Львівської обласної клінічної лікарні.*

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Колектив авторів, 2009
УДК 61(092)

СВІТЛИЙ ПАМ'ЯТІ ВАСИЛЯ ІЛЛІЧА ГРЕЧАНСЬКОГО



12 липня 2009 р. на 66-у році життя відійшов у вічність Василь Ілліч Гречанський – кандидат медичних наук, лікар-інфекціоніст відділення термінової і планово-консультативної допомоги Київської обласної клінічної лікарні, головний позаштатний інфекціоніст області.

Народився Василь Ілліч 4 січня 1943 р. у с. Никонівка, що в Бердичівському районі на Житомирському Поліссі. Босоноге дитинство припало на нелегкі повоєнні роки, проте було надійно захищене любов'ю батьків і старшої сестри, теплом і злагодою в сім'ї, вірними друзями.

У 1949 р. пішов до школи, відмінно закінчив її у 1959 р. Дорога в медицину почалась у тому ж 1959 р. у Київському медичному училищі № 2, після закінчення якого в 1962 р. молоденький фельдшер 8 місяців попрацював у Никонівській дільничній лікарні й був призваний на військову службу в медпункт однієї з прикордонних частин Таджикистану.

У 1965 р. В.І. Гречанський вступив до Київського ордена Трудового Червоного Прапора медичного інституту ім. акад. О.О. Богомольця (нині Національний медичний університет) на лікувальний факультет. Молодість надає багато можливостей, і Василь Ілліч вдало ними скористався: успішно навчався на стаціонарі, брав участь у громадському житті як профспілковий лідер курсу і факультету, а ночами та у вихідні дні працював на пункті невідкладної медичної допомоги 1-ї клінічної лікарні Печерського району м. Києва. Саме там склався дружний колектив залюблених у професію хлопців (Гри-

ша Чайковський, Іванко Малохатко, Анатолій Чумак, Валера Петраков), в якому теоретичні знання, отримані в медінституті, перевірялись у горнилі практики, а майстерність і безболісність виконання ін'єкцій та інших маніпуляцій, які були притаманні Василькові Гречанському, діставали найвищу похвалу пацієнтів: «Доктор, щоб вам ручки не боліли!»

З дипломом лікаря повернувся В.І. Гречанський у 1971 р. на рідну Житомирщину: два роки працював дільничним терапевтом Бердичівської центральної районної лікарні, потім з 1972 по 1986 рр. готував кадри в Житомирському медичному училищі як заступник директора з навчально-виробничої роботи, одночасно вдосконалюючи лікарську майстерність на посаді лікаря-інфекціоніста обласної лікарні Управління внутрішніх справ Житомирської області.

У 1986-1994 рр. очолював кафедру основ медичних знань та охорони здоров'я дітей Житомирського педагогічного інституту, одночасно працював інфекціоністом-консультантом відділення екстреної і планово-консультативної допомоги Житомирської обласної лікарні, був головним позаштатним інфекціоністом м. Житомира, членом надзвичайної протиепідемічної комісії міськвиконкому.

У 1974-1978 рр. навчався заочно в аспірантурі при Київському науково-дослідному інституті туберкульозу і грудної хірургії ім. акад. Ф.Г. Яновського. Під керівництвом проф. К.Ф. Чернушенка та Б.Л. Угрюмова виконав і в 1987 р. захистив кандидатську дисертацію на тему: «Стан імунологічної реактивності у хворих на вірусні гепатити». Робота мала непересічне значення і ввійшла згодом розділом до монографії.

З 1994 р. В.І. Гречанський – головний позаштатний інфекціоніст Київської області. У взаємодії з головним інфекціоністом МОЗ України проф. А.О. Руденко В.І. Гречанський згуртував районних лікарів-інфекціоністів в одну з найпрогресивніших медичних громад на принципах взаємної довіри та поваги, сприяння професійному зростанню, надання необхідної консультативної допомоги та ознайомлення з останніми досягненнями медичної науки. Покинути роботу В.І. Гречанського не змусили ні тяжка хвороба, ні операції, ні ускладнення. Лікарем він залишався до останнього подиху.

