

3(65)'2011

- Протичумна система
в Україні
- Холера
- Вірусні гепатити
- ВІЛ-інфекція
- Тривалий субфебрилітет
- Лептоспіроз
- Векторні технології

3(65)'2011

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор **М.А. Андрейчин**

*Н.А. Васильєва,
Ж.І. Возіанова,
К.С. Волков,
О.П. Волосовець,
О.Л. Івахів,
С.І. Климнюк,
І.М. Кліщ,
Л.Я. Ковальчук,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
Л.Т. Котляренко,
С.О. Крамарєв,
В.Ф. Марієвський,
І.О. Ситник (заступник головного редактора),
М.Д. Чемич,
Ю.І. Фещенко.*

*І.В. Богадельніков (Сімферополь),
Н.О. Виноград (Львів),
Ю.Л. Волянський (Харків),
В. Гальота (Бидгощ, Польща),
О.А. Голубовська (Київ),
А.Л. Гураль (Київ),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
О.К. Дуда (Київ),
І.А. Зайцев (Донецьк),
О.М. Зінчук (Львів),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
В.М. Козько (Харків),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В. Магдзік (Варшава, Польща),
В.П. Малий (Харків),
В.І. Матяш (Київ),
Л.В. Мороз (Вінниця),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
Є.В. Нікітін (Одеса),
Г.К. Палій (Вінниця),
В.І. Покровський (Москва, Росія),
А.О. Руденко (Київ),
Е. Савов (Софія, Болгарія),
М.С. Суремченко (Дніпропетровськ),
А.Ф. Фролов (Київ),
В.М. Фролов (Луганськ),
Л.А. Ходак (Харків),
В.П. Ширококов (Київ),
А.М. Щербінська (Київ),
О.О. Ярош (Київ).*

Науково-практичний медичний журнал

Заснований у листопаді 1994 року
Виходить з 1995 року щоквартально

Свідцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 16795-5367 Р, видане Міністерством юстиції України 10.06.2010 р.

Відповідно до постанови президії ВАК України від 26.05.2010 р. № 1-05/4 журнал «Інфекційні хвороби» повторно внесений до переліку наукових фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

Видання журналу рекомендоване вченою радою Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (протокол № 4 від 27.09.2011 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 28.09.2011 р.

Видавець і виготовник:
ТДМУ імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2215 від 16.06.2005 р.

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

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Хайтович О.Б. (Сімферополь)

Роль протичумної системи у біологічній безпеці та протиепідемічному захисті держави

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хайтович О.Б., Шварсалон М.К., Павленко О.Л., Зініч Л.С., Ільчов Ю.О., Денисенко В.І., Гусаков Г.М., Антонова Л.П. (Сімферополь, Маріуполь Донецької обл.)

Спалах холери у місті Маріуполь у 2011 році

Рябоконт Ю.Ю., Андрейчин М.А. (Запоріжжя, Тернопіль)

Вміст нітритів у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С з наявністю позапечінкових проявів

Пришляк О.Я., Дикий Б.М., Маринчак О.В., Копчак О.В., Остяк Р.С., Бударкевич Л.І. (Івано-Франківськ)

Деякі клініко-лабораторні особливості перебігу гострого гепатиту В у хворих із цукровим діабетом та їх корекція

Живиця Д.Г. (Запоріжжя)

Вживання хворих на ВІЛ-інфекцію протягом 3 років проведення високоактивної антиретровірусної терапії

Івахів О.Л., Вишневецька Н.Ю., Васильєва Н.А. (Тернопіль)

Ехінококоз печінки: труднощі діагностики і терапії

Усачова О.В. (Запоріжжя)

Клініко-імунологічні особливості перебігу цитомегаловірусної інфекції у вагітних

Надрага О.Б., Дашо М.Б., Лищенко С.А., Закалюжна О.І., Тимко Н.О., Дашо Ю.А. (Львів)

Особливості менінгококової інфекції у дітей Львівщини протягом 2006-2010 років

Ільїна Н.І., Чемич М.Д., Захлебаєва В.В., Клименко Н.В. (Суми)

Грип А/Н1N1/Каліфорнія на Сумщині: особливості клінічного перебігу

Корнага С.І. (Тернопіль)

Лікування хворих на туберкульоз легень у поєднанні із серцево-судинною патологією

Романенко Т.А., Біломеря Т.А. (Донецьк)

Імунологічна структура до кашлюку населення Донецької області

Панічев В.О., Климнюк С.І., Покришко О.В., Козяр Б.Є., Дмитришак О.В., Вахтарчук О.В., Кулачківська І.В. (Тернопіль)

Моніторинг циркуляції збудників сальмонельозу на території Тернополя протягом 2009-2010 рр.

CONTENTS

EDITORIAL

Khaytovych O.B. (Simferopol)

Role of Antiplague System in Biological Safety and Antiepidemic Defence of the State

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Khaytovych O.B., Shvarsalon M.K., Pavlenko O.L., Zinich L.S., Ilichov Yu.O., Denysenko V.I., Husakov H.M., Antonova L.P. (Simferopol; Mariupol, Donetsk region)

Cholera Outbreak in Mariupol in 2011

Ryabokon Yu.Yu., Andreychyn M.A. (Zaporizhzhia, Ternopil)

The Maintenance of Nitrites in Blood Serum in Patients with Chronic Hepatitis C with Presence of Extrahepatic Lesions

Pryshlyak O.Ya., Dyky B.M., Marynychak O.V., Kopychak O.V., Ostyak R.S., Buderkevych L.I. (Ivano-Frankivsk)

Some Clinical-Laboratory Peculiarities of Acute Hepatitis B in Patients with Diabetes and Its Treatment

Zhyvytsia D.H. (Zaporizhzhia)

The Survival of Patients with HIV-Infection During 3 Years after Administration of Highly Active Antiretroviral Therapy

Ivakhiv O.L., Vyshnevskaya N.Yu., Vasylieva N.A. (Ternopil)

Liver's Echinococcosis: Difficulties of Diagnostics and Therapy

Usachova O.V. (Zaporizhzhia)

The Clinical and Immunological Characteristics of the Course of Cytomegaloviral Infection in Pregnant Women

Nadraga O.B., Dasho M.B., Lyshenyuk S.A., Zakalyuzhna O.I., Tymko N.O., Dasho Yu.A. (Lviv)

Peculiarities of Meningococcal Infection in Children in Lviv Region During 2006-2010 Years

Ilyina N.I., Chemych M.D., Zakhlyebayeva V.V., Klymenko N.V. (Sumy)

Influenza A/H1N1/California in Sumy Region: Peculiarities of the Clinical Course

Kornaha S.I. (Ternopil)

Treatment of Patient with Lung Tuberculosis in Combination with Cardiovascular Pathology

Romanenko T.A., Bilomeria T.A. (Donetsk)

Pertussis Immunological Structure of Population of Donetsk Region

Panichev V.O., Klymnyuk S.I., Pokryshko O.V., Kozyar B.Ye., Dmytryshak O.V., Vakhtarchuk O.V., Kulachkovska I.V. (Ternopil)

Monitoring of Causative Agents of Salmonellosis Circulation in Ternopil in 2009-2010 Years

ЗМІСТ

Воронкіна І.А., Деркач С.А., Крилова І.А., Габишева Л.С., Краснов М.І., Піддубна Т.Л. (Харків)

Антибіотикорезистентність позагоспітальних ізолятів *S. aureus*, вилучених із кишечника

51

Бобрицька Л.А., Кучма І.Ю. (Харків)

Вивчення специфічної протигерпетичної активності препарату «Герпевал-500»

55

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Копча В.С., Легеца К.М., Шпікула Н.Г., Іванчишин М.В., Сухіна Н.В., Копча Ю.В. (Тернопіль, Київ)

Тривалий субфебрилітет і гарячка неясного ґенезу

59

Шмойлов Д.К., Гордієнко А.І., Одінець Т.М., Карімов І.З. (Сімферополь)

Роль ендотоксемії та антиендотоксинового імунітету в патології

79

Ярош О.О., Кругликов П.В. (Київ)

Ускладнення з боку нервової системи при хронічному гепатиті С – сучасний стан проблеми

85

Дуда О.К., Жигарев Ю.О. (Київ)

Лептоспіроз: сучасний погляд на аспекти відомої хвороби

88

ДИСКУСІЇ І РОЗДУМИ

Бондаренко А.М. (Кривий Ріг Дніпропетровської обл.)

Векторні технології і біобезпека

94

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Гулько Б.А., Онищенко М.А., Матковський І.А. (Вінниця)

Імунні феномени і ВІЛ-інфекція

105

Єлоєва З.В. (Харків)

Роль холестази для прогнозування віддалених наслідків гепатиту А у дітей

107

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

До 75-річчя професора Гордія Кіндратовича Палія

110

РЕЦЕНЗІЇ

Денисевич М.М., Харитонюк Р.О. (Рівне)

Андрейчин М.А. Медсестринство при інфекційних хворобах : підручник / М.А. Андрейчин, О.Л. Івахів. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – 472 с.

112

CONTENTS

Voronkina I.A., Derkach S.A., Krylova I.A., Habysheva L.S., Krasnov M.I., Piddubna T.L. (Kharkiv)

Antibiotic Resistance of Community-Acquired *S. aureus* Strains Isolated from Intestinal Tracts

51

Bobrytska L.A., Kuchma I.Yu. (Kharkiv)

Investigation of Specific Antiherpetic Activity of the Drug «Herpeval-500»

55

REVIEWS AND LECTURES

Kopcha V.S., Leheza K.M., Shpikula N.H., Ivanchyshyn M.V., Sukhina N.V., Kopcha Yu.V. (Ternopil, Kyiv)

Lasted Subfebrilitet and Fever of Unknown Genesis

59

Shmoylov D.K., Hordiyenko A.I., Odinets T.M., Karimov I.Z. (Simferopol)

The Significance of Endotoxemia and Antiendotoxic Immunity in Pathology

79

Yarosh O.O., Kruhlikov P.V. (Kyiv)

Complications in the Nervous System at Chronic Hepatitis C – the Modern State of the Problem

85

Duda O.K., Zhyhariev Yu.O. (Kyiv)

Leptospirosis: the Modern Approach to Aspects of the Known Disease

88

DISCUSSION AND RELEABLE

Bondarenko A.M. (Kryvy Rih, Dnipropetrovsk region)

Vector Technologies and Bioecological Safety

94

BRIEF REPORTS

Hunko B.A., Onyshchenko M.A., Matkovsky I.A. (Vinnytsia)

Immune Phenomena and HIV-Infection

105

Yeloyeva Z.V. (Kharkiv)

The Outcomes of Cholestatic Variants of Hepatite A in Children

107

JUBILEES AND EVENTS

To the 75th Anniversary of Professor Hordiy Kindratovych Paliy

110

BOOK REWIEWS

Denysevych M.M., Kharytonyuk R.O. (Rivne)

Nurses science at infectious diseases : textbook / M.A. Andreychyn, O.L. Ivakhiv. – 2th edition, done and complemented. – Ternopil : TSMU, 2011. – 472 p.

112

О.Б. Хайтович

РОЛЬ ПРОТИЧУМНОЇ СИСТЕМИ У БІОЛОГІЧНІЙ БЕЗПЕЦІ ТА ПРОТИЕПІДЕМІЧНОМУ ЗАХИСТІ ДЕРЖАВИ

Українська протичумна станція, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського (Сімферополь)



Висвітлено історичні віхи та сучасність системи біологічної безпеки України, яка нині забезпечується державним закладом «Українська протичумна станція» МОЗ України.

Ключові слова: протичумна система, біологічна безпека, протиепідемічний захист.

Небезпечні інфекційні хвороби, такі як чума, натуральна віспа, холера у всі історичні часи викликали страх і паніку серед людей. Їм приписували наймістичніші прояви. Це тривало до тих пір, поки не була відкрита причина цих захворювань великими вченими сучасності.

Як і багато що у світі науки, система біологічної безпеки при роботі з патогенними мікроорганізмами створювалася емпірично, методом проб і помилок, під впливом осмисленого страху і невід'ємного бажання вивчати, незважаючи на ризик зараження і смерті. Цей шлях покритий «шипамися троянд», через які дуже часто відбувається пізнання. При роботі зі збудниками, від яких вмирали мільйони людей, завжди були першопрохідці – люди з високими моральними і етичними якостями, які смертельно ризикували і робили великі відкриття, вивчали мікроби і створювали препарати для профілактики і лікування, чим врятува-

ли людство від вимирання. Будучи людьми проникливими і такими, що дивляться вперед, вони створювали правила поведінки при роботі зі збудниками, де ризик зараження в сотні разів вищий, ніж у повсякденному житті.

Цей емпіричний досвід збирався по крупицях, реалізувався в конкретних проектах, включав і багато помилкових уявлень, які згодом виправлялися. Кілька років тому американськими ученими було проведено дослідження протичумної системи в колишньому СРСР [1], що свідчить про значний інтерес до протичумної системи, оскільки це унікальна структура в колишньому Радянському Союзі, історія якої йде корінням до дореволюційної Росії і не має аналогів у світі. Накопичений досвід наукової і практичної роботи з різними збудниками (*Yersinia pestis*, *Y. enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, *Francisella tularensis*, *Bacillus anthracis* та ін.) відкриває можливість розуміння того, як створювалася сучасна система безпеки роботи з найнебезпечнішими патогенами, які досягнення необхідно використовувати і які проблемні питання вимагають вирішення. Це важливо для України як держави, що підписала Конвенцію про заборону бактеріологічної (біологічної) зброї і Міжнародні медико-санітарні правила [2, 3], яка стрімко інтегрується у світову і європейську систему біологічної безпеки, де ці питання набули особливого значення значно пізніше, в основному, у зв'язку з подіями в другій половині 2001 р.

Сучасна науково-обґрунтована система безпеки вперше почала формуватися при створенні протичумної системи в царській Росії. Саме у корінні її становлення з'явилися основні принципи, які, на жаль, в даний час почали забуватися. Це зрештою призводить до внутрішньолaboratorних і внутрішньолікарняних заражень і смерті людей, для яких ризик зараження є особливо реальним – це наукові дослідження або повсякденна практична праця.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

На межі XIX і XX століть у царській Росії виникла спеціалізована структура, яка в подальшому почала називатися «Протичумна система». Це час подій, пов'язаних з науковими відкриттями в мікробіологічній і епідеміологічній науках і соціально-політичними потрясіннями, викликаними епідеміями.

Перша подія. У боротьбі й протистоянні двох найбільших мікробіологів того часу Кітазато і А. Єрсена, останнім був відкритий збудник чуми, який згодом був названий в його честь, – ім'ям першого ученого, що отримав збудника у чистій культурі, – *Yersinia pestis*. Це створювало умови для наукового обґрунтування заходів щодо боротьби з чумою в Росії.

Друга подія. Російська держава, у складі якої була територія сучасної України, неодноразово переживала масштабні епідемії і пандемії чуми, холери й інших небезпечних захворювань, що призводило не тільки до загибелі великої кількості людей (іноді до 2/3 населення країн, де реєструвалися захворювання), але й до економічних криз і політичної нестабільності. У цей період часу були невідомі ані причини виникнення пандемій і епідемій, ані ефективні заходи боротьби з ними, хоча деякі елементи боротьби пропонувалися й іноді використовувалися російськими ученими (Самойлович та ін.) для ліквідації осередків чуми, холери та інших небезпечних для людини захворювань.

Ці дві події разом з великою небезпекою епідемічних ускладнень, що призводить до значних матеріальних витрат на їх ліквідацію, змусили Російську державу прийняти екстраординарні заходи. Саме тому 11.01.1894 р. Указом Імператора Росії Миколи II була створена «Висока комісія про заходи запобігання і боротьби з чумною заразою» (Комочум), якою до жовтня 1917 р. керував принц А.Д. Ольденбурзький. Становлення протичумної системи відбувалося складно, постійно змінювалася і доповнювалася структура, наповнювався зміст, залишаючи тільки раціональне у своїй діяльності, процес тривав декілька десятиліть.

За наказом Імператора Росії від 13 травня 1898 р. № 20 у 2 верстах від Кронштадта, на острові, в старому форті «Імператор Олександр I», була створена «Особлива лабораторія» («Чумний форт»). Форт перейшов у ведення Інституту експериментальної медицини (м. Санкт-Петербург) і на його базі розташувалася одна з лабораторій, яка займалася проблемами чуми та інших небезпечних інфекцій. У цій лабораторії працювали

видатні лікарі Д.К. Заболотний, В.І. Турчанінов-Вількевич, М.Г. Тартаковський і багато інших. У форті було влаштовано два відділення – заразне і незаразне, був створений віварій для тварин. Для експериментів використовували в основному коней, з крові яких отримували протичумну сироватку, яку потім перевіряли і намагалися використовувати для лікування. Для підйому піддослідних тварин на верхній рівень форту Санкт-петербурзький Металевий завод виготовив спеціальний ліфт. У форті були приміщення для житла і відпочинку, для прийому гостей і проведення наукових конференцій. Допуск у форт був суворо обмежений. Сполучення із зовнішнім світом здійснювалося пароплавчиком під назвою «Микроб». Але не тільки проблемами чуми займалися у форті. Там вироблялися сироватки проти інших небезпечних хвороб – висипного і поворотного тифів, правця, холери, шигельозу і скарлатини.

Незважаючи на те, що наприкінці XIX і початку XX століть був встановлений суворий режим роботи з небезпечними патогенами і здійснювалася професійна підготовка співробітників, у процесі виконання робіт зі збудником чуми були лабораторні зараження, які призвели до двох спалахів чуми – в 1904 і 1907 рр.; тіла загиблих спалювали в печі кремації форту. В 1917 р. лабораторія була розформована, в 1923 р. – остаточно закрита, а форт передали військовим.

У 1918 р. ближче до місць розташування природних осередків чуми, в м. Саратов, переводиться «Особлива лабораторія», на базі якої був створений Саратовський протичумний інститут. У 1934 р. інститут названий «Микроб» на честь пароплавчика, що здійснював зв'язок «чумного форту» з великою землею, і він стає головним серед протичумних інститутів і станцій в методичному відношенні (Всесоюзний НДПЧІ «Микроб», а нині Російський НДПЧІ «Микроб»).

Досвід роботи, накопичений у форті, був базисним не тільки для подальшого розвитку протичумної системи, але й розуміння методичних і технічних підходів роботи зі збудниками чуми й інших небезпечних інфекцій, що знайшло розвиток як у період функціонування форту, так і після його закриття.

Більш ніж 20-річний досвід роботи у форті показав, що де б не проводилися роботи зі збудниками небезпечних інфекційних захворювань, ризик зараження співробітників, навіть кваліфікованих і високопрофесійних, залишається значним. Роботи на окремому острові із суворою системою

доступу не змогли вирішити проблем лабораторного зараження. Ізоляція такої лабораторії, тобто постійна робота в умовах карантину, не вирішує питань повної безпеки оточуючих і не перекриває можливості винесення інфекції за межі установи.

Для раннього виявлення епізоотій, епідемічних проявів чуми і проведення протиепідемічних заходів з 1901 р. почала створюватися мережа спеціалізованих лабораторій (станцій), які й визначили ефективність формованої служби.

Наприкінці XIX і на початку XX століть великий український учений Д.К. Заболотний зробив спробу зрозуміти причину виникнення захворювань чумою і зробив це в Забайкаллі, у Борзинських степах Читинської області (територія, де почалася моя професійна діяльність). Саме в результаті експедицій Д.К. Заболотного в Забайкаллі було зроблено припущення, а потім і доведено, що чума – це природно-осередкова інфекція, носіями якої є ссавці (на території Забайкалля – монгольські бабаки, тарбагани), і значну роль в передачі збудника чуми відіграють ектопаразити, передусім блохи. На стику минулого і позаминулого століть ці знання були новітніми.

Під час спалахів особливо небезпечних інфекційних захворювань завжди існувала небезпека при роботі в осередках. Всі спалахи чуми або холери, що виникали в Росії, супроводжувалися зараженням і смертю лікарів, медсестер, санітарок. У всіх містах, де реєструвалися спалахи, є могили медичних працівників, що брали участь у ліквідації осередків захворювань: «Світязи іншим, згораєш сам». У багатьох європейських столицях до теперішнього часу збереглися «чумні стовпи» – пам'ятники історії про далекі епідемії, що забрали сотні тисяч життів людей, які заразилися чумою і померли від неї. Скільки там поховано людей, які надавали медичну допомогу, думаю, ніхто не знає.

Разом з цим, при створенні спеціальних установ, що займаються вивченням чуми та інших особливо небезпечних інфекцій, особливо гостро постала інша проблема – зараження і смерть високопрофесійних фахівців (лікарів, лаборантів, біологів та ін.), які повсякденно контактували зі збудниками чуми, холери й інших особливо небезпечних інфекцій, за відсутності спалахів захворювань серед населення. Аналіз зараження лабораторних працівників при роботі зі збудниками показав, що ризик зараження дуже високий і людям, для яких робота з особливо небез-

печними збудниками є щоденною працею, необхідний державний захист (тривала відпустка, підвищена зарплата, пільгова пенсія, щорічний медогляд тощо). При цьому працюючі зі збудниками небезпечних інфекційних захворювань повинні дотримуватися суворих правил поведінки; приміщення, в яких вони працюють, повинні мати особливе планування, яке б мінімізувало ризики. Як показав історичний досвід розміщення лабораторій, навіть перенесення лабораторії на нежитий острів – «чумний форт» – не дає гарантій припинення лабораторних заражень і винесення інфекції за межі установ. Тому для зниження ризику зараження людей, які працюють з небезпечними збудниками, необхідно не тільки у ряді випадків проведення карантинних заходів, а мають застосовуватися інші принципи й підходи, три з яких, на нашу думку, є основоположними.

Перший принцип. Необхідно використовувати спеціальні правила поведінки і роботи, які мають не тільки знати всі співробітники установи (не лише медичні працівники), але найголовніше суворо і неухильно їх дотримуватися (правила роботи зі збудниками). Усі співробітники зобов'язані розуміти, що невиконання вимог неминуче призведе до захворювання, винесення інфекції за межі лабораторії, спалаху і, можливо, смерті своїй та оточуючих (колег і родичів передусім).

Другий принцип. Зі збудниками повинні працювати співробітники, які не тільки добре володіють професійними знаннями, але й підготовлені до роботи з матеріалом, потенційно зараженим збудником. Щоб уникнути захворювань у фахівців різних професій, які починають вперше працювати з небезпечними збудниками, необхідно до початку роботи проводити спеціальну тривалу підготовку різних фахівців (лікарі, біологи, лаборанти). Як показав багаторічний досвід, для освоєння принципів дотримання режиму спеціальна підготовка для лікарів, які працюють в лабораторії зі збудниками чуми, холери та іншими небезпечними мікроорганізмами, повинна бути такою, щоб можна було засвоїти і запам'ятати ці правила і відпрацювати навички – не менше 6 місяців; для біологів, які здійснюють збір, вилов матеріалу (гризуни, ектопаразити та ін.) у природних осередках чуми – не менше 4 місяців; для лаборантів, які обробляють польовий матеріал і здійснюють технічні маніпуляції зі збудником – не менше 3 місяців. Здійснювати таку підготовку можуть і повинні тільки фахівці, які мають науковий і практичний досвід роботи зі збудниками чуми, холери, сибір-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ки й іншими патогенами. Досвід роботи з небезпечними мікроорганізмами свідчить про те, що порядок допуску нових і молодих фахівців до роботи зі збудниками особливо небезпечних інфекцій повинен бути таким, щоб вони переконали досвідчених фахівців у тому, що оволоділи знаннями і навичками. Це якраз визначає необхідність спеціальної підготовки (спеціалізації) при роботі зі збудниками особливо небезпечних інфекцій для лікарів-бактеріологів, лікарів-вірусологів, лікарів-епідеміологів, біологів, лаборантів-бактеріологів, помічників-епідеміологів, біологів, якої зараз немає в Україні. Для цього необхідне не тільки практичне освоєння навичок, але й система безперервного контролю за рівнем підготовки: заліки, іспити, тести з теоретичних питань і практичних навичок. Ті, що успішно пройшли таку спеціалізацію, повинні отримувати сертифікати (посвідчення на право роботи зі збудником) і характеристику викладачів курсів підготовки щодо можливості використання підготовлених фахівців для роботи зі збудниками особливо небезпечних інфекцій. Цим не повинна обмежуватися підготовка для роботи з особливо небезпечними збудниками, потрібна безперервна система перепідготовки – удосконалення через 3-5 років упродовж всього періоду роботи усіх вказаних фахівців з особливо небезпечних інфекцій.

Третій принцип. Важливе не місце розташування закладу (нежилий острів або велике місто та ін.), а дотримання співробітниками й адміністрацією вимог протиепідемічної безпеки в лабораторіях, госпіталях, обсерваторах, при відрядженнях, у польових умовах і т.д. для зниження ризику зараження людей. Про це свідчить досвід більш ніж 20-річного існування «чумного форту».

Надані принципи є стратегічними. На основі їх реалізації впродовж багатьох десятиріч років у державі відбувалося формування, розвиток протичумної системи і функціонування окремих протичумних установ і створювалася система біологічної безпеки при роботі з особливо небезпечними інфекціями.

Минуло понад 100 років з моменту створення протичумної служби, але ці принципи не тільки не втратили сенсу, але актуальні і в сучасних умовах. Накопичений досвід і підходи до формування і функціонування системи біологічної безпеки (раніше називалася протиепідемічний режим роботи з патогенними мікроорганізмами), відпрацьований в протичумних структурах, повинен використовуватися як на початку XXI століття, так і в майбутньому. Цей досвід необхідно поширювати,

оскільки питання біологічної безпеки стали загальносвітовою проблемою.

І сьогодні ризик можливого зараження в лабораторних і клінічних умовах, як і раніше, надзвичайно високий: мікробіологи, біологи, інфекціоністи, які контактують під час роботи зі збудниками чуми, холери й інших небезпечних інфекцій і хворими на ці інфекції, заражаються і вмирають, незважаючи на те, що знання про збудника і можливості мінімізувати ризики зараження в даний час абсолютно інші [4, 5].

В 1910 р. для інформаційного забезпечення протичумної і санітарної служб Росії було створено Особливе бюро із завданням сповіщення всіх організацій Росії, що боролися з епідеміями, та іноземних урядів щодо хвороби і засобів боротьби з нею, про епідемічні прояви чуми і холери в Росії й за кордоном, а також для надання допомоги практичним лікарям при розпізнаванні захворювань, підозрілих на чуму й інші небезпечні інфекції.

До 1917 р. в Росії сформувалася могутня, добре забезпечена протичумна організація, що складається з органу управління (Комочум), інформаційного банку даних (Особливе бюро), науково-дослідної протичумної установи (Особлива лабораторія), мережі з 10 периферійних протичумних станцій і 45 протичумних пунктів і складів.

Створена мережа протичумних установ відкрила можливість проведення наукових розробок в галузі вивчення біологічних властивостей збудників чуми та інших особливо небезпечних інфекційних захворювань; методів їх виділення й ідентифікації; уявлення і концепції про природну осередкованість чуми і механізми зараження людей; про трансмісивні захворювання, що привели до відкриттів світового рівня і вивели медичну науку в боротьбі з особливо небезпечними інфекціями на передові позиції в світі. У надрах цієї структури в подальші роки виникла державна санітарно-епідеміологічна служба СРСР і України, аналогів якої нині немає в інших країнах.

Перша протичумна установа України була створена в 1937 р. – Одеська портова протичумна лабораторія, яка в 1970 р. була реорганізована в Одеську протичумну станцію Міністерства охорони здоров'я СРСР. В 1999 р. станція об'єдналася з Одеським науково-дослідним інститутом мікробіології і вірусології ім. І.І. Мечникова і був утворений Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова.

У зв'язку з ускладненням обстановки і необхідністю проведення протиепідемічних заходів у 7-у пандемію холери, яка почалася в 1961 р. і три-

ває до теперішнього часу, протичумна система в СРСР і в Україні отримала подальший розвиток. Саме у цей період було створено другу протичумну установу в Україні. Наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР від 04.11.1970 р. № 700 (почала функціонувати 10 червня 1971 р.) в м. Сімферополі була створена одна з останніх в протичумній системі – Кримська протичумна станція МОЗ СРСР, нині державний заклад «Українська протичумна станція» МОЗ України.

Протичумні установи були двох типів: осередкові, розташовані в зоні природних осередків чуми (12 % території колишнього Союзу) і позаосередкові (Центральна – Московська, Ленінградська, Хабаровська, Новоросійська (нині Причорноморська), Одеська, Кримська і Молдавська), які вирішували завдання санітарної охорони території від завезення і розповсюдження особливо небезпечних інфекцій і боротьби з холерою.

Після 1991 р., у зв'язку з розпадом СРСР, відбулося розділення протичумної системи. Деякі протичумні установи перейшли в підпорядкування органів охорони здоров'я нових держав (Кримська і Одеська протичумні станції – в підпорядкування МОЗ України, Вірменська ПЧС, Азербайджанська ПЧС та ін. – у підпорядкування галузевих міністерств держав); на базі інших протичумних структур створені центри боротьби з інфекційними хворобами (Грузинська ПЧС стала Протиепідемічним Центром Грузії); частина станцій об'єдналися з іншими структурами (Молдавська ПЧС об'єдналася з науково-дослідним інститутом мікробіології та епідеміології і республіканської СЕС); або структурно реорганізувалися (Центральна (Московська) – координатор роботи російських ПЧС).

У зв'язку з економічними і політичними проблемами, які випробовує Україна, різко обмежилися можливості протичумних установ. У державній установі «Українська протичумна станція» МОЗ України за останні роки державне фінансування тільки дає частково можливість здійснювати невідкладні роботи для функціонування референс-лабораторії з діагностики та ідентифікації патогенних вібріонів, у 2010 р. скорочено кадровий склад на 20 %, зменшуються державні пільги співробітникам, які щодня працюють з ризиком зараження. Відсутність кадрів обмежує реалізацію можливостей працюючих фахівців, зокрема набуття базисних навичок і технічних прийомів роботи в лабораторних умовах, знань з біологічної безпеки (дотримання протиепідемічних заходів роботи з особливо небезпечними патогенними збудниками).

Використовуючи багаторічний досвід роботи протичумних установ, їх найкращі досягнення – рівень підготовки кадрів, методично грамотний підхід до організації і проведення профілактичних і протиепідемічних заходів як в міжепідемічний період, так і в екстремальних ситуаціях, діагностику, створення системи біологічної безпеки при проведенні щоденних лабораторних робіт з небезпечними патогенами – вони є центрами надання консультативно-методичної і практичної допомоги органам і установам охорони здоров'я для санітарної охорони території від завезення і розповсюдження інфекцій, що мають і можуть мати міжнародне значення, та інших особливо небезпечних інфекцій. У сучасних умовах глобалізації епідемічних проявів ця діяльність ДЗ «Українська протичумна станція» МОЗ України вимагає подальшого вдосконалення для національної безпеки України.

Література

1. Ouaghrham-Gormley S. The Soviet Anti-Plague System: An Introduction / S. Ouaghrham-Gormley, A. Melikishvili, R. Zilinskas // Crit. Rev. Microbiology. – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 15-17.
2. Международные медико-санитарные правила (2005 г.) / [2-е изд.]. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2008 г. – 90 с.
3. Конвенция о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожении (Москва-Лондон-Вашингтон, 10 апреля 1972 г.). // Сборник действующих договоров, соглашений и конвенций, заключенных с иностранными государствами. – М., 1977. – вып. XXXI. – С. 58-61.
4. Кирьякова Л.С., Хайтович А.Б. Холера как внутрибольничная инфекция // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 5. – С. 48-50.
5. Weber David J. Risks and Prevention of Nosocomial Transmission of Rare Zoonotic Diseases / J. Weber David, A. Rutala William // Healthcare epidemiology. – 2001. – № 32. – P. 446-456.

ROLE OF ANTIPLAGUE SYSTEM IN BIOLOGICAL SAFETY AND ANTIEPIDEMIC DEFENCE OF THE STATE

O.B. Khaytovych

SUMMARY. *The historical landmarks and modernity of the system of biological safety of Ukraine which is presently provided by the state establishment the «Ukrainian antiplague station» of MPH of Ukraine are adduced.*

Key words: *antiplague system, biological safety, antiepidemic defence.*

Отримано 17.07.2011 р.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2011
УДК 616.932-036.2(477)«2011»

**О.Б. Хайтович, М.К. Шварсалон, О.Л. Павленко, Л.С. Зініч, Ю.О. Ільчов,
В.І. Денисенко, Г.М. Гусаков, Л.П. Антонова**

СПАЛАХ ХОЛЕРИ У МІСТІ МАРІУПОЛЬ У 2011 РОЦІ

Українська протичумна станція МОЗ, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського,
Донецька обласна санітарно-епідеміологічна станція,
Маріупольська міська санітарно-епідеміологічна станція

Спалах холери у м. Маріуполь влітку 2011 р. виник у результаті завезення вірулентного холерного вібріону з ендемічних територій світу. Подальшому розвитку епідемічного процесу сприяли наявні соціальні, комунальні та екологічні умови.

Ключові слова: холера, спалах, м. Маріуполь.

У світі з 1961 р. триває 7-а пандемія холери. За більш ніж 40-річний період холера була занесена майже в усі країни земної кулі. Стійкі ендемічні осередки холери існують у Південно-східному, Південному і Центральному регіонах Азії. Сформувалися вторинні ендемічні осередки холери в Західній, Центральній і Східній Африці, в основному уздовж побережжя Індійського, Атлантичного океанів і в Центральній Америці [1-4]. Тобто ендемічними по холері до теперішнього часу є території, розташовані в тропічному і субтропічному поясах, де еколого-кліматичні та гідробіологічні умови сприяють збереженню і розмноженню збудника в поверхневих водоймищах.

В Європі захворювання в основному пов'язані із занесеннями інфекції, які іноді набувають спалахового характеру. У деяких країнах зареєстровані крупні спалахи: Португалія (1971, 1974 рр.), Італія (1973), Іспанія (1975, 1979), Румунія (1990, 1991), Албанія (1994 р.). Багато разів відбувалося завезення холери до Франції, Великобританії, Німеччини, Іспанії, Голландії і Швеції, не набуваючи епідемічного розповсюдження. Вкорінення інфекції в цих країнах Європи не відбулося.

В Україні захворюваність і носійство холери реєструється з 1970 р., періодично виникають епідемічні спалахи, спричинені вірулентними холерними вібріонами і пов'язані із занесенням інфекції з ендемічних територій. Найбільш крупні спалахи холери зареєстровані: у 1970 р. (м. Керч, Одеса), 1971 р. (м. Донецьк, Херсон), 1991 р. (м. Миколаїв, п. Нижні Серогози), 1994 р. (м. Сімферополь, Миколаїв), 1995 р. (м. Миколаїв).

Разом з вказаним, в деяких водних об'єктах навколишнього середовища відбувається постійна циркуляція авірулентних холерних вібріонів, які не викликають епідемічних спалахів, але свідчать про наявність сприятливих умов для виживання холерних вібріонів при потраплянні вірулентних збудників, які з часом становляться авірулентними [5-7]. У м. Маріуполі (Донецька область) також щорічно циркулюють авірулентні холерні вібріони О1 серогрупи біовару Ельтор.

Мета роботи – виявити та оцінити можливі причини виникнення та сприятливі умови для розповсюдження холери в м. Маріуполь у 2011 р.

Матеріали і методи

У роботі використані епідеміологічний, бактеріологічний, молекулярно-генетичний, статистичний методи.