Світлу пам'ять про В.І. Гречанського збережуть всі, хто його знав.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
колеги, друзі.*

© Копча В.С., 2009
УДК 616.9(063)

КОНФЕРЕНЦІЯ ІНФЕКЦІОНІСТІВ У ЛЬВОВІ

Чергова науково-практична конференція інфекціоністів України з міжнародною участю на тему «Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці» відбулась 21-22 травня 2009 р. у столиці Галичини – стародавньому Львові. У роботі взяли участь близько 130 провідних фахівців – дорослих і дитячих інфекціоністів з областей України та Автономної Республіки Крим, а також представники близького (Росія) і далекого (Франція) зарубіжжя.

З вітальним словом до учасників конференції звернулися голова Асоціації, чл.-кор. АМНУ, заслужений діяч науки і техніки України, проф. М.А. Андрейчин, проректор з наукової роботи Львівського національного університету ім. Данила Галицького, проф. Б.Д. Луцик, начальник головного управління охорони здоров'я Львівської обласної держадміністрації В.Й. Кімакович.

Глибокий аналіз еволюції епідемічного процесу інфекційних хвороб у сучасних умовах здійснили проф. В.Ф. Марієвський та доктор мед. наук С.І. Доан (Київ). Було зазначено, що нині темпи еволюції настільки зросли, що вимірюються вже десятиліттями і стають помітними протягом життя людини. Так, за останні 40 років людство отримало 72 нові інфекції. Великого резонансу в науковому світі набуло відкриття нанобактерій – карликових форм мікробів, розміром меншим від вірусів (від 0,05-0,2 мкм), але, на відміну від останніх, здатних до самостійного синтезу нуклеїнових кислот і репродукції. Висувається гіпотеза про роль нанобактерій у процесах кальцифікації (сечо- й жовчнокам'яна хвороба, атеросклероз та ін.) та старіння живих організмів. Автори наголошували, що з метою розробки адекватних науково обґрунтованих заходів протидії інфекційним хворобам необхідне всебічне вивчення епідемічного процесу з використанням найсучасніших методів дослідження.

Багато доповідей були присвячені проблемі вірусних гепатитів. Так, на значенні генотипування облігатно-гепатотропних вірусів для клініки і терапії у своїй доповіді зупинився проф. В.П. Малий (Харків). Вже давно було звернено увагу на те, що генотип 1b HCV є у край несприятливим для успішної інтерферонотерапії таких пацієнтів. Глибші дослідження показали, що при гепатиті С із зазначеним генотипом вірусу спостерігали перевагу гуморальних факторів імунної системи, а з генотипом 3a – клітинних. Подібне значення для перебігу, прогнозу і висліду гепатиту В має відповідне генотипування й HBV.

Проф. Л.В. Мороз (Вінниця) доповіла учасникам конференції про особливості перебігу гепатиту С під впливом кофакторів, зокрема при поліморфізмі гену гемохроматозу і пов'язаному з цим перевантаженні залізом. Згідно з отриманими даними, мутації в гені гемохроматозу були виявлені у кожного третього хворого. При цьому мутантна алель H63D визначалась у 23,8 % пацієнтів у гетерозиготному стані й тільки в одиничних випадках – в гомозиготному.

Велику зацікавленість аудиторії викликала доповідь проф. Б.А. Герасуна (Львів), присвячена актуальним аспектам патогенезу гепатиту С. Було зазначено, що гуморальна і клітинна імунні відповіді на антигени HCV виглядають неадекватними. Разом з тим, вірус запускає синтез цитокінів, що впливає на ступінь реплікації збудника і має захисний характер. Ймовірно, відсутність маніфестних форм гострого гепатиту С і тривалий, майже безсимптомний, перебіг хронічного гепатиту С зумовлені клітинно-інволютивною формою дистрофії гепатоцитів і неспецифічним компонентом імунної відповіді (синтез цитокінів та ін.). Таким чином, враховуючи особливості морфогенезу цієї недуги – мінімальну деструкцію із збереженням здатності до регенерації – акцент варто робити не на обов'язкову ерадикацію збудника, а на створення умов для формування захисних механізмів, які обмежують реплікацію та сприяють розвитку коменсалізму – найкращої форми симбіозу.