Проведено епідеміологічний аналіз, для якого використано 28 карт епідеміологічного розслідування та 28 історій хвороби випадків холери, результати лабораторних досліджень людей та об'єктів довкілля, інформація щодо транспортних зв'язків міжнародних пунктів пропуску через державний кордон м. Маріуполь за 1997-2007 рр., дані щодо аварій каналізаційних мереж комунальних підприємств і служб м. Маріуполь.

Проведено візуальне відображення, просторовий, статистичний аналіз з використанням географічної інформаційної технології (програма ARCGIS 9.2, ліцензія E300 3/02, ESRI, США) і комп'ютерної стандартної програми Excel.

Для лабораторного дослідження збудників холери використовувалися класичні бактеріологічні та молекулярно-генетичні методи ПЦР [8, 9].

Результати досліджень та їх обговорення

У Донецькій області за період 29.05-30.06.2011 зареєстровано 28 випадків холери: 27 у м. Маріуполь та 1 у с. Калиново Волноваського району. Із загальної кількості інфікованих: 19 хворих на холеру та 9 випадків вібріононосійства.

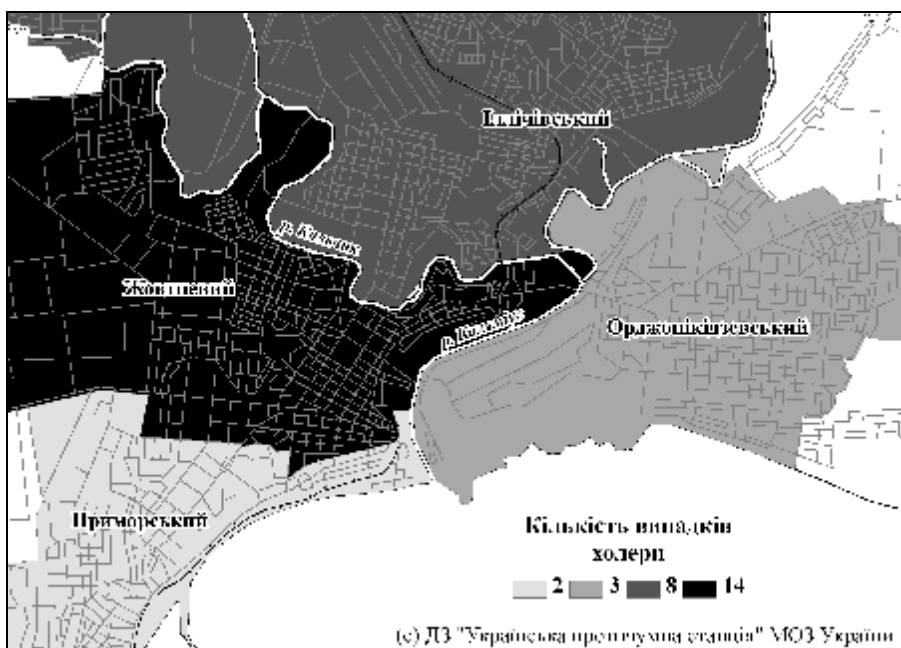
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Етіологічним агентом захворювань став холерний вібріон O1 серогрупи, біовар ельтор, серовар Огава, в якому виявлено основні гени вірулентності, що відповідають за утворення холерного токсину (ctxA) та здатність збудника колонізувати тонку кишку (tcp).

В епідеміологічному анамнезі переважної кількості хворих (67 %) зазначений епідеміологічний зв'язок із місцевою рибою (бичок, карась), а саме – виллов, споживання, розділка; з водокористуванням пов'язано 15 % випадків (річна вода – 11 %, морська вода – 4 %); контактний шлях

передачі встановлено у 19 %. У п'яти інфікованих зараження могло з однаковою вірогідністю реалізуватися через декілька факторів передачі.

Захворювання на холеру зареєстровані в усіх районах м. Маріуполь. Найбільша кількість інфікованих була в Жовтневому та в Іллічівському районах, відповідно 14 (7,9 випадків на 100 тис. нас.) та 8 (6,6 випадків на 100 тис. нас.), що, можливо, пов'язано з найбільш близьким їх розташуванням до річок Кальчик та Кальміус, а отже і більш інтенсивним водокористуванням їх мешканців (мал. 1).



Мал. 1. Райони м. Маріуполь за кількістю випадків холери.

Вік захворілих і вібріононосіїв коливався у межах від 1 року 4 місяців до 90 років. Із 28 інфікованих 25 дорослих і 3 дітей (2 неорганізовані, 1 школяр). Найбільший відсоток захворювань на холеру зареєстровано у віковій групі 60 років і старше (33 %), що може бути пов'язано із загальним зменшенням імунітету та зниженням захисного та кислотного бар'єру шлунка, а також переважно тяжким перебігом холери у літніх людей, що змушує їх звертатися за медичною допомогою.

Аналіз за соціально-професійним складом показав, що 75 % інфікованих склали група соціально малозабезпечених людей: офіційно непрацюючі (41,7 %), пенсіонери (29,2 %), інваліди (4,1 %); решта 25 % інфікованих належать до різних професійних груп (токарь, економіст, зав. по АГЧ,

трал-майстер, водій, автомийник). Звертає на себе увагу значна доля захворілих, серед яких має місце зловживання алкоголем – 33,3 % випадків.

У структурі захворювання на холеру та вібріононосіїства за статтю переважають жінки (56 %), що, можливо, пов'язано з тим, що жіноча частина населення традиційно частіше займається обробленням та приготуванням їжі й зокрема риби.

У хворих переважали тяжкий та середній перебіг холери, відповідно – 8 (44 %) та 7 (39 %), легкий перебіг був у 3 (17 %) пацієнтів. У 17 % (3) хворих спостерігався гіповолемічний шок, у 17 % (3) – гостра ниркова недостатність. За ступенем дегідратації: 1-й ступінь спостерігався у 22 % (4), 2-й ступінь – 50 % (9), 3-4-й ступінь – 28 % (5) хворих.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результатами дослідження об'єктів довкілля підтверджено зв'язок з факторами передачі. Так, із риби, морської, стічної води та у змивах в осередках ізолювано 10 культур *V. cholerae* O1 *bio-var* *Eltor* серовар *Ogava*, що мають основні гени вірулентності *ctxA* та *tcp*. За властивостями виділені штами є ідентичними з культурами, ізолюваними від інфікованих.

Порівняння біологічних властивостей ізолятів з культурами минулих років, отриманими в м. Маріуполь та на інших територіях України, показав, що виділені під час спалаху культури відрізняються від таких, що постійно циркулюють в об'єктах довкілля України, у тому числі м. Маріуполь, та від збудників холери, що спричиняли попередні спалахи.

Як свідчать раніше проведені наукові дослідження, для виникнення епідемічного спалаху холери в Україні необхідно завезення вірулентного холерного вібріона та наявність умов для його масового розповсюдження [10, 11].

У м. Маріуполь останні два десятиріччя триває постійна циркуляція авірулентних холерних вібріонів O1 серогрупи (за існуючими даними, з 1992 до 2010 р. майже щорічно) в об'єктах довкілля: річковій, морській, стічній водах, рибі. Кількість ізолятів коливається у межах від 2 (2000 р.) до 65 (1998 р.).

Попередній спалах у м. Маріуполь, спричинений холерними вібріонами, в яких ген токсинотворення не визначався, спостерігався у 1999 р., коли захворіло 9 осіб, основним фактором передачі була вода річок Кальчик та Кальміус, контамінована збудником через стічні води.

Місто Маріуполь має інтенсивні міжнародні зв'язки, які реалізуються через чотири міжнародні пункти пропуску та контролю (аеропорт «Маріуполь», Маріупольський морський торговельний порт, Маріупольський морський порт комбінату «Азовсталь» і пункт контролю Азовський судноремонтний завод) та опосередковано за допомогою залізничного та іншого наземного транспорту.

Дані від туристичних фірм та готелів м. Маріуполь, університетів, круїзових компаній, що займаються працевлаштуванням моряків, показують, що у 2011 р. місто мало зв'язки з регіонами світу, де є ендемічні з холери території та звідки можливе завезення вірулентного холерного вібріону (Домініканська Республіка, Індія, країни Південно-Східної, Південної Азії та Центральної Африки) через моряків, туристів, студентів і аспірантів та ін. Тобто існувала можливість завезення збудника холери.

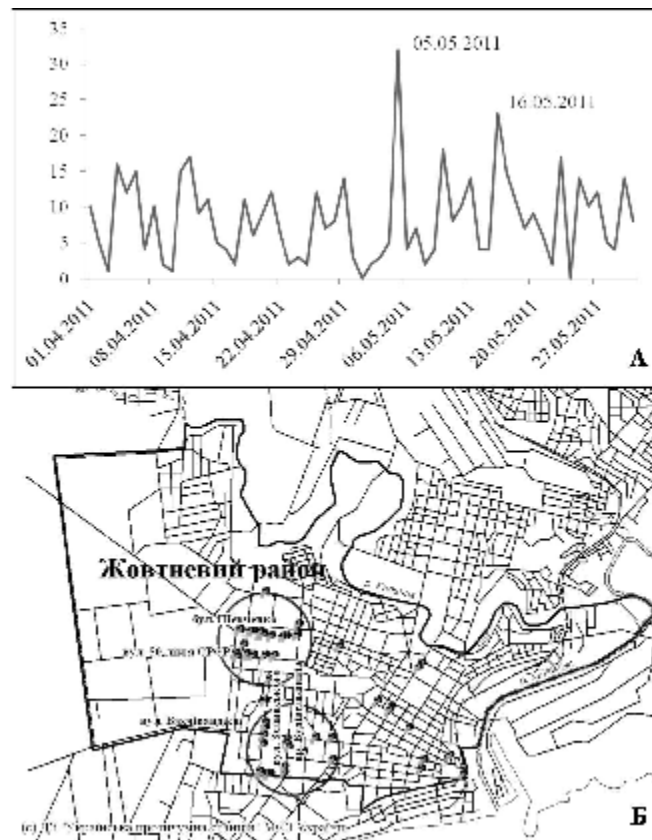
Розповсюдженню інфекції у м. Маріуполі сприяли: незадовільний стан санітарно-комунального благоустрою міста (стічні води неканалізованої частини міста несанкціоновано скидали в зливову каналізацію (мал. 2); зареєстровані каналізаційні аварії (найбільша кількість 5 і 16 травня 2011 р.), що передували спалаху та супроводжувалися виливом нечистот на поверхню, потраплянню у зливову каналізацію, потім у річку Кальміус або у воду Азовського моря (мал. 3); інтенсивні дощові опади наприкінці травня – початку червня, які спричинили зливові потоки і потрапляння води у річки Кальміус, Кальчик, Азовське море; скидання неохолодженої (приблизно 40 °C) після технологічного процесу води з підприємства «Азовсталь», що сприяло створенню умов для розмноження збудника холери; низький рівень санітарної обізнаності населення, яке заражалося через контаміновану рибу, морську, річну воду, а також через предмети побуту.

Зазначені фактори створили необхідні сприятливі умови для інтенсивного та швидкого розмноження збудника холери та його подальшого розповсюдження по річках Кальчик, Кальміус, в Азовське море. Висока концентрація епідемічно небезпечних штамів у водних об'єктах дозволила контамінувати рибу, яку місцеві мешканці, особливо із малозабезпечених прошарків населення, самостійно виловлюють та вживають в їжу. Висока концентрація збудника у річній та морській воді підтверджується також іншими шляхами зараження: випадкове ковтання води під час купання, зараження під час розділки риби, а також виділення вірулентних збудників холери з 4 контрольних місць морської води та з риби, що виловлена у річках Кальчик, Кальміус.

Таким чином, у м. Маріуполі Донецької області влітку 2011 року створилися вкрай сприятливі умови для розмноження збудника холери та його поширення на інші поверхневі водоймища. Завезення вірулентних холерних вібріонів з ендемічних територій, що безумовно відбулося, поряд з наявними соціальними та екологічними факторами, дало можливість розвинути епідемічному процесу до спалаху. Динаміка подальшої ситуації, як на літо 2011 р., так і на майбутні роки, насамперед залежить від створення та дотримання санітарно-гігієнічних умов, а саме каналізування, водопостачання населеного пункту, рішення питання щодо охолодження промислових стоків, підвищення санітарної культури та обізнаності населення.



Мал. 2. Каналізована та неканалізована частини м. Маріуполь.



Мал. 3. Аварії каналізаційної мережі Жовтневого району м. Маріуполь:
А. Кількість аварій каналізаційних мереж по днях за квітень, травень 2011 р.;
Б. Локалізація аварій каналізаційної мережі 5 та 16 травня 2011 р.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

1. Спалах холери в м. Маріуполі влітку 2011 р. відбувся в результаті завезення вірулентних холерних вібрионів з ендемічних територій, про що свідчить біологічна характеристика ізолюваних штамів й існування реальних шляхів завезення збудників морями, туристами, студентами та ін.
2. Подальшому розвитку епідемічного процесу сприяли наявні соціальні, комунальні та екологічні умови, які існують вже давно і обумовили виникнення спалахів в м. Маріуполі у попередні (1994, 1999) роки.
3. Для покращення існуючої санітарно-епідеміологічної ситуації та стабілізації майбутнього становища необхідно: створення та дотримання санітарно-гігієнічних умов, а саме каналізування, водопостачання населеного пункту, рішення питання щодо охолодження промислових стоків, підвищення санітарної культури та обізнаності населення.

Література

1. Актуальные проблемы холеры / Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Покровский В.И. и др. – Москва, 2000. – 383 с.
2. Москвитина Э.А., Беспалов И.А., Прометной В.И. Эндемичные очаги холеры в странах Африки: оценка природно-климатических условий // Холера и патогенные для человека вибрионы: Сб. матер. проблемной комиссии Научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории Российской Федерации. – Ростов-на-Дону, 2002. – С. 14-17.
3. Colwell R.R. Challenge to microbiology in Latin America: a cholera epidemics at the end of the 20th century / R.R. Colwell // Microbiologia. – 1996. – Vol. 12, № 4. – P. 519-522.
4. Марамович А.С., Наркевич М.И., Пинигин А.Ф. Эндемичные очаги холеры в Азии // Журн. микробиол. – 1992. – № 5-6. – С. 61-66.
5. Хайтович А.Б. Эпидемиологические аспекты экологии возбудителя холеры // Холера и патогенные для человека вибрионы: Сб. матер. проблемной комиссии Научного сове-

та по санитарно-эпидемиологической охране территории Российской Федерации. – Ростов-на-Дону, 2001. – Вып. 14. – С. 20-22.

6. Молекулярно-генетический мониторинг холерных вибрионов О1 на Украине / Хайтович А.Б., Ильичев Ю.А., Андроновская И.Б., Кирьякова Л.С. // Специфическая диагностика инфекционных болезней: Сб. матер. 1-й междунар. науч.-практ. конф. – Киев, 2004. – С. 110-112.

7. Кир'якова Л.С. Епідеміологічні та екологічні особливості 7-ї пандемії холери в Україні: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2007 – 20 с.

8. Инструкция по организации и проведению противоходерных мероприятий, клинике и лабораторной диагностике холеры / МЗ Украины. – Киев, 1998. – 176 с.

9. Методичні вказівки по застосуванню полімеразної ланцюгової реакції для виявлення збудників інфекційних захворювань. – Київ, 2003. – 29 с.

10. Кирьякова Л.С. Эколого-эпидемиологические закономерности и особенности вспышек холеры на Украине // Экспериментальная и клиническая медицина. – Харьков, 2004. – № 2. – С. 103-107.

11. Final Report of the Independent Panel of Experts on the Cholera Outbreak in Haiti / A. Cravioto, C.F. Lanata, D.S. Lantagne, G. Balakrish Nair. [Електронний ресурс] / ООН, 2011. – Режим доступу: <http://www.un.org/News/dh/infocus/haiti/UN-cholera-report-final.pdf>.

CHOLERA OUTBREAK IN MARIUPOL IN 2011

O.B. Khaytovych, M.K. Shvarsalon, O.L. Pavlenko, L.S. Zinich, Yu.O. Ilichov, V.I. Denysenko, H.M. Husakov, L.P. Antonova

*SUMMARY. Cholera outbreak was in city Mariupol in summer 2011 as a result of delivery of virulent *Vibrio cholerae* from endemic territories of the world. Present social, communal and ecological conditions contribute to development of epidemic process.*

Key words: cholera, outbreak, Mariupol.

Отримано 12.07.2011 р.

© Рябоконт Ю.Ю., Андрейчин М.А., 2011
УДК 616.36-002.2]:616.15:546.173]-074

Ю.Ю. Рябоконт, М.А. Андрейчин

ВМІСТ НІТРИТІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З НАЯВНІСТЮ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ПРОЯВІВ

Запорізький державний медичний університет,
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Досліджено вміст нітритів (кінцевих стабільних метаболітів NO) у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С. Показано зниження вмісту нітритів у сироватці крові хворих, що відображає наявність ендотеліальної дисфункції. Продemonстровано найнижчий вміст нітритів у хворих з наявністю позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції.

Ключові слова: хронічний гепатит С, нітроти, позапечінкові прояви.

Актуальність хронічного гепатиту С (ХГС) обумовлена прогресуючим ростом захворюваності та несприятливими наслідками [1]. Дослідження останніх десятиліть доводять, що HCV-інфекція є не лише причиною захворювання печінки, а являє собою системний патологічний процес, генералізовану інфекцію, наслідки якої – ураження багатьох органів і систем [2]. Для HCV-інфекції характерні висока частота та широкий спектр позапечінкових проявів. На сьогодні доведена роль HCV як основного етіологічного фактору змішаної кріоглобулінемії (КГЕ) і, як наслідок, КГЕ васкуліту, а також одного з етіологічних факторів вузликового періартеріїту, В-клітинної неходжкінської лімфоми, імунної тромбоцитопенії, синдрому Шегрена, пізньої шкірної порфірії, червоного плоского лишая, автоімунного тиреоїдиту, цукрового діабету 2-го типу тощо [3, 4]. Для цілого ряду захворювань (фіброзуючий альвеоліт, поліміозит, міокардит, дерматоміозит) етіологічна роль HCV ймовірна, але потребує додаткових доказів [5, 6].

Згідно із сучасними даними, одним з універсальних механізмів патогенезу багатьох захворювань є порушення функції ендотелію. Клініко-патогенетична роль ендотеліальної дисфункції показана при багатьох захворюваннях і патологічних станах [7, 8]. За даними авторів [9, 10], у патогенезі хронічних гепатитів і прогресуванні їх до цирозу печінки велике значення має порушен-

ня внутрішньопечінкової гемодинаміки, що може бути пов'язаним з ураженням ендотелію синусоїдів та розвитком ендотеліальної дисфункції. На сьогодні ендотеліальною дисфункцією вважають дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, вазоконстрикторних, ангіопротективних, протромботичних та проліферативних факторів [8, 11]. З усіх факторів, що синтезуються ендотелієм, одним з найважливіших є оксид азоту (NO), який постійно виробляється в ендотелії, є нестабільною молекулою, має вазодилатуючі та оксидантні властивості [11]. Незважаючи на велику кількість наукових робіт, присвячених дослідженню ендотеліальної дисфункції, залишається недостатньо вивченою її роль у перебігу ХГС за наявності позапечінкових проявів захворювання.

Мета роботи – визначити вміст нітритів (стійких кінцевих метаболітів NO) у хворих на ХГС з наявністю позапечінкових проявів.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 42 хворих на ХГС, які проходили обстеження, лікування та перебували на диспансерному обліку в гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Серед обстежених пацієнтів чоловіків – 24 й жінок – 18. Вік хворих коливався від 28 до 60 років, середній вік склав $(39,7 \pm 0,8)$ років. Залежно від наявності позапечінкових проявів, хворі на ХГС були розділені на групи: 27 пацієнтів – без позапечінкових проявів, 15 хворих – які мали ознаки системних проявів HCV-інфекції.

У всіх хворих на ХГС та у 20 здорових осіб контрольної групи в сироватці крові визначали вміст кріоглобулінів, використовуючи методику, принцип якої полягає у вирахуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (рН=8,6) при 4 °С та 37 °С, а також спектрофотометричним методом визначали вміст нітритів, що є кінцевими стабільними метаболітами NO. Дослідження проведені в центральній науково-

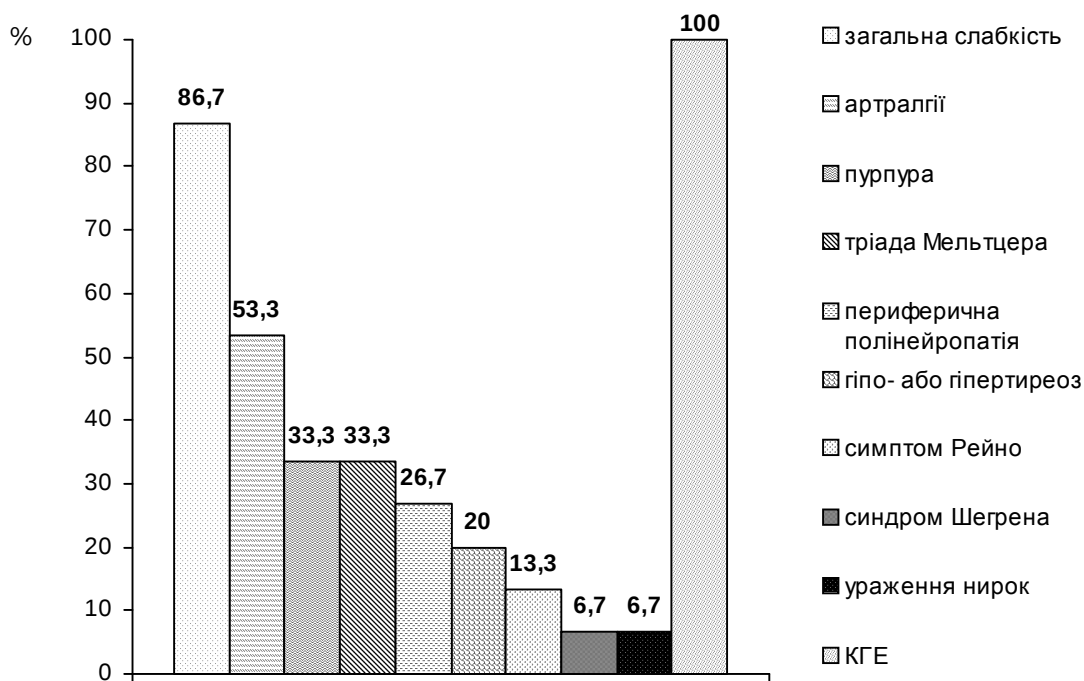
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету. Отримані дані опрацьовані методом варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження у 15 хворих на ХГС виявлені системні прояви HCV-інфекції (мал. 1). Серед позапечінкових уражень найчастіше реєструвалися загальна слабкість (у 13 – 86,7 %), артралгії (у 8 – 53,3 %), пурпура, що виявлена у частини хворих при огляді, в інших – за анамнестичними даними (у 5 – 33,3 %), при цьому повну триаду Мельтцера було зареєстровано

у 5 (33,3 %) пацієнтів. Інші позапечінкові прояви HCV-інфекції реєструвалися у цих хворих рідше, а саме ознаки периферичної полінейропатії (у 4 – 26,7 %), порушення функції щитоподібної залози як у вигляді гіпо-, так і гіпертиреозу (у 3 – 20 %), синдром Рейно (у 2 – 13,3 %), синдром Шегрена (в 1 – 6,7 %), ураження нирок (в 1 – 6,7 %), що проявилось помірно вираженою протеїнурією, еритроцитурією. У всіх хворих з клінічними ознаками позапечінкових проявів у сироватці крові були виявлені кріоглобуліни, вміст яких склав $(0,87 \pm 0,04)$ опт.од. (мал. 1).



Мал. 1. Частота різних позапечінкових проявів у хворих на ХГС із системними ураженнями.

Порівняльний аналіз біохімічних параметрів хворих з клінічними проявами позапечінкових уражень і показників хворих без ознак системних проявів HCV-інфекції зазначив, що рівень підвищення АлАТ у сироватці крові статистично не відрізнявся ($p > 0,05$) і склав відповідно $(2,07 \pm 0,20)$ проти $(1,97 \pm 0,30)$ ммоль/(годхл); проте рівень КГЕ у пацієнтів з позапечінковими проявами був вищим ($p < 0,01$) і склав відповідно $(0,87 \pm 0,04)$ проти $(0,38 \pm 0,03)$ опт.од.

Аналіз дослідження вмісту нітритів у сироватці крові продемонстрував, що їх рівень у хворих на ХГС як з наявністю позапечінкових проявів, так і без них був нижче ($p < 0,05-0,01$), ніж у здорових осіб контрольної групи. При цьому найнижчий

($p < 0,05$) рівень нітритів виявлено у пацієнтів з наявністю позапечінкових проявів HCV-інфекції (табл. 1).

Виявлений в дослідженні у хворих на ХГС низький вміст нітритів, що є кінцевими стабільними метаболітами NO, свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції, а зафіксований найнижчий вміст нітритів у пацієнтів з позапечінковими ознаками захворювання, імовірно, відображає значну патогенетичну роль NO в ураженні судинного ендотелію та розвитку системних проявів хронічної HCV-інфекції. Відомо, що ендотелій, з одного боку, бере участь практично у всіх процесах, які визначаються як гомеостаз, гемостаз і запалення, з іншого боку – це перший орган-мішень, який

Таблиця 1

Вміст нітритів у сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності позапечінкових проявів захворювання ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі на ХГС без позапечінкових проявів (n=25)	Хворі на ХГС з позапечінковими проявами (n=15)
Нітрити, мкМ/л	0,029 $\pm$ 0,001	0,024 $\pm$ 0,002 $p^* < 0,05$	0,017 $\pm$ 0,002 $p^* < 0,01$ $p^{**} < 0,05$

Примітки: p^* – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми; p^{**} – порівняно з хворими на ХГС без позапечінкових проявів.

найбільш рано реалізує багато ланок патогенезу різних захворювань [12]. На наш погляд, дослідження ендотеліальної дисфункції є перспективним напрямком вивчення патогенетичних особливостей розвитку позапечінкових проявів ХГС. За даними літератури, крім вазодилататорного ефекту з NO пов'язані регуляція секреції інсуліну та розвиток діабету через ураження клітин підшлункової залози при вірусних інфекціях [13], регуляція ниркової фільтрації [14] тощо.

Висновки

1. Вміст нітритів, що є кінцевими стабільними метаболітами NO, у сироватці крові хворих на ХГС знижений, при цьому найнижчий рівень нітритів зафіксовано у пацієнтів з наявністю позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції.

2. Ендотеліальна дисфункція відіграє певну роль у розвитку позапечінкових проявів ХГС.

Література

1. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч. Хронічні вірусні гепатити // Журнал практичного лікаря. – 2002. – № 6. – С. 7-14.
2. Craxi A. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease / A. Craxi, G. Laffi // Mol. Aspects Med. – 2008. – Vol. 29, № 1-2. – P. 85-95.
3. Ali A. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations / A. Ali, N. Zein // Cleve Clin. J. Med. – 2006. – Vol. 72, № 11. – P. 1005-1016.
4. Крель П.Е., Цинзерлинг О.Д. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость // Терапевт. архив. – 2009. – № 11. – С. 63-68.
5. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F.G. De Rosa // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.
6. Cacoub P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C / P. Cacoub, T. Pounard, P. Ghillani // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42. – P. 2204-2212.
7. Кульчицкий О.К. Эндотелиальная дисфункция и процесс старения // Лікування та діагностика. – 2002. – № 4. – С. 6-9.
8. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Современные представления о сосудистом эндотелии в норме и при патологии

желудочно-кишечного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 4. – С. 6-12.

9. Булатова И.А., Щекотов В.В., Щекотова А.П. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С // РЖГГК. – 2009. – № 3. – С. 42-46.

10. Newby D.E. Hyperdynamic circulation in liver cirrhosis nor peripheral vasodilatation but splanchnic stream / D.E. Newby, P.C. Hayes // QJM. – 2002. – Vol. 95. – P. 827-830.

11. Helmy A. Enhanced vasodilatation to endothelin antagonism in patients with compensated cirrhosis and the role of nitric oxide / A. Helmy, D.E. Newby, R. Jalan // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 410-415.

12. Эндотелиальная дисфункция – только кардиологическая проблема? / Авраменко Н.Ф., Сыволап В.В., Григорьева З.Е. и др. // Запорожский мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 52-60.

13. Suschek C. Primary cultures of rat islet capillary endothelial cells – Constitutive and cytokine-inducible macrophage like nitric oxide synthases are expressed and activities regulated by glucose concentration / C. Suschek, K. Fehsel, K.D. Kroncke // Amer. J. Path. – 1994. – Vol. 145, № 3. – P. 685-695.

14. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // РЖГГК. – 2000. – № 4. – С. 16-21.

THE MAINTENANCE OF NITRITES IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH PRESENCE OF EXTRAHEPATIC LESIONS

Yu.Yu. Ryabokon, M.A. Andreychyn

SUMMARY. In the work the level of nitrites (final stable metabolites NO) in blood serum in patients with chronic hepatitis C has studies. Depression of the level of nitrites in blood serum that displays presence of endothelial dysfunction is investigated. It is shown the lowest maintenance of nitrites in patients with extrahepatic implications of a chronic HCV-infection.

Key words: chronic hepatitis C, nitrites, extrahepatic lesions.

Отримано 16.03.2011 р.

**О.Я. Пришляк, Б.М. Дикий, О.В. Маринчак, О.В. Копчак, Р.С. Остяк,
Л.І. Будеркевич**

ДЕЯКІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ В У ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Івано-Франківський національний медичний університет,
Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня

*Вивчено ефективність препарату урсодезоксихо-
лової кислоти урсолізину у пацієнтів з гострим гепа-
титом В на фоні цукрового діабету. Встановлено, що
включення препарату урсолізин у комплексне лікуван-
ня таких хворих сприяє кращому регресу загальноін-
токсикаційних проявів і деяких показників холеста-
зу.*

Ключові слова: гострий гепатит В, цукровий діа-
бет, інтоксикаційний синдром, холестаз, урсолізин.

Упродовж останніх десятиліть в лікуванні хво-
рих на вірусні гепатити (в тому числі й гострі) домі-
нують підходи, спрямовані на пригнічення реплі-
кації збудників цих хвороб. За цим досягається
запобігання прогресуванню захворювання, зни-
ження ризику розвитку ускладнень, обмеження
патологічного процесу, покращення морфологіч-
ної структури печінки [1].

Сучасні методи лікування хворих на вірусні
гепатити стали можливими завдяки вивченню
особливостей патогенезу гепатитів В та С, роз-
витку методів лабораторної діагностики, які зро-
били доступною ідентифікацію збудників для ба-
гатьох пацієнтів.

На сьогодні для лікування хворих на гострі і
хронічні гепатити В і С активно використовуються
рекомбінантні препарати інтерферону альфа 2а,
2b, ламівудин, рибавірин [1, 2].

Недоліком існуючих методів лікування хворих
на вірусні гепатити є побічні ефекти, зв'язані з
прийомом цих препаратів, та неможливість засто-
сування їх у пацієнтів з тяжкими супутніми хворо-
бами, а особливо – ендокринопатіями.

В останні роки частка хворих з цукровим діа-
бетом серед ендокринологічних пацієнтів значно
зросла [3]. Серед пацієнтів із гострим гепатитом
В кількість хворих на цукровий діабет сягає 7-15 %.

Для цієї групи пацієнтів притаманні тяжкий перебіг
гепатиту, вища схильність до хронізації патологіч-
ного процесу, вираженіші холестатичний, інтокси-
каційний синдроми.

Нашу увагу привернула можливість викорис-
тання у хворих на гострий гепатит В із супутнім
цукровим діабетом у комплексному лікуванні пре-
парату урсолізину. Урсолізин – це препарат урсо-
дезоксихолевої кислоти (УДХК), який має доволі
широкий спектр використання в медицині.

Так, виявлені цитопротективні властивості за-
безпечуються гідрофільною групою (7 β -гідрок-
сил) – УДХК вбудовується у фосфоліпідний шар
клітинної мембрани гепатоциту і холангіоциту,
відновлюючи структуру клітин і підвищуючи стійкість
до пошкоджуючих факторів. Доведено, що УДХК
знижує літогенність жовчі внаслідок формування
рідких кристалів з молекулами холестерину [4].
Володіючи гіпохолестеринемічною дією, УДХК зни-
жує всмоктування холестерину в кишечнику і син-
тез його в печінці, екскрецію останнього в жовч.
Крім того, УДХК є оптимальним холеретиком: здат-
на витіснити пул токсичних гідрофобних жовчних
кислот за рахунок конкурентного захоплення ре-
цепторами в здухвинній кишці, стимулювати ек-
зоцитоз в гепатоцитах шляхом активації Са-залеж-
ної протейнінази, що веде до зменшення концент-
рації гідрофобних жовчних кислот; індукує
гідрокарбонатний холerez, підсилюючи виведен-
ня гідрофобних жовчних кислот в кишечник [5].
Позитивним є і те, що УДХК володіє імуномодулю-
вальними та антиоксидантними властивостями.

Вищевказані механізми дії не вичерпуються
зазначеними. Вони кардинально доповнились в
кінці XX і на початку XXI сторіч такими властивос-
тями, як антиапоптична, антифібротична і антикан-
церогенна дії УДХК.

Наукові публікації свідчать, що УДХК є найперспективнішим препаратом, що впливає на основні ланки патогенезу внутрішньопечінкового холестазу. Її широко використовують при хворобах, що супроводжуються холестатичними порушеннями [6, 7].

Перші роботи про використання УДХК для лікування хворих на гострий гепатит В були опубліковані ще в 1988 р. Більш пізні плацебо-контрольовані дослідження показали, що УДХК запобігає переходу гострого гепатиту В у хронічну форму [2, 6].

З 2008 р. в Україні зареєстровано на фармацевтичному ринку препарат УДХК – урсолізін (виробник *Magis Farmaceutici S.p.A.*, Італія) у капсулах по 150 або 300 мг УДХК.

Мета роботи – оцінити вплив урсолізіну на клініко-лабораторні показники інтоксикаційного і холестатичного синдромів у хворих на гострий гепатит В із супутнім цукровим діабетом.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 22 хворих на гострий гепатит В із середньотяжким і тяжким перебігом та супутньою патологією – цукровим діабетом. Для реалізації мети дослідження обстежені пацієнти були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком і статтю. Основну групу склали 10 осіб, які в комплексі лікування з базовою терапією (детоксикація, ферменти, сорбенти) отримували урсолізін по 10 мг/кг/добу 1 раз в день впродовж 20 днів (препарат отримували з моменту настання пігментної кризи). До групи порівняння увійшло 12 пацієнтів, які отримували базову терапію.

Діагноз патології встановлювали експертним шляхом з урахуванням анамнезу, результатів клінічного та лабо-

раторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини.

Гостру HBV-інфекцію встановлювали шляхом виявлення маркерів вірусу гепатиту В у сироватці крові методом ІФА (позитивні HBsAg IgM та від'ємні HBsAg IgG) з наступним підтвердженням діагнозу методом ланцюгової полімеразної реакції. У дослідження включали хворих на гострий гепатит В із середньотяжким і тяжким перебігом, у яких був цукровий діабет. Діагноз цукрового діабету встановлювали з даних анамнезу (за амбулаторними картами та після огляду ендокринолога).

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, визначення вмісту цукру в крові, функціональний стан печінки вивчали за допомогою уніфікованих методів. Визначали наступні біохімічні показники: рівень загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз – АлАТ, АсАТ та екскреторного ферменту – лужної фосфатази; вміст холестерину та показник тимолової проби.

У всіх обстежених аналізували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за Кальф-Каліфом та вміст молекул середньої маси (МСМ) за методикою Габрієляна і Ліпатової при довжині хвилі СФ 254.