Низка доповідей стосувалася сучасної діагностики вірусних гепатитів, зокрема критеріям постановки діагнозу гострого гепатиту С (О.А. Голубовська, Київ), неінвазивним методам діагностики фіброзу печінки – fibrotest, fibromax (М. Мунтеану, Париж, Франція), а також новітній терапії хворих. Узагальнюючу доповідь, присвячену проблемі лікування хронічних гепатитів В і С, виголосила проф. Т.В. Сологуб (Санкт-Петербург, РФ). Досвідом використання сучасних препаратів інтерферону поділилися В.С. Топольницький (Київ) – «Застосування інгарону в потенційних невідповідачів на стандартну терапію хронічного гепатиту С» та «Застосування задаксину в комплексній терапії хронічного гепатиту С», проф. Н.О. Виноград (Львів) – «Нові можливості інтерферонотерапії з використанням гамма-інтерферону», проф. І.А. Зайцев (Донецьк) – «Лікування гепатиту В нуклеозидними аналогами» та «Значення предикторів відповіді при лікуванні хворих на гепатит С» та ін.

Попри ряд переваг нових противірусних препаратів, доповідачі звернули увагу на важливі особливості ви-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

користання деяких етіотропних середників. Так, лікування хворих на хронічний гепатит В ламівудином (зеффіксом) останні 4 роки стало менш ефективним, ніж раніше, і створює проблеми при призначенні препаратів інтерферону. Досить позитивні попередні результати повторної протівірусної терапії тенофовіром пацієнтів з ламівудинрезистентними штамми HBV (доц. М.Ч. Корчинський, Київ).

Крім великої кількості нових інтерферонів і нуклеозидних інгібіторів ДНК-полімерази, які з успіхом використовуються в лікуванні хворих на гепатит В і С, не втратили свого значення й засоби патогенетичної терапії. Зокрема, Д.Є. Телегін (Львів) встановив, що інфузії ксилату у хворих на моно- і поліетіологічні форми хронічного гепатиту В, С, В+С дозволяють ефективно коригувати прогностично несприятливі щодо стійкої вірусологічної відповіді фактори пацієнта. Л.В. Мороз і співавт. (Вінниця) довели, що новий препарат антифібротичної дії лозартан в дозі 50 мг може виявитися цінним при лікуванні хворих на хронічний гепатит С, які не відповіли на протівірусну терапію, оскільки забезпечує суттєве зниження сироваткового маркера фіброзу – матричної металопротеїнази 2.

Досвідом використання сучасних патогенетичних середників у терапії гострих кишкових інфекцій (багатокомпонентний гіперосмолярний розчин глюксил, ентеросорбент смекта), вірусних гепатитів (гепатопротектор орнітокс, імуномодулятор імунофан), сепсису (рекомбінантний інтерлейкін-2 – ронколейкін) поділилися В.С. Копча та М.А. Андрейчин (Тернопіль).

Проф. Л.І. Чернишова (Київ) порушила питання про ротавірусну діарею в Україні. Зокрема, як було відзначено у доповіді, серед головних причин смертності дітей до 5 років діареї займають 3-тє місце, поступаючись тільки гострим респіраторним інфекціям і кору. Щорічно у світі ротавірус є причиною гострої діареї в 1/3 випадків. Як повідомила доповідачка, з 2008 р. в Україні зареєстрована пероральна вакцина ротарікс, яка забезпечує ефективний захист від цієї недуги і, ймовірно, невдовзі буде включена у календар щеплень.

Головний дитячий інфекціоніст проф. С.О. Крамарєв (Київ) поінформував аудиторію про ефективність використання мультипробіотика симбітеру при кишкових інфекціях і сучасні підходи до лікування грипу та ГРВІ у дітей. Зокрема були охарактеризовані новітні протівірусні препарати озельтамівір (таміфлю), занамівір (реленца), вже добре знайомі лікарям арбідол і ремантадин, антипіретики парацетамол та ібупрофен, а також новий антигістамінний препарат III покоління фрібрис.

Проф. І.Б. Єршова (Луганськ) відзначила ефективність сучасного гепатопротектора орнітоксу при лікуванні хворих на вірусні гепатити, а також комплексного

патогенетичного засобу діаремікс при терапії діареї у дітей.