Результати досліджень та їх обговорення

На початку дослідження переважна більшість обстежених пацієнтів пред'являли скарги на виражену загальну слабкість, сухість в роті, різке зниження працездатності. Майже у третини хворих були порушення сну із пізнім засинанням, частими пробудженнями та підвищена сонливість удень. Усі пацієнти скаржились на свербіж шкіри від помірного до вираженого (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка суб'єктивних проявів у хворих на гострий гепатит В із супутнім цукровим діабетом на тлі лікування урсолізіном, %

Симптом	До лікування		Через 20 днів лікування	
	базова терапія, n=12	використання урсолізіну, n=10	базова терапія, n=12	використання урсолізіну, n=10
Загальна слабкість	10/83,3	10/100	8/66,7	2/20,0
Сухість в роті	10/83,3	9/90,0	2/16,7	3/30,0
Зниження працездатності	12/100	10/100	7/58,3	2/20,0
Порушення сну	4/33,3	3/30,0	1/8,3	2/20,0
Сонливість в день	4/33,3	3/30,0	–	–
Свербіж шкіри	12/100	10/100	7/58,3	–

Примітка. В чисельнику абсолютна кількість хворих із зазначеною ознакою, у знаменнику – їх відсоток.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як видно з цієї таблиці, частота скарг у хворих основної групи після прийому урсолізину була значно меншою, ніж у групі зіставлення, а саме загальної слабкості та зниження працездатності – на 80,0 % ($p < 0,05$). Крім того, свербіж не було у жодного з пацієнтів, які отримували урсолізін, тоді як у групі порівняння він реєструвався ще у 7 хворих. Зауважимо, що рівень цукру в крові коригувався щодня ендокринологом і коливався впродовж доби в обстежуваних хворих від $(6,70 \pm 2,04)$ до $(8,20 \pm 1,97)$ ммоль/л.

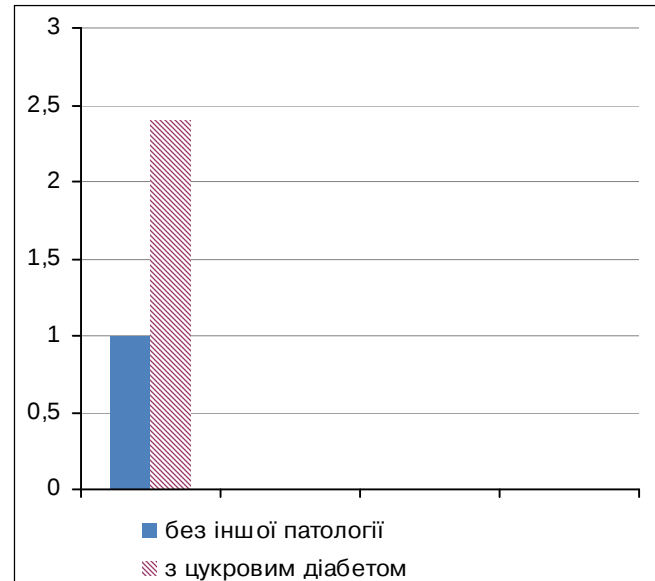
З метою визначення причин утримування вищевказаних симптомів у хворих із цукровим діабетом ми проаналізували середні показники тривалості інтоксикації та холестатичного синдрому у пацієнтів із фоною патологією та без неї.

Тривалість інтоксикаційного синдрому при гепатиті В на фоні цукрового діабету була в 2,5 разу довшою, ніж у хворих без фонової ендокринопатії ($P < 0,05$).

Для об'єктивної характеристики інтоксикаційного синдрому ми застосували визначення ЛПІ, що вказує на інтенсивність впливу інтоксикації на клітини крові.

Значення ЛПІ у хворих на гепатит В із поєднаним цукровим діабетом показано на малюнку 1. Поєднання гепатиту В із цукровим діабетом приводило до достовірного наростання рівня ЛПІ.

У пацієнтів, які отримували урсолізін, динаміка нормалізації ЛПІ була швидшою і після 20 днів



Мал. 1. Рівень ЛПІ у хворих на гострий гепатит В із супутнім цукровим діабетом

прийому урсолізину у всіх пацієнтів основної групи показник ЛПІ був у межах норми, тоді як у групі порівняння у 5 хворих ЛПІ залишався у 1,5 разу вищим ($p < 0,05$).

Прийом урсолізину в основній групі призводив до нормалізації синдрому холестази на $(6,3 \pm 1,7)$ дня швидше, ніж у хворих, які отримували тільки базову терапію (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка біохімічних показників у хворих на гострий гепатит В із цукровим діабетом на тлі лікування урсолізином ($M \pm m$)

Показник	До лікування	Через 20 днів лікування
Основна група (n=10)		
Загальний білірубін, ммоль/л	238,2±4,8	69,9±5,1
Прямий білірубін, ммоль/л	169,1±5,4	30,5±3,7
Активність АлАТ, ммоль/л/год	5,6±0,9	1,3±0,5
Активність лужної фосфатази, ум.од.	6415,3±84,5	2998,3±75,9
Холестерин	9,0±0,8	5,6±0,1
Група порівняння (n=12)		
Загальний білірубін, ммоль/л	230,2±5,3	65,4±6,0
Прямий білірубін, ммоль/л	165,4±4,0	33,4±3,7
Активність АлАТ, ммоль/л/год	5,2±0,9	2,6±0,8*
Активність лужної фосфатази, ум.од.	6528,6±109,2	2880,3±80,4
Холестерин	8,9±0,6	7,4±0,5*

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з групою хворих, лікованих урсолізином.

У хворих на гострий гепатит В із фононим цукровим діабетом під впливом урсолізину виявлено позитивний клініко-біохімічний ефект. Крім того,

нами була відмічена добра переносність препарату хворими. Вірогідну позитивну динаміку через 20 днів лікування урсолізином ми спостерігали

у зменшенні активності АлАТ з $(5,6 \pm 0,9)$ до $(1,3 \pm 0,5)$ ммоль/л/год у пацієнтів основної групи, тоді як у групі порівняння активність АлАТ склала $(2,6 \pm 0,8)$ ммоль/л/год ($p < 0,05$). Добрий результат був і за вмістом холестерину в сироватці крові: під впливом урсолісину він знизився до $(5,6 \pm 0,1)$ ммоль/л, залишаючись на рівні $(7,4 \pm 0,5)$ ммоль/л у хворих на базисній терапії ($p < 0,05$).

Висновки

Лікування хворих на гострий гепатит В із фоновим цукровим діабетом з додатковим призначенням урсолісину до базової терапії сприяло швидшому регресу загальноінтоксикаційних проявів та швидшій нормалізації деяких показників синдрому холестази і лізису гепатоцитів. Препарат добре переносився пацієнтами, не даючи побічних проявів.

Література

1. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C AASLD Practice Guideline / D.B. Strader, T. Wright, L. David [et al.] // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 4. – P. 1147-1171.
2. Anna S.F. Chronic Hepatitis B: Update of Recommendations AASLD Practice Guideline / S.F. Anna, L. Brian, J. McMahon // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 1-5.
3. Боднар П.М., Михальчишин Г.Б. Актуальні питання діагностики та лікування цукрового діабету // Мистецтво лікування. – 2003. – № 1. – С. 51-55.
4. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of

pregnancy: a case series from central Europe / C.M. Ambros-Rudolph, M. Glatz, M. Trauner [et al.] // Arch. Dermatol. – 2007. – Vol. 143, № 6. – P. 757-762.

5. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity / S. Uraz, V. Tahan, C. Aygun [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2008. – Vol. 53, № 4. – P. 1071-1077.

6. Применение препаратов урсоедоксихолевой кислоты в лечении острых и хронических вирусных гепатитов: Информ. письмо / Рейзис А.Р., Матанина Н.В. и др. – М., 2006. – 20 с.

7. A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients / S. Sato, T. Miyake, H. Tobita [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 22. – P. 2782-2786.

SOME CLINICAL-LABORATORY PECULIARITIES OF ACUTE HEPATITIS B IN PATIENTS WITH DIABETES AND ITS TREATMENT

O.Ya. Pryshlyak, B.M. Dyky, O.V. Marynychak, O.V. Kopchak, R.S. Ostyak, L.I. Buderkevych

SUMMARY. The efficiency of ursolisin medicine in patients with acute hepatitis B and diabetes was studied. The following fact is established that inclusion of ursolisin to the complex treatment in such patients helps for faster regression of intoxication and cholestasis manifestation.

Key words: acute hepatitis B, diabetes, intoxication syndrome, cholestasis, ursolisin.

Отримано 1.08.2011 р.

© Живиця Д.Г., 2011

УДК 616.9:612.017.1: 615.281-07-036.8

Д.Г. Живиця

ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ ПРОТЯГОМ 3 РОКІВ ПРОВЕДЕННЯ ВИСОКОАКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Вивчено імунологічну ефективність високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) і виживання хворих на ВІЛ-інфекцію протягом 3 років спостереження. На фоні ВААРТ у ВІЛ-інфікованих вже через

24 тижні після початку лікування статистично значимо підвищується абсолютна й відносна кількість CD4-лімфоцитів, імунорегуляторний індекс. Кумулятивне виживання хворих на ВІЛ-інфекцію за період

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

спостереження складо 87 %. Значний імунodefіцит (кількість CD4-лімфоцитів менше 100 мкл⁻¹) перед початком ВААРТ треба розглядати як несприятливий предиктор виживання у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, ВААРТ, CD4-лімфоцит, виживання.

Протягом останнього часу Україна за темпами росту інфікованих зайняла одне з провідних місць у Східній Європі разом з Російською Федерацією та Естонією. Рівень розповсюдження ВІЛ-інфекції оцінюється у діапазоні від 1 до 5 % населення [1, 2].

Характерна ознака ВІЛ-інфекції – тяжкий імунodefіцит, обумовлений прогресуючим зниженням числа CD4-лімфоцитів і їхньою функціональною недостатністю, що викликає безпосередньо ВІЛ [2]. Добре відомо, що зниження числа CD4-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції підвищує ризик опортуністичних інфекцій, злоякісних новоутворень та інших захворювань, віднесених до діагностичних критеріїв СНІДу [3-5].

Основа лікування ВІЛ-інфекції на сучасному етапі – ВААРТ. Завдання ВААРТ полягають у пригніченні вірусного навантаження до рівня, який не визначається при проведенні полімеразної ланцюгової реакції на максимально тривалий час (роки) та підвищенні кількості CD4-лімфоцитів. На фоні нормалізації кількості Т-хелперів можна очікувати значного зниження смертності від СНІДу [6-8].

Метою дослідження була оцінка імунологічної ефективності ВААРТ і виживання хворих на ВІЛ-інфекцію протягом 3 років спостереження.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 102 хворих на ВІЛ-інфекцію. Всім хворим ВААРТ призначалася вперше. Середній вік хворих склав 34 роки (від 18 до 57). Жінок було 46, чоловіків – 56. Серед обстежених у 18 пацієнтів діагностовано I-II клінічну стадію ВІЛ-інфекції, у 48 – III клінічну стадію, у 36 – IV клінічну стадію (відповідно до класифікації ВООЗ, 2006). Середній строк перебування на диспансерному обліку з моменту виявлення ВІЛ-інфекції склав 5 років (від 1 до 9 років). Більшість хворих (61 %) належала до споживачів ін'єкційних наркотиків і, відповідно, основним шляхом інфікування ВІЛ був парентеральний (62 пацієнти). Статевий шлях інфікування був зафіксований у 40 пацієнтів.

Основними СНІД-індикаторними захворюваннями серед хворих з IV клінічною стадією були позалегенові форми туберкульозу (туберкульозний плеврит – 10, туберкульоз лімфатичних вузлів – 8, туберкульозний менінгоенцефаліт – 3, міліарний туберкульоз – 1); пнев-

моцистоз – 5, кандидоз трахеї і бронхів – 6, токсоплазменний енцефаліт – 1, саркома Капоші – 1. лімфома ЦНС – 1. У 70 % хворих був встановлений діагноз супутнього хронічного гепатиту С.

Призначення ВААРТ проводилося хворим відповідно стандартів ВООЗ і національних протоколів [6]. Всі хворі розпочинали отримувати комбіновану схему ВАРТ, яка включала два нуклеозидних інгібітори зворотної транскриптази (AZT, 3TC, d4T, ddI) і один ненуклеозидний інгібітор (EFV, NVP) чи інгібітор протеази ВІЛ (NFV, LPV/rvt). В подальшому у 34 хворих (33 %) протягом 24-48 тижнів проводилася заміна схеми ВААРТ через неефективність чи розвиток побічних реакцій. У схемах другого ряду додатково використовувалися LPV/rvt, ABC.

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 COULTER® EPICS® XL (Beckman Coulter, США).

Контрольну групу склали 11 ВІЛ-негативних практично здорових осіб віком 25-45 років.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.0 (STATSOFT). На початковому етапі проводилася перевірка досліджуваних ознак на відповідність їх нормальному розподілу з використанням графічного методу та W-критерію Шапіро-Уїлка. Більшість досліджуваних ознак не мали нормального розподілу, тому для подальшого статистичного аналізу використовувалися непараметричні методи. Дані представлені у вигляді Me (LQ-UQ), де Me – медіана, LQ-UQ інтерквартильний розмах (якщо інше не зазначено). Для порівняння двох залежних груп використовувався критерій Вілкоксона. Кореляційний аналіз здійснювали за ранговим методом Спірмена. Аналіз виживання хворих проводили за методом Каплана-Мейєра. Виживання в групах порівнювали за критерієм Гехана-Вілкоксона. Розходження вважалися статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

До початку лікування у хворих на ВІЛ-інфекцію порівняно з контрольною групою зафіксовані типові зміни (табл. 1) у вигляді зниження показників абсолютної і відносної кількості CD4-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, загальної кількості Т-лімфоцитів на фоні підвищення відносного рівня CD8-лімфоцитів. У 44 (43 %) хворих рівень CD4-лімфоцитів був нижче 100 мкл⁻¹, у 24 (24 %) – більше 200 мкл⁻¹, у 34 (33 %) – від 100 до 200 мкл⁻¹. Отже, у більшості хворих мав місце тяжкий ступінь імуносупресії.

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ВІЛ-інфекцію при проведенні ВААРТ

Показник		Контрольна група (n=11)	Початковий рівень	ВААРТ			
				24 тижні	48 тижнів	96 тижнів	144 тижні
CD3	%	71 (64-78)	77 (74-79)	77 (75-79)	78 (76-80)	77 (75-79)	79 (77-81)
	абс.	1811 (1277-2344)	939 (837-1042)*	1033 (927-1139)	1235 (1127-1343)	1292 (1159-1424)	1316 (1172-1460)
CD4	%	42 (34-50)	11 (10-13)*	19 (18-21)**	21 (19-23)**	23 (21-26)**	26 (24-29)**
	абс.	1058 (760-1356)	135 (117-154)*	259 (223-296)**	330 (291-368)**	381 (330-432)**	438 (375-501)**
CD8	%	26 (21-32)	64 (61-66)*	57 (55-60)**	56 (53-59)**	54 (51-57)**	49 (46-52)**
	абс.	693 (413-972)	735 (647-823)	721 (640-802)	835 (747-922)	847 (744-950)	814 (709-919)
CD4/CD8		1,8 (1,2-2,3)	0,21 (0,18-0,25)*	0,40 (0,34-0,46)**	0,47 (0,39-0,55)**	0,56 (0,44-0,68)**	0,63 (0,51-0,75)**

Примітки: * – достовірна різниця порівняно з контрольною групою за критерієм Манна-Уїтні ($p < 0,05$);** – достовірна різниця порівняно з базовим рівнем за критерієм Вілкоксона ($p < 0,05$).

При порівнянні ступеня імуносупресії (за рівнем CD4-лімфоцитів) і стадії ВІЛ-інфекції був виявлений слабкий кореляційний зв'язок (Sperman $R = -0,23$). У той же час інші показники імунограми взагалі не мали кореляцій зі стадією ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ. Цікаво, що у 6 (6 %) хворих з IV стадією ВІЛ-інфекції, тобто з тяжкими СНІД-індикаторними ураженнями, рівень CD4-лімфоцитів був більше 200 мкл⁻¹.

Вже через 24 тижні після початку лікування відмічалася значиме підвищення абсолютної кількості CD4-лімфоцитів (на 77 %), відносної кількості CD4-лімфоцитів (практично у 2 рази) та імунорегуляторного індексу (у 2 рази).

У подальшому, на 48-144-му тижні лікування всі ці основні показники імунологічної ефективності ВААРТ прогресивно збільшувалися. Середній приріст кількості CD4-лімфоцитів за перший рік лікування склав 195 мкл⁻¹, за другий – 51 мкл⁻¹, за третій – 57 мкл⁻¹. Таким чином, за три роки лікування середня кількість CD4-лімфоцитів підвищилася більш ніж у 3 рази, що свідчить про високу імунологічну ефективність ВААРТ у досліджуваних хворих.

При вивченні динаміки рівня CD4-лімфоцитів у хворих, які отримували різні схеми ВААРТ, значимих відмінностей не виявлено. Також не виявлено впливу статі й віку на імунологічну ефективність ВААРТ.

При аналізі темпів збільшення кількості CD4-лімфоцитів залежно від їх початкового рівня (мал. 1) було з'ясовано, що у хворих з початковим рівнем CD4-лімфоцитів більше 200 мкл⁻¹ (в середньому 266 мкл⁻¹) протягом 144 тижнів мав місце

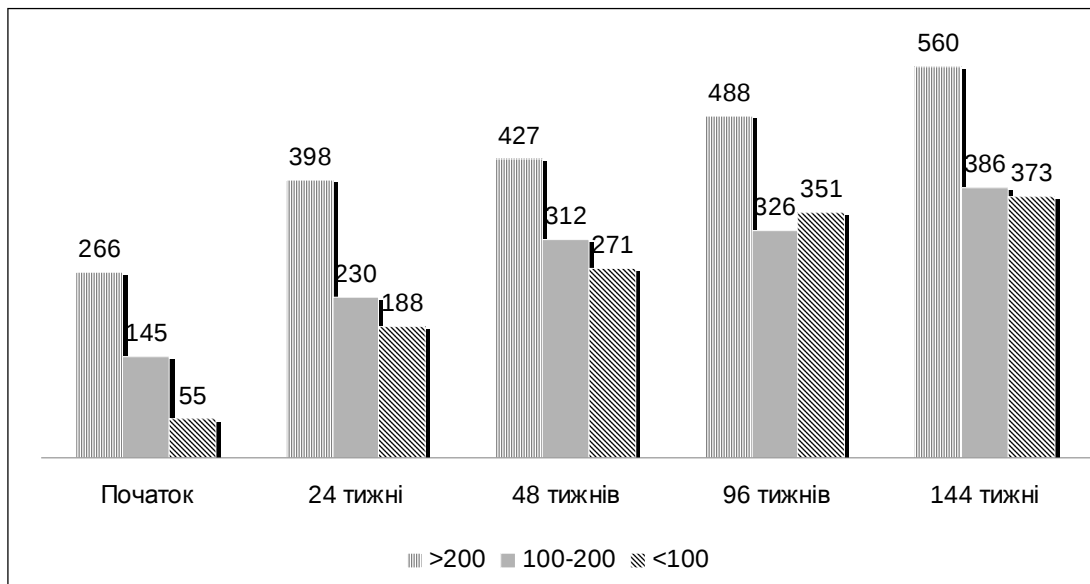
найвищий приріст кількості Т-хелперів у порівнянні з хворими на ВІЛ-інфекцію з низькими початковими рівнями CD4-лімфоцитів (за три роки збільшення на 294 мкл⁻¹). Крім того, протягом 144 тижнів середня кількість CD4-лімфоцитів у хворих з початковим рівнем більше 200 мкл⁻¹ була вірогідно вища, ніж у хворих з рівнем CD4-лімфоцитів менше 100 мкл⁻¹ і 100-200 мкл⁻¹.

У той же час при порівнянні середньої кількості Т-хелперів протягом 144 тижнів лікування у хворих з початковим рівнем CD4-лімфоцитів менше 100 мкл⁻¹ і від 100 до 200 мкл⁻¹ вже з 24-го тижня проведення ВААРТ були відсутні значимі відмінності між групами і збільшення середньої кількості CD4-лімфоцитів відбувалося практично однаково. При цьому на 96-му тижні мала місце тенденція до більшого зростання кількості CD4-лімфоцитів у хворих з початковим рівнем менше 100 мкл⁻¹, ніж у хворих з початковим рівнем від 100 до 200 мкл⁻¹.

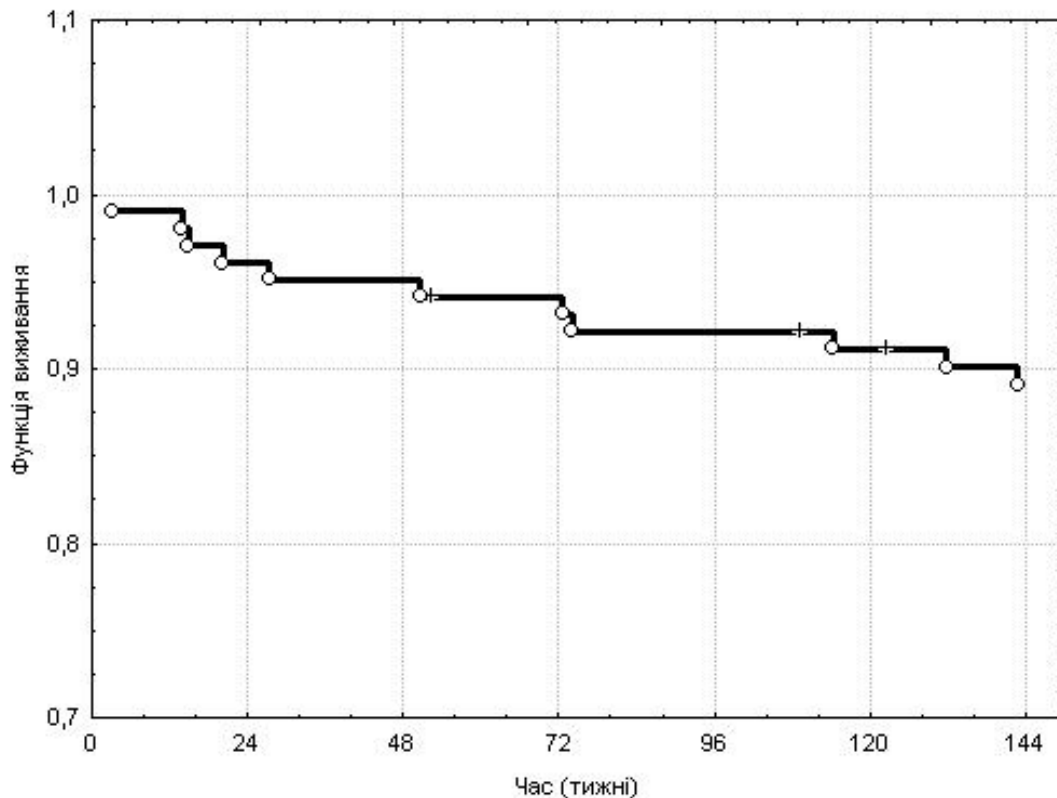
Серед хворих, включених у дослідження, за три роки спостереження від СНІД-індикаторних захворювань померло 10 хворих, 1 хворий переїхав в інше місто (його доля невідома), 2 хворих померли від причин, не пов'язаних з ВІЛ-інфекцією (1 – суїцид, 1 – нещасний випадок). Ці троє хворих були віднесені до цензурованих випадків при загальному аналізі виживання. Причиною смерті у більшості (8) пацієнтів були різні форми позалегенового туберкульозу. Іншою причиною смерті у двох пацієнтів був тяжкий сепсис.

Загалом кумулятивне виживання хворих протягом 3 років спостереження склало 87 % (мал. 2).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Динаміка абсолютної кількості CD4-лімфоцитів у хворих на ВІЛ-інфекцію протягом 144 тижнів лікування залежно від початкового рівня Т-хелперів.



Мал. 2. Виживання хворих на ВІЛ-інфекцію протягом 144 тижнів лікування.

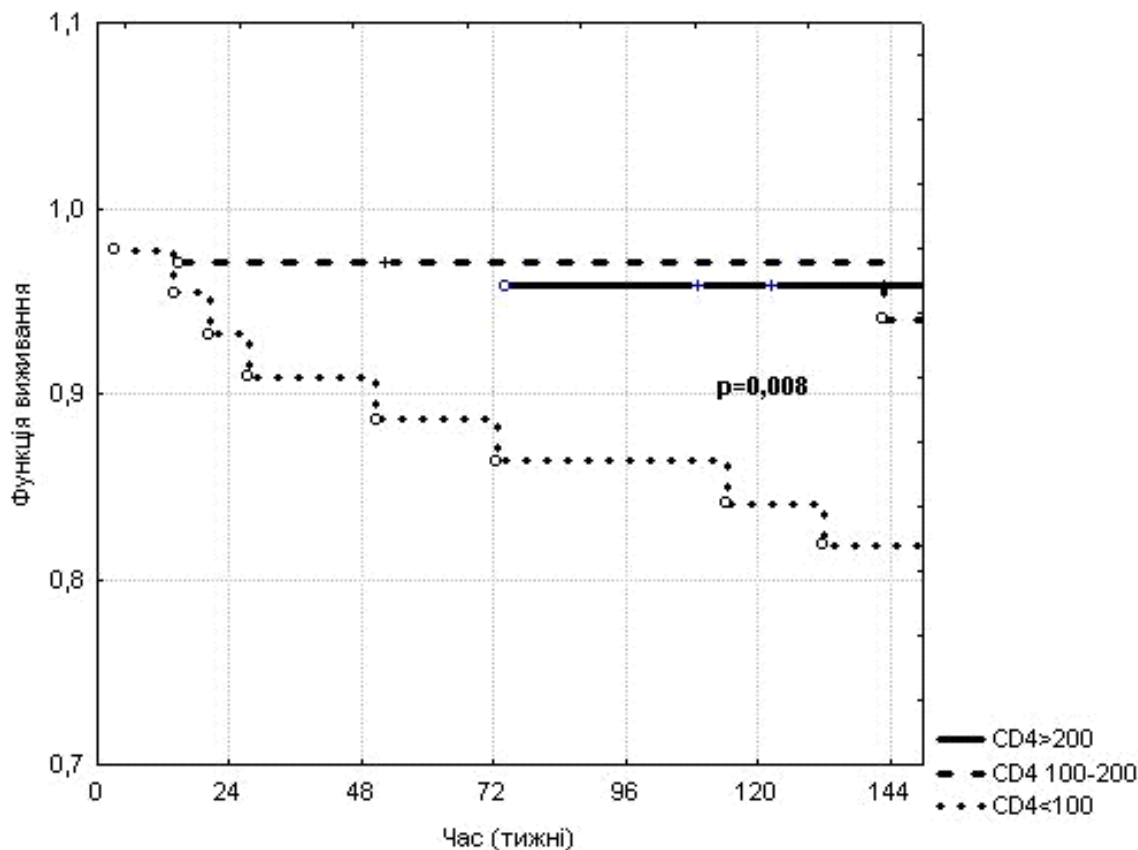
При аналізі виживання хворих залежно від шляху інфікування ВІЛ і статі пацієнта значимих відмін-

ностей не виявлено (рівень значимості за критерієм Гехана-Вілкоксона $p=0,44$ і $p=0,24$ відповідно).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При аналізі виживання хворих залежно від початкового ступеня імунодефіциту ($CD4 > 200$, $100-200$, < 100) виявилося, що смертність у групі хворих з рівнем $CD4$ -лімфоцитів менше 100 мкл^{-1} була суттєво вища і за критерієм Гехана-Вілкоксона значимо

($p=0,008$) відрізнялася від хворих з рівнем $CD4$ -лімфоцитів $100-200 \text{ мкл}^{-1}$ і більше 200 мкл^{-1} (мал. 3). У 60 % померлих хворих рівень $CD4$ -лімфоцитів був нижче 100 мкл^{-1} і вони мали тяжкі СНІД-індикаторні ураження на фоні значного імунодефіциту.



Мал. 3. Виживання хворих на ВІЛ-інфекцію протягом 144 тижнів лікування залежно від початкового рівня $CD4$ -лімфоцитів.

Висновки

1. На фоні ВААРТ у ВІЛ-інфікованих вже через 24 тижні після початку лікування статистично суттєво підвищується абсолютна кількість $CD4$ -лімфоцитів (на 57 %), відносна кількість $CD4$ -лімфоцитів (на 50 %) та імунорегуляторний індекс (у 2 рази).
2. Кумулятивне виживання хворих на ВІЛ-інфекцію при проведенні ВААРТ за три роки спостереження склало 87 %.
3. Значний імунодефіцит (кількість $CD4$ -лімфоцитів менше 100 мкл^{-1}) перед початком ВААРТ треба розглядати як несприятливий предиктор виживання хворих на ВІЛ-інфекцію.

Література

1. ВІЛ-інфекція/СНІД: проблеми етіології, епідеміології та діагностики / Ред.: В.П. Семиноженко. — К.: Поліграф-Експрес, 2004. — 160 с.
2. Запорожан В.М., Аряев М. Л. ВІЛ-інфекція і СНІД. — К.: Здоров'я, 2004. — 635 с.
3. Chaisson R.E. Association of initial $CD4$ cell count and viral load with response to HAART / R.E. Chaisson, J.C. Keruly, R.D. Moore // JAMA. — 2000. — Vol. 284. — P. 3128-3129.
4. Plasma viral load and $CD41$ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection / J.W. Mellors, A. Munoz, J.V. Giorgi [et al.] // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P.946-954.
5. Changes in plasma HIV-1 RNA and $CD41$ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS / W.A. O'Brien, P.M. Hartigan, D. Martin [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 426-431.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

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

8. Long-Term CD4+ T-Cell Response to Highly Active Antiretroviral Therapy According to Baseline CD4+ T-Cell Count / F. Garcia, E. De Lazzari, M. Plana [et al.] // J. AIDS. – 2004. – Vol. 36. – P. 702-713.

9. Variability and prognostic values of virologic and CD4 cell measures in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with 200–500 CD4 cells/mm³ / J.L. Lathey, M.D. Hughes, S.A. Fiscus [et al.] // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 177. – P. 617-624.

THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH HIV-INFECTION DURING 3 YEARS AFTER ADMINISTRATION OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

D.H. Zhyvytsia

SUMMARY. We studied changes in immunological parameters and survival in 102 HIV-infected patients after administration of highly active antiretroviral therapy (HAART). The most significant changes during the 144-week study period were seen for T-cells, CD4+Tcells, CD4+/CD8+. The most increase CD4+Tcells was after 24 weeks of highly active antiretroviral therapy. After 3 years overall survival were 87 %. Survival were shortest in individuals with CD4+ T-cell counts <100 cells/mm³.

Key words: HIV-infection, HAART, CD4-cell, survival.

Отримано 23.03.2011 р.

© Івахів О.Л., Вишневська Н.Ю., Васильєва Н.А., 2011
УДК 616.36-022.7:616.995.121-07/-08

О.Л. Івахів, Н.Ю. Вишневська, Н.А. Васильєва

ЕХІНОКОКОЗ ПЕЧІНКИ: ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ І ТЕРАПІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На Тернопіллі склалась несприятлива епідеміологічна ситуація щодо ехінококозу, яка має тенденцію до погіршення. Ефективним засобом як для терапевтичного лікування хворих, так і після хірургічного втручання є альбендазол. За виявлення при УЗД об'ємних процесів у печінці й підозрі на ехінококоз необхідно проводити специфічні серологічні обстеження, КТ, визначати α -фетопротейн, ретельно аналізувати клінічні прояви хвороби, щоб уникнути помилкових діагнозів.

Ключові слова: ехінококоз, лікування, альбендазол, обстеження.

Ехінококоз – паразитарне захворювання, яке, незважаючи на свою майже тритисячолітню історію, залишається актуальною медичною і соціальною

проблемою сьогодення. Число хворих із цією патологією постійно зростає і коливається в ендемічних регіонах від 0,4 до 7,3 % (ВООЗ, 1996 р.). Частота рецидивів захворювання складає, за даними різних авторів, від 2,0 до 25,2 %. Через високу частоту рецидивів, тяжкі ускладнення і множинні ураження органів захворювання може закінчитися летально. Зростання захворюваності в Україні пов'язане з існуванням ендемічних регіонів. У зв'язку з цим проблема діагностики, лікування і профілактики рецидивів набуває все більшої актуальності [1-3].

В останні роки в Україні щорічно реєструється 160-190 випадків ехінококозу в людей. Основним хазяїном паразита є собаки, проміжними – свійські тварини: свині, вівці, велика рогата худоба. Лю-

дина може заразитись при догляді за тваринами, а також при вживанні сирих овочів (редька, цибуля, полуниця тощо), забруднених фекаліями собак.

На організм людини ехінокок чинить токсичний і механічний вплив. Інтوكсикація відбувається за рахунок альбумінів, які знаходяться в ехінококовій рідині і можуть дифундувати через лімфатичні перикістозні простори. Всмоктування ехінококової рідини в організмі спричинює алергічну реакцію, яка проявляється кропив'янкою, свербінням шкіри. Потрапляння у кров значної кількості вмісту ехінококового пухиря при механічній травмі, оперативному втручанні, прориві кісти може призвести до анафілактичного шоку. Механічна дія ехінококового пухиря веде до порушення функції ураженого органа.

Клінічні прояви ехінококозу залежать від локалізації, розмірів кісти, пошкодження оточуючих органів і тканин, загальної інтоксикації і ступеня алергізації організму.

Ехінококові кісти у людини частіше локалізуються в печінці (45-85 %) і легенях (10 %) [4-6].

Пацієнти і методи

Спостерігали 46 хворих на ехінококоз печінки, які були консультовані і лікувались в інфекційному відділенні або амбулаторно. Діагноз підтверджували виявленням специфічних антитіл, паразитологічним дослідженням вмісту кісти в оперованих хворих, а також даними УЗД, комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії.

Результати досліджень та їх обговорення

У Тернопільській області ехінококоз у людей до 1998 р. не виявлявся протягом 20 років. А за останні дванадцять років ми спостерігали 46 хворих на ехінококоз печінки, у тому числі 3 дітей. Пацієнти були віком від 8 до 71 року. Переважну більшість склали жінки – 32 (69,6 %), чоловіків було лише 14 (30,4 %). Захворювання були поодинокими, не пов'язаними між собою. Чотири п'ятих пацієнтів мешкали у селах і райцентрах області. У більшості захворілих у домашньому господарстві були собаки. 10 пацієнтів вказали, що бачили цього гельмінта при забої свиней і згодовували уражені органи собакам.

У 14 (30,4 %) хворих ехінококоз печінки був виявлений випадково при УЗД, а захворювання не мало жодних клінічних проявів. У 2 осіб (4,3 %) паразитарне ураження печінки було виявлено при динамічному спостереженні за хворими, які рані-

ше були оперовані з приводу ехінококозу цієї ж або іншої локалізації.

Обстеження хворих на ехінококоз печінки проводили комплексно, вивчаючи анамнестичні дані, клінічний перебіг хвороби, дані лабораторних і інструментальних досліджень. Для діагностики ехінококозу печінки використовували виявлення специфічних антитіл.

Усім хворим на ехінококоз печінки в обов'язковому порядку виконували УЗД органів черевної порожнини, нирок, позаочеревинного простору (як при поступленні, так і в динаміці лікування), рентгенографію органів грудної клітки (для виключення ехінококових кіст у легенях), частині хворих – комп'ютерну томографію печінки.