Жваву дискусію спричинив виступ проф. І.В. Богадельнікова (Сімферополь) «Герпесвірусні інфекції як загальнобіологічна проблема». Попри те, що герпесвіруси володіють усіма рисами збудників інфекційних хвороб, не слід ігнорувати і ряд інших важливих обставин. Так, ці віруси виникли водночас з людиною; загальна сприйнятливість до них досягає 80-90 %; зараження герпесвірусами невідворотне і не супроводжується клінічними проявами; формується довічне носійство, тож ерадикація неможлива; кількість клітин, які несуть вірусну ДНК при Епштейна-Барр-вірусній інфекції, постійна. Нарешті герпесвіруси здатні вислизати з-під імунного впливу та ще й виробляють специфічні білки, які пригнічують імунітет. Відтак пріоритетом у діагностиці герпетичних інфекцій є виявлення клінічних проявів хвороби. Це зумовлено тим, що дані лабораторних досліджень (ПЛР, IgM та IgG) можуть бути позитивними в результаті персистенції. Зважаючи на патогенетичну суть цієї інфекції, зовсім не обґрунтоване надуживання широко рекламованими протигерпетичними препаратами (ацикловір та його аналоги) й особливо імуномодуляторами, імуностимуляторами, інтерферонами та їх індукторами. До того ж, як свідчать дослідження, застосування імуностимуляторів, наприклад, при Епштейна-Барр-вірусній інфекції може спричинити нестримне розмноження В-лімфоцитів і виникнення В-клітинної лімфоми.

Проф. А.О. Руденко (Київ) узагальнила досвід застосування імуноглобулінів у терапії герпесвірусних уражень нервової системи. Були наведені докази ефективності специфічних імуноглобулінів проти вірусу Епштейна-Барр і вірусу простого герпесу 1-го типу, а також препарату біовен-моно при етіологічній участі інших вірусів родини герпесу.

Особливості ураження гепатобілярної системи при цитомегаловірусній інфекції у дітей висвітила проф. І.І. Незгода (Вінниця). Відзначено, що при цій інфекції печінка ушкоджується в 40-65 % випадків. Клінічними варіантами цього ураження є: фетальний гепатит, цироз печінки, склерозуючий холангіт, атрезія жовчних ходів, білярний цироз печінки. Прогноз захворювання серйозний у випадку розвитку склерозуючого холангіту, який в подальшому призводить до білярного цирозу печінки з летальним вислідом.

Відповідальний за проведення конференції доц. О.М. Зінчук (Львів) звернув увагу аудиторії на те, що попри очевидний поступ у діагностиці Лайм-бореліозу зареєстрований рівень захворюваності (2-3 випадки на 100 тис. населення) далеко не відповідає реальній картині. Це пов'язано не тільки з необізнаністю багатьох лікарів

первинної ланки охорони здоров'я із симптоматикою різних форм цієї хвороби, але й з труднощами ранньої діагностики, зумовленими порівняно великою кількістю безеритемних форм хвороби. Перспективним напрямком діагностики і терапії Лайм-бореліозу є визначення сенсibiliзації організму до борелій за вмістом цитокінів у культурі стимульованих антигенами борелій лейкоцитів периферичної крові.

Наступного дня (22 травня) під головуванням акад. АМН України, засл. діяча науки і техніки України, проф. Ж.І. Возіанової відбулася навчально-методична нарада завідувачів кафедр інфекційних хвороб вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації, а під головуванням засл. лікаря України, проф. С.О. Крамарева – навчально-методична нарада завідувачів кафедр дитячих інфекційних хвороб та головних спеціалістів зі спеціальності «дитячі інфекційні хвороби».

Відбувся пленум Асоціації інфекціоністів, на якому головний інфекціоніст МОЗ І.А. Боброва (Київ) проаналізувала інфекційну захворюваність в Україні за 2008 р.

і намітила перспективи поліпшення допомоги хворим. Головний дитячий інфекціоніст, засл. лікар України, проф. С.О. Крамарев доповів про стан дитячої інфекційної служби у 2008 р. і заходи щодо її покращення. Підбив підсумки роботи та намітив шляхи удосконалення діяльності Асоціації інфекціоністів України її голова – чл.-кор. АМН, проф. М.А. Андрейчин.

Після обговорення доповідей і пропозицій було прийнято рішення конференції для впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я.

Прийняте рішення, спрямоване на удосконалення форм і методів надання допомоги інфекційним хворим, з урахуванням останніх досягнень науки і передового досвіду.

На цьому зібранні інфекціоністів було завершено. Слід відзначити відмінну організацію конференції, цікаву й насичену культурну програму. Завдяки зусиллям організаторів форум пройшов на високому рівні.

Професор В.С. Колча (Тернопіль).