Ретельно виконане УЗД дозволяло вірогідно встановити діагноз ехінококозу печінки у більшості хворих, визначити кількість, розміри і локалізацію кіст, а також проводити моніторинг ефективності консервативного лікування пацієнтів.

Препаратом вибору для лікування ехінококозу був альбендазол, який призначали трьома курсами тривалістю в 28 днів і з перервою в 14 днів; під контролем кількості лейкоцитів і еритроцитів у крові, а також з контролем УЗД після кожного курсу хіміотерапії.

У переважній більшості пацієнтів з ехінококозом печінки тривалість захворювання встановити не вдалося, оскільки діагноз вперше запідозрено й уточнено протягом місяця після звертання і обстеження в лікувально-профілактичних закладах.

Скарги, з якими хворі звертались за медичною допомогою, були різноманітними: біль і тяжкість у правому підребер'ї (82,6 %), загальна слабкість (60,9 %), біль в епігастрії (13,0 %), зниження апетиту (17,4 %), схуднення (17,4 %), біль голови (8,7 %), сухість у роті (8,7 %), підвищення температури тіла (8,7 %). У 97,8 % пацієнтів при об'єктивному обстеженні виявляли збільшення печінки – виступала з-під краю реберної дуги на 1-4 см, була помірно болючою при пальпації. У загальному аналізі крові у третини пацієнтів відзначали незначну лейкопенію, у кожного четвертого – помірний лейкоцитоз. Еозинофілію (6-27 %) виявлено у 39,1 % хворих. У біохімічному аналізі крові суттєвих змін не було.

В усіх хворих підставою для виставлення попереднього діагнозу ехінококозу були результати ультразвукового дослідження органів черевної порожнини. Здебільшого (86,9 %) кісти знаходили у правій частці печінки (V, VI, VII сегменти), у

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лівій (I і IV сегменти) – лише у 13,1 % випадків. Кісти були розміром від 10 до 100 мм. Ехогенність печінки у 93,4 % хворих була незмінною, у решти – підвищеною. Діагноз ехінококозу підтверджено лабораторно виявленням специфічних антитіл (РНГА, ІФА – IgM і IgG) у 89,1 % хворих, у 5 – при дослідженні вмісту кісти, отриманому під час операції чи пункції, знайдено сколекси, гачки паразита.

Прооперовано 6 хворих. Усім пацієнтам, після консультації хірурга, призначено консервативне лікування альбендазолом по 15 мг/кг маси тіла на добу у 2 прийоми протягом 28 днів, з інтервалом у 2 тижні ще 1-2 повторні курси, під контролем кількості лейкоцитів і еритроцитів у крові. У більшості пацієнтів від застосованого лікування відзначено позитивну динаміку, про що свідчили зникнення еозинофілії крові, потовщення і звапніння капсули кісти.

Наведемо деякі витяги з історій хвороб.

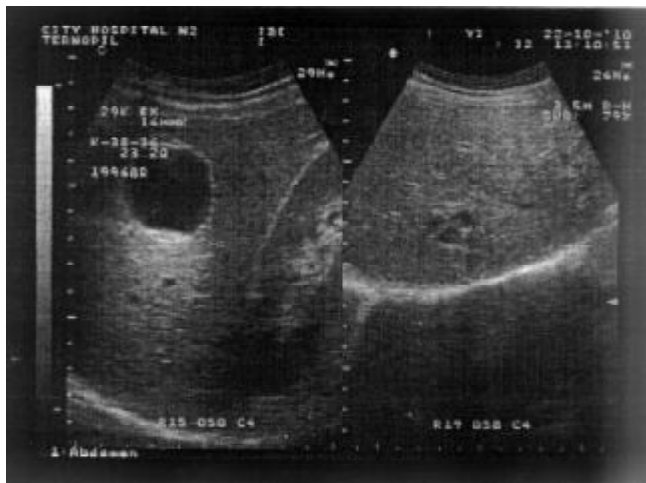
Хворий З., 1964 р.н., поступив на стаціонарне лікування 16.11.10 р. зі скаргами на незначну загальну слабкість.

З анамнезу хвороби: у 2002 р. були виявлені 4 кісти в печінці, не лікувався. Місяць тому з'явилися болі в животі, зробили УЗД, кісти незначно збільшилися, ІФА за 2.11.10 – виявлено IgG до ехінокока.

Об'єктивно: шкірні покриви і склери бліді, язик вологий, дещо обкладений білою осугою. Пульс 76 ударів за 1 хв, ритмічний, задовільних властивостей. Діяльність серця ритмічна, тони дещо приглушені. В легенях везикулярне дихання. Живіт м'який, не чутливий при пальпації. Печінка збільшена на 1 см, еластична, не болюча. Селезінка не розширена в поперечнику. Сечопуск не порушений, випорожнення 1 раз на добу, без патологічних домішок.

УЗД органів черевної порожнини (22.10.10): печінка збільшена на 1 см, ехогенність не підвищена, гомогенна, ворітна вена 12 мм. У VII сегменті – кісти 40 і 38 мм, у IV сегменті 2 кісти по 26 і 29 мм. Жовчний міхур 69˚23 мм. Конкрементів немає. Підшлункова залоза в ділянці головки 24 мм, контури чіткі, ехогенність помірно підвищена. Селезінка 100˚47 мм, гомогенна, нирки – структура збережена, гомогенна. КТ органів черевної порожнини (28.10.10) – картина паразитарних (ехінокозових) кіст печінки. В загальному аналізі крові – еозінофілія.

Пацієнту був призначений альбендазол по 1 табл. 2 рази на день протягом 28 днів на фоні гепатопротекторів і сорбентів. Через 2 тижні після закінчення першого курсу хіміотерапії зроблено контрольне УЗД печінки – у динаміці виявлено позитивні зміни (мал. 1). Призначено другий курс альбендазолу.



Мал. 1. УЗД печінки пацієнта З: а) – до лікування; б) – через 1,5 міс. після лікування.

Ретельно виконане УЗД дозволяло вірогідно встановити діагноз ехінококозу печінки у більшості хворих, визначити кількість, розміри і локалізацію кіст, а також проводити моніторинг ефективності консервативного лікування пацієнтів.

Проте результати УЗД не завжди дають змогу верифікувати етіологію ураження печінки.

Ми спостерігали пацієнта В., мешканця села, якого у 2008 р. прооперували з приводу пухлини підшлункової залози. У подальшому він перебував під наглядом онколога – регулярно проводили УЗД органів черевної порожнини, ЕГДС; ознак рецидиву хвороби не було. У березні 2011 р. при черговому УЗД у хворого в IV сегменті печінки виявлено кісту неправиль-

ної форми розміром 21×25 мм, подібну до ехінококової. Лікар виставив діагноз ехінококозу печінки, призначив лікування альбендазолом. Однак було недооцінено онкоанамнез, клінічну симптоматику, що була у хворого на час звертання: тривала фебрильна гарячка, диспепсичні прояви, схуднення, анемія, висока ШОЕ. У зв'язку з неефективністю лікування пацієнт госпіталізований у клініку інфекційних хвороб. При КТ печінки виявлено множинні метастази без первинного вогнища. Для подальшого лікування перерахований в онкологічне відділення.

Хоча радикальним методом лікування хворих на ехінококоз печінки є оперативний, не потрібно нехтувати й хіміотерапією, так як можливі не лише численні ускладнення хірургічного лікування – поліорганна недостатність, плеврит, залишкові порожнини та їх інфікування, зовнішні жовчні нориці, загострення холангіту, гемобілія, грижі, злуква хвороба, а й рецидиви. Наводимо приклад.

Хворій В.Р., яка близько 12 років хворіла на ехінококоз, 23.11.2010 р. проведено енуклеацію ехінококової кісти розміром 71×55 мм у VII сегменті печінки. Післяопераційний період перебігав без особливостей, виписана зі стаціонару на 10-ий день, 17.01.2011 р. видалено дренаж з порожнини кісти. Проте 3.02.2011 р. при УЗД органів черевної порожнини у VI-VII сегментах виявлено рідинний утвір неправильної форми розміром 26×15 мм. У крові еозинофілів 8 %. Виставлено діагноз рецидиву ехінококозу печінки. Хворій призначено консервативне лікування немозолом по 0,4 г двічі на день 28 днів, у подальшому рекомендовано ще два такі ж курси з інтервалом 2 тижні. Уже через два тижні від початку терапії зникла еозинофілія. Виникненню рецидиву ехінококозу у цієї хворої сприяло те, що хірургами не було призначено в до- і післяопераційному періоді специфічної хіміотерапії.

Висновки

1. Епідеміологічна ситуація в області щодо ехінококозу несприятлива, а, враховуючи збільшення чисельності собак, у тому числі й бродячих, які можуть забруднювати довкілля яйцями гельмінта, ще й має тенденцію до погіршення. Тому необхідно здійснювати жорсткий контроль за утилізацією відходів боєнь, а також ширше проводити роз'яснювальну роботу серед населення про заборону згодовування собакам нутрощів хворих

домашніх тварин. Ефективним засобом як для терапевтичного лікування, так і після хірургічного втручання хворих на ехінококоз печінки є альбендазол.

2. За виявлення при УЗД об'ємних процесів у печінці і підозрі на ехінококоз необхідно проводити ще й КТ, специфічні серологічні обстеження, визначати α -фетопротейн (маркер гепатоцелюлярної карциноми), ретельно аналізувати клінічні прояви хвороби, щоб уникнути помилкових діагнозів. Для запобігання рецидивам ехінококозу після оперативного лікування потрібно в до- і післяопераційному періоді застосовувати альбендазол.

Література

1. <http://www.lib.ua-ru.net/diss/cont/349409.html>
2. <http://www.dlib.com.ua/diagnostyka-ta-kombinovane-likuvannya-khvorykh-na-ekhinokokoz-pechinky-ta-lehen.html>
3. Четверіков С.Г., Вододюк В.Ю. Профілактика ускладнень при лапароскопічному лікуванні ехінококозу печінки // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 4. – С. 103-105.
4. <http://rostbubnov.narod.ru/Infec/Exinokokoz.htm>
5. <http://www.dlib.com.ua/suchasni-metody-likuvannya-ekhinokokozu-pechinky.html>
6. Video-endoscopic treatment of hepatic and lung hydatid disease / V.V. Grubnik, S.G. Chetverikov, P. Sharma, S. Al Nidary // Final program. 2001 a SAGES Odyssey meeting. – St.Louis, Missouri, USA, 2001. – P. 142.

LIVER'S ECHINOCOCCOSIS: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS AND THERAPY

O.L. Ivakhiv, N.Yu. Vyshnevskaya, N.A. Vasylieva

SUMMARY. The unfavorable epidemiological situation of echinococcosis was found in Ternopil region, which has a tendency to deterioration. Albendazol is effective for therapeutic treatment and prophylactic for patients after surgery operation. For detection of ultrasound volumetric processes in the liver and suspected echinococcosis should spend specific serological test, KT scan, determination the α -fetoprotein, carefully analyze the clinical manifestations of disease. It measures should help to avoid false diagnoses.

Key words: echinococcosis, treatment, albendazol, survey.

Отримано 28.05.2011 р.

О.В. Усачова

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ

Запорізький державний медичний університет

Проаналізовано клінічні та сонографічні особливості перебігу цитомегаловірусної інфекції (активної та латентної форми) у 65 вагітних. Також наведено аналіз показників клітинної ланки імунітету при різних формах хвороби.

Ключові слова: вагітні, цитомегаловірусна інфекція, фази інфікування, клінічні особливості, УЗД, стан клітинної ланки імунітету.

Впродовж останніх років у світі відмічають зростання захворюваності на цитомегаловірусну інфекцію (ЦМВІ) та реєстрацію тяжчих і летальних форм хвороби [1]. Особливо небезпечною є вроджена ЦМВІ, яка реєструється у 0,7-2 % немовлят і є найчастішою причиною внутрішньоутробних інфекцій [2]. Розповсюдженість ЦМВІ серед вагітних може досягати 89-99 %. При цьому первинна клінічна форма виникає у 0,7-4 %, реактивація – у 13,5 % інфікованих, а в ряді випадків можливе вторинне інфікування іншими штамами ЦМВ [2, 3].

ЦМВІ в імунокомпетентних осіб здебільшого перебігає субклінічно та безсимптомно [4]. Фізіологічна імуносупресія під час вагітності підвищує частоту розвитку маніфестних форм хвороби і збільшує ризик її реактивації [5]. Найбільшим ризиком для плода є первинна інфекція на ранніх термінах вагітності (до 20-го тижня), при якій в 35-50 % випадків відбувається внутрішньоутробне інфікування. В решті випадків частота зараження плода складає 0,2-2 % [2, 6].

Наслідки вагітності у жінок з активними формами ЦМВІ, як і характер ураження плода і новонародженого, відрізняються в різні терміни гестації, проте частіше мають несприятливий прогноз [7, 8]. У передачі інфекції від матері до плода значну роль відіграє стан її імунної системи, рівень титрів материнських антитіл, локалізація вірусу та його вірулентність [2, 9].

Отже, розповсюдженість ЦМВІ, несприятливі наслідки інфікування цитомегаловірусом плоду та

залежність вірогідності трансмісії від імунного статусу вагітної вказують на актуальність вивчення саме цієї ланки патогенезу внутрішньоутробної ЦМВІ.

Мета роботи – вивчення клінічних особливостей та показників клітинної ланки імунного захисту вагітних залежно від наявності інфікування цитомегаловірусом та стадії хвороби (латентна чи активна).

Пацієнти і методи

Під нашим спостереженням знаходилося 65 вагітних у різних термінах, які звернулися за консультативною допомогою до інфекціоніста в зв'язку з підозрою на ЦМВІ. Середній термін вагітності в групі спостереження склав $(19,1 \pm 5,7)$ тижнів. Більшість з обстежених (47 – 72,3 %) були в II триместрі вагітності, 10 (15,4 %) – у III і лише 8 (12,3 %) – у I. Обстежені жінки були віком від 19 до 38 років, їх середній вік склав $(26,6 \pm 4,7)$ років.

До комплексу обстеження вагітних, крім загальноклінічних та УЗ методів, було включено додаткові методи дослідження крові, яку набирали з периферичної вени. Для підтвердження факту інфікування ЦМВ і встановлення стадії хвороби в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (тест-системи компанії ДіапроФМед) визначали рівні антицитомегаловірусних (анти-ЦМВ) імуноглобулінів (Ig) G і наявність специфічних до ЦМВ IgM. За необхідності обстеження проводилося в динаміці спостереження – двічі з інтервалом не менше 2 тижнів. Для встановлення оптичної щільності сумішей під час проведення специфічних лабораторних досліджень був використаний імуноферментний аналізатор Мультискан MS версія 8,0 фірми LABSYSTEMS. Комп'ютерна обробка результатів серологічних досліджень проводилася програмою Ascent Software.

За результатами специфічного динамічного обстеження з'ясувалося, що в крові 17 вагітних немає як анти-ЦМВ IgG, так і IgM. Такі жінки не були інфікованими цитомегаловірусом і склали групу серонегативних. У сироватці інших 48 обстежених визначалися різні рівні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

анти-ЦМВ IgG. При цьому у 17 – на фоні помірних концентрацій специфічних IgG були негативними дослідження IgM, що вказувало на латентну фазу інфекції. Маркерами активного вірусного процесу були анти-ЦМВ IgM та зростання в динаміці спостереження рівня специфічних IgG. Такий специфічний імунологічний профіль був зареєстрований у 31 обстеженої. Таким чином, всі жінки були розподілені на три групи: 17 – серонегативних до ЦМВ; 17 – у латентній фазі ЦМВ; 31 вагітна з активною формою інфекції (гостра чи реактивація хронічної).

Стан клітинної ланки імунної системи обстежених жінок визначали за відсотковим показником і кількістю CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ лімфоцитів та імунорегуляторним індексом (IPI) (CD3+CD4+/CD3+CD8+).

Дослідження проводилося методом проточної флюориметрії за допомогою відповідних моноклональних антитіл.

Статистична обробка отриманих результатів виконана методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, із застосуванням критеріїв Ст'юдента та Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення

Першим етапом роботи було вивчення клінічних особливостей ЦМВ-інфекції у вагітних обстежених груп. Дані, отримані в ході загальноклінічного обстеження жінок різних груп, відображені в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні прояви хвороби у вагітних груп спостереження залежно від фази цитомегаловірусної інфекції

Клінічні прояви		Серонегативні (n=17)	Латентна форма ЦМВІ (n=17)	Активна стадія ЦМВІ (n=31)
ГРЗ	n	4	2	6
	%	23,5	11,7	19,4
Герпетична інфекція	n	1	2	6
	%	5,9	11,7	19,4
Мононуклеозоподібний синдром	n	0	0	1
	%	0	0	3,2
Без клінічних ознак	n	12	13	18
	%	70,6	76,6	58,0

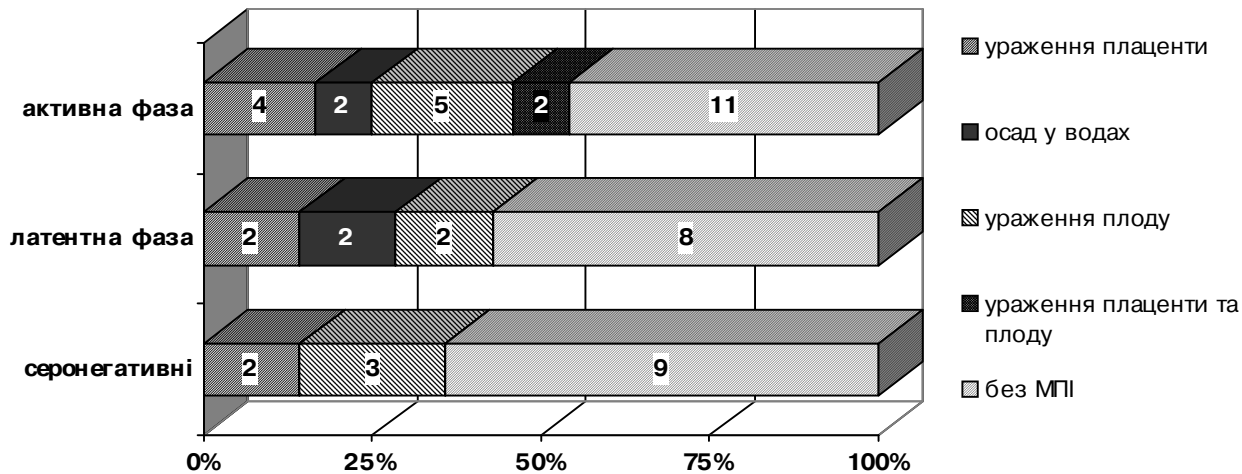
Як видно з таблиці 1, більш ніж 40 % вагітних (13 з 31 обстеженої), які переносили активні форми ЦМВІ (первинне інфікування чи реактивація хронічної інфекції), мали клінічні ознаки гострого захворювання: у кожної п'ятої були ознаки ГРЗ, майже у 20 % – прояви герпетичної інфекції (у 5 – з висипом на губах та в 1 – на слизовій оболонці зовнішніх статевих органів) і в 1 – захворювання, що супроводжувалося мононуклеозоподібним синдромом. Слід зазначити, що у всіх 4 вагітних, в яких за специфічним імунологічним статусом було діагностовано первинне інфікування ЦМВ (сероконверсія – зміна статусу анти-ЦМВ IgG- на IgG+ при позитивних IgM), були наявні клінічні симптоми гострого захворювання. Так, у 2 відмічалися ознаки реактивації герпетичної інфекції, в 1 – ГРЗ середньої тяжкості і ще в 1 – ЦМВ-інфекція маніфестувала мононуклеозоподібним синдромом із тонзилітом, полілімфаденопатією, гепатоспленомегалією та гепатоцитолізом.