© Васильєва Н.А., 2009
УДК 616.927

Малий В.П., Андрейчин М.А. Черевний тиф (нове про патогенез, діагностика, лікування). – Харків, 2009. – 142 с.



Тифо-паратифозні захворювання відомі ще з часів Гіппократа, і досі вони трапляються повсюдно, в будь-яких кліматичних і географічних зонах. Черевний тиф залишається актуальною проблемою для багатьох регіонів земної кулі. Щорічно у світі, за оцінками ВООЗ (2003), реєструється до 16 млн випадків черевного тифу, 600 тис. хворих помирає.

В Україні останніми роками виявляються переважно спорадичні випадки хвороби, завдяки впровадженню антибіотикотерапії значно знизилась летальність. Проте залишається багато невирішених питань: поліморфізм клінічної картини утруднює своєчасну діагностику та адекватне лікування, проведення протиепідемічних заходів; зниження контролю за санітарно-гігієнічним станом довкілля може призвести до виникнення епідемічних спалахів. Досі не зовсім ясні деякі питання патогенезу черевного тифу і паратифів А та В. Поширюється резистентність збудників до застосовуваних антибіотиків, що знижує ефективність лікування.

У зв'язку з цим дуже своєчасна поява монографії досвідчених інфекціоністів професорів В.П. Малого і

РЕЦЕНЗІЇ

М.А. Андрейчина. У книзі значну увагу приділено сучасним епідеміологічним особливостям черевного тифу в Україні, зокрема розбору спалахів хвороби у Свалявському районі Закарпаття, пов'язаних із водним фактором. Вони були обумовлені наявністю великого числа хронічних носіїв, відсутністю каналізації, негараздами з постачанням якісної питної води, періодичними поведінками, особливостями ґрунтів із забрудненням водоносного горизонту. Ці негативні чинники зберігаються і створюють постійну реальну загрозу виникнення нових спалахів хвороби. У зазначеному районі фактично має місце типова хронічна «колодязна» епідемія черевного тифу, яка триває вже протягом 30 років. Обговорюються й інші можливі шляхи передачі збудника.

Велику увагу приділено новітнім імунологічним дослідженням, результати яких поглиблюють наші уявлення про патогенез черевного тифу та формування реконвалесцентного носійства. Обговорюється епідеміологічне значення носійства, зокрема, припускається можливість передачі інфекції під час трансфузій та трансплантації органів.

Клінічний розділ добре ілюстрований цікавими прикладами із власних спостережень, наголошується на особливості симптоматики поєданого перебігу черевного тифу з іншими інфекційними хворобами. Звертається увага на можливості ранніх ускладнень черевного тифу, починаючи з 3-4-го дня хвороби. Ретельно розібрані специфічні ускладнення.

Найбільш цікавий, на наш погляд, розділ, присвячений лікуванню. У зв'язку з розповсюдженням поліре-

зистентності *S. typhi* етіотропне лікування повинне проводитись з урахуванням чутливості виділених штамів до антибіотиків, доцільна комбінована терапія. Авторами виявлена більша ефективність поєднання левоміцетину та ампіциліну з гентаміцином при тяжких і мікст-формах хвороби. Відзначено високу чутливість виділених штамів до цефалоспоринов III покоління, деяких фторхінолонів (таривіду, офлоксацину, абакталу). Показані переваги ендолімфатичного введення препаратів. Наголошується на тому, що до застосування глюкокортикоїдів у патогенетичній терапії при тяжкому ступені черевного тифу (найкращий антитоксичний ефект) необхідна обережність, особливо на 2-3-му тижнях хвороби через можливість розвитку специфічних ускладнень – кишкової кровотечі та перфорації кишки. Рекомендовані також гіпербарична оксигенація, гемосорбція, ультрафіолетове опромінення крові як методи інтенсивної терапії. Наводяться дані про застосування стимуляторів специфічних і неспецифічних імунних реакцій організму (нормальний людський імуноглобулін, інтерферони або індуктори ендогенного інтерферону-утворення, ронколейкін, імуномодулін), системної ензимотерапії. Наведено алгоритми надання невідкладної допомоги при розвитку ускладнень, показання для хірургічного втручання.

Монографія адресована не тільки спеціалістам у галузі інфекційних хвороб, але й лікарям загальної практики, від кваліфікації яких залежать адекватні діагностичні, терапевтичні та протиепідемічні заходи.

Професор Васильєва Н.А. (Тернопіль).