В обох групах вагітних, в крові яких не було серологічних маркерів активних форм ЦМВІ, прояви гострого захворювання відмічалися значно рідше (менш ніж у третина) і понад 70 % жінок були практично здоровими.

Аналіз результатів УЗ-дослідження плоду та компонентів плодового яйця вагітних груп спостереження (мал. 1) показав, що найменша кількість патологічних змін була відмічена у серонегативних відносно ЦМВ пацієнток. Так, у 9 з 14 обстежених цієї групи не було жодних УЗ-змін як у плода, так і в плаценті. Лише в одного плода на 19-20-му тижні зареєстровано граничну вентрикулодилатацію, в одного – кісти судинних сплетінь і ще в одного – пієлоектазію. УЗ-ознаки ураження плаценти, які відмічені у 2 вагітних, були компенсовані і не супроводжувалися порушенням материнсько-плодового кровообігу.

Серед вагітних, інфікованих ЦМВ, з латентною формою захворювання сонографічні прояви ма-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Характеристика УЗ-даних дослідження плоду та компонентів плодового яйця вагітних залежно від наявності інфікування ЦМВ та фази інфекції.

теринсько-плодової інфекції (МПІ) реєструвалися частіше (у 6 з 14 обстежених): в 1 плода мала місце вентрикулоділяція, в 1 – пієлоектазія, у 2 випадках – компенсоване ураження плаценти, у 2 – дрібний осад у навколоплідних водах.

Найбільша частота УЗ-ознак МПІ (більш ніж у половини – у 13 з 24 обстежених) відмічена в групі пацієнток, які перебували в активній фазі ЦМВІ. При цьому прояви інфекційного ураження плоду та плаценти у них були більш тяжкими. Так, серед

5 уражених плодів у 2 мала місце помірна вентрикуломегалія, а в 1 вентрикулоділяція супроводжувалася наявністю кист судинних сплетінь. Крім того, 2 з 6 випадків реєстрації УЗ-ознак порушення стану плаценти супроводжувалися погіршенням материнсько-плодової гемодинаміки і ще 2 – патологічними змінами у плода.

Результати статистичної обробки даних дослідження клітинної ланки імунітету вагітних груп спостереження відображені в таблиці 2.

Таблиця 2

Стан клітинної ланки імунної відповіді вагітних залежно від наявності інфікування цитомегаловірусом і фази інфекції

Група вагітних	CD3+		CD3+CD4+		CD3+CD8+		IPI
	%	кількість	%	кількість	%	кількість	
Серонегативні (n=17)	75,5±7,0	1177,5±248,8	48,1±6,6	748,3±145,5	24,1±3,7	376,5±129,4	2,2±0,4
Серопозитивні без ознак активної фази (n=17)	75,8±6,4	1301,6±237,0	45,1±3,9	809,9±159,3	25,5±7,2	425,7±137,2	2,0±0,6
Активна фаза інфекції (n=30)	75,4±4,7	1105,3±406,9	45,2±5,6	656,2±197,0	25,4±4,3	389,3±153,3	1,85±0,4

Аналіз отриманих результатів показав, що статистично значущих відхилень у показниках клітинного імунітету в жінок жодної групи спостереження не відмічено. При цьому, у серонегативних до ЦМВ вагітних та у пацієнток з латентною формою персистуючої вірусної інфекції відсотковий показник, що характеризує хелперний компонент імунної відповіді (CD3+CD4+ лімфоцити), був вищим,

ніж у жінок, в яких інфекція перебігала в активній формі. На фоні ж майже однакової у всіх групах порівняння кількості CD3+CD8+ лімфоцитів крові, що асоціюються із цитотоксичними клітинами, не інфіковані ЦМВ і серопозитивні вагітні з латентним перебігом інфекції мали більш високий імунорегуляторний індекс, який максимальним був у серонегативних жінок.

Такий стан функціонування клітинної ланки імунітету в інфікованих ЦМВ вагітних без ознак гострого процесу (переважання хелперних механізмів над цитотоксичними), на нашу думку, забезпечував утримання персистуючої вірусної інфекції у тривалій латентній фазі завдяки контролюванню активності вірусу.

Таблиця 3

Кореляційні взаємозв'язки між титром антицитомегаловірусних імуноглобулінів G та показниками клітинної ланки імунітету інфікованих ЦМВ вагітних (r)

Група вагітних	CD3+	CD3+CD4+	CD3+CD8+	IPI
Латентна фаза ЦМВ-інфекції	–	–0,59	+0,42	–0,29
Активна фаза ЦМВ-інфекції	+0,36	+0,39	–	+0,41

На різницю у функціонуванні клітинної ланки імунітету вагітних, які переносять ЦМВІ в активній чи латентній фазі, вказує і різноспрямованість кореляційних зв'язків між рівнем антицитомегаловірусних IgG та показниками CD3+CD4+ і CD3+CD8+ лімфоцитів, а також імунорегуляторним індексом (табл. 3). Так, у групі вагітних з латентною формою ЦМВІ відмічена помірна зворотна кореляція між титром специфічних IgG і кількістю CD3+CD4+ лімфоцитів ($r = -0,59$) при прямому – з CD3+CD8+ лімфоцитами ($r = +0,42$). В той же час, у пацієнток, які перебували в активній фазі ЦМВІ, взаємозв'язок між рівнем анти-ЦМВ IgG і показниками CD3+CD4+ лімфоцитів був позитивним ($r = +0,36$) за відсутності взаємовпливу між силою гуморальної імунної відповіді на ЦМВ та CD3+CD8+ лімфоцитами. Тобто, при активній фазі ЦМВІ високі рівні специфічних імуноглобулінів реєструються у пацієнток з підвищеною хелперною активністю лімфоцитів, а в разі латентного перебігу – з цитотоксичною на фоні пригнічення хелперної.

Висновки

1. Цитомегаловірусна інфекція у вагітних частіше перебігає безсимптомно, проте майже у кожній другій жінки з активною (гострою чи реактивацією хронічної) формою ЦМВІ реєструються прояви гострого респіраторного захворювання чи герпетичної висипки.

2. Найбільша частота сонографічних ознак материнсько-плодової інфекції (у 13 з 24 в активній стадії, проти 6 з 14 з латентним перебігом і

5 з 14 – серонегативних) із значнішою тяжкістю ураження плоду і плаценти відмічена в групі вагітних, які переносять активні форми цитомегаловірусної інфекції.

3. Аналіз отриманих результатів дослідження клітинної ланки імунітету вагітних показав, що статистично значущих відхилень в жодній групі порівняння не відмічено. При цьому, не інфіковані ЦМВ та серопозитивні вагітні з латентним перебігом інфекції мали вищий імунорегуляторний індекс ($2,2 \pm 0,4$ та $2,0 \pm 0,6$ відповідно, проти $1,85 \pm 0,4$ на фоні активної стадії), що вказує на превалювання у них хелперних механізмів над цитотоксичними.

4. Аналіз кореляційних зв'язків між рівнем антицитомегаловірусних IgG серопозитивних до ЦМВ вагітних і показниками клітинної ланки імунітету (CD3+CD4+; CD3+CD8+ лімфоцити; імунорегуляторний індекс) показав, що при активній фазі ЦМВІ високі рівні специфічних імуноглобулінів корелюють із підвищеною хелперною активністю лімфоцитів, а в разі латентного перебігу – із цитотоксичною на фоні пригнічення хелперної.

Література

1. Герпесвирусные инфекции (клиника, диагностика и терапия) / В.П. Малый, А.К. Полукчи, А.А. Швайченко и др.: Учеб. пособие. – Х.: Ч. Прапор, 2008. – 208 с.
2. 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. 61-67.
3. Цитомегаловирусная инфекция в патологии репродукции / А.Н. Иванян, З.В. Калоева, Н.Ю. Мелехова, С.М. Храмова // <http://www.panavir.ru/php/content.php?id=748>.
4. Emeri V.C. Investigation of CMV disease in immunocompromised patients // J. Clin. Pathol. – 2001. – Vol. 54. – P. 84-88.
5. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2005. – 216 с.
6. Revello M.G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant / M.G. Revello, G. Gerna // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – Vol. 15, № 4. – P. 680-715.
7. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / Под ред. Т.К. Знаменской. – К.: Standard Digital Print, 2008. – 200 с.
8. Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy – United States. – 2007 // www.cdc.gov/mmwr. January, 25, 2008/ 57(03): 65-68.
9. Congenital cytomegalovirus infection in preterm full-term newborn infants from a population with seroprevalence rate / A.Y. Yamamoto, M.M. Pinhata, P.C. Gomes Pinto [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2001. – Vol. 20. – P. 188-192.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF CYTOMEGALOVIRAL INFECTION IN PREGNANT WOMEN

O.V. Usachova

SUMMARY. *The clinical and sonographic characteristics of cytomegalovirus infection in*

pregnant women have been analyzed in this article. Additionally it has been done analysis of parameters of the cellular part of immunity in different forms of disease.

Key words: *pregnant, cytomegaloviral infection, phases of infecting, clinical features, state of cellular link of immunity.*

Отримано 22.04.2011 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 616.981.232-053.2(477.83)

**О.Б. Надрага, М.Б. Дашо, С.А. Лищенко, О.І. Закалюжна, Н.О. Тимко,
Ю.А. Дашо**

ОСОБЛИВОСТІ МЕНІНГОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ЛЬВІВЩИНИ ПРОТЯГОМ 2006-2010 РОКІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львівська обласна СЕС,
Львівський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом

Проаналізовано 174 медичних карти стаціонарного хворого дітей, які протягом 2006-2010 рр. лікувались в обласній інфекційній клінічній лікарні (ОІКЛ) м. Львова з генералізованими формами менінгокової інфекції (МІ), звіти санітарно-епідеміологічної служби Львівської області. За результатами проведених досліджень встановили, що для МІ характерні сезонні коливання рівня захворюваності. Виділено регіони області з високою та низькою захворюваністю, серед великих міст несприятлива ситуація склалась у м. Бориславі. На генералізовані форми МІ хворіють переважно діти раннього віку, дещо частіше хворіють хлопці, особливо на гнійний менінгококовий менінгіт і менінгококцемию.

Ключові слова: *менінгококова інфекція, захворюваність, діти.*

Однією з небезпечних за своїми наслідками серед дітей, несподіваною за виникненням і непередбачуваною за перебігом є МІ. Незважаючи на високі показники носійства *Neisseria meningitidis* у популяції, випадки захворювання на генералізовані форми МІ у різних країнах світу реєструються з частотою від 1 до 1000 на 100 000 насе-

лення [1]. Захворювання на МІ характеризується спорадичними випадками, найвищу захворюваність описано серед дітей перших 5 років життя; в сучасному світі до ендемічних і пандемічних регіонів належать лише країни Африки. У країнах Європи та Північної Америки носіями збудника переважно є підлітки і дорослі віком 20-24 р., дуже рідко бактеріоносійство виявляють серед дітей перших років життя.

Смертність при інвазивних формах МІ сягає 10 %, найвищі показники смертності реєструються серед хворих на фульмінантні форми менінгококцемії (до 55 %), нижчі при комбінованих формах – менінгіт+менінгококцемию (до 25 %), а серед пацієнтів з менінгоковими менінгітами смертність не перевищує 5 % [2]. Найвагомішим чинником несприятливих наслідків при МІ вважають неадекватне лікування інфекційно-токсичного шоку, при якому швидко виникає поліорганна та гостра наднирникова недостатність [3]. У дітей, які перенесли генералізовані форми МІ, часто реєструють віддалені наслідки – порушення психічного розвитку, мови, глухоту, судому, шрами на шкірі, ампутації кінцівок, пальців.

Протягом 2006-2010 рр., за офіційними статистичними даними, захворюваність на МІ в Україні знижувалась – від 878 випадків (серед дітей і дорослих) у 2006 р. до 496 – у 2010 р., відповідно зменшувався і інтенсивний показник (захворюваність на 100 тис. населення) з 1,86 до 1,07.

Визнано, що існують певні вікові анатомо-фізіологічні передумови для розвитку генералізованих форм МІ, зокрема менінгококцемії [4]. Дефіцит субодиноці С8 та С7 комплексу, а також низький рівень специфічних антибактерійних (антименінгококових) антитіл, який властивий для маленьких дітей з нормальною системою комплексу, як і низька бактерицидна дія фагоцитів (нейтрофільних гранулоцитів) у них є найбільш слабкими ланками антибактерійного захисту [5, 6]. На підставі окремих клінічних спостережень виникла думка про існування типів імунної реактивності людини, що визначають різноманітність клінічних проявів певної нозологічної форми [7]. За винятком хворих з імунodefіцитними станами (в першу чергу, з недостатністю системи комплексу), в імункомпетентних осіб захворювання на МІ не виникає повторно.

Пацієнти і методи

Проаналізовано 174 медичні карти стаціонарного хворого дітей, які протягом 2006-2010 рр. лікувались в ОІКЛ м. Львова від генералізованих форм МІ, амбулаторно-поліклінічні карти цих дітей, офіційні звітні дані санітарно-епідеміологічної служби Львівської області. За віком діти були поділені на 4 вікові групи: 0-3 роки, 4-6, 7-14, 15-18 років. Виділено 3 сезони року, які відрізнялись кліматичними характеристиками – зима, літо, осінь + весна. Відповідно до заключних клінічних діагнозів було сформовано три групи пацієнтів – дітей, хворих на гнійний менінгококовий менінгіт (підтверджені і ймовірні випадки), менінгококцемію та комбіновані форми МІ (гнійний менінгіт + менінгококцемія).

Діагноз менінгококового менінгіту (підтверджений випадок) виставляли у хворих з типовою клінічною картиною + типовими змінами у лікворі + позитивними результатами бактеріологічного чи бактеріоскопічного дослідження ліквору на виявлення *N. meningitidis*. У деяких випадках, якщо введення антибіотиків здійснювалося на догоспітальному етапі перед виконанням люмбальної пункції, діагноз менінгококового менінгіту (ймовірний випадок) виставляли з урахуванням клінічних ознак + змін у лікворі + перебігу захворювання (враховували динаміку захворювання на тлі антибіотикотерапії чи поєднання менінгіту з геморагічними висипаннями).

Результати досліджень та їх обговорення

За п'ятирічний період на Львівщині виявляли три серогрупи *N. meningitidis* – А, В, С. Серед них домінували *N. meningitidis* серогруп В, С, а збудники серогрупи А виділяли лише протягом 2008 та 2009 рр.

У семи великих містах області з населенням понад 30 тис. осіб – Львів, Дрогобич, Борислав, Червоноград, Стрий, Самбір, Трускавець (проживає 1 092 тис. осіб, що складає 42,3 % населення області) зареєстровано 62 випадки захворювання на МІ, проте лише в м. Борислав інтенсивний показник в середньому становив 3,1 на 100 тис. населення і перевищував середні показники по області й по Україні. В інших великих містах цей показник був навіть нижчим від середньообласного.

Без урахування великих міст найбільшу кількість випадків МІ зареєстровано у трьох північно-західних районах області – Яворівському, Жовківському, Сокальському. Інтенсивні показники захворюваності тут стало перевищувати середні по області. Зокрема, в Яворівському районі інтенсивний показник в середньому за 5 років становив 3,4. Лише в цих районах щорічно протягом 2006-2010 рр. виявляли випадки МІ. Навпаки, три південно-східні райони – Стрийський, Перемишлянський, Жидачівський можна охарактеризувати як зону з низькою захворюваністю на МІ (мал. 1).



Мал. 1. Кількість зареєстрованих випадків МІ у районах Львівської області за 2006-2010 рр.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найбільше хворих (52) лікувались у 2006 р. Надалі щороку кількість таких хворих поступово зменшувалась – 37 у 2007 р., 40 у 2008 р., 26 у 2009 р., 19 у 2010 р. (табл. 1). Цей процес супроводжувався зміною структури захворюваності на МІ: зменшувалась кількість менінгітів з 25 випадків

(48,1 %) у 2006 р. до 3 (15,8 %) у 2010 р., зворотна тенденція спостерігалась щодо частоти менінгококцемії (збільшення кількості з 19,2 % у 2006 р. до 36,8 % у 2010 р.) і комбінованих форм МІ (збільшення кількості з 32,7 % у 2006 р. до 47,4 % у 2010 р.).

Таблиця 1

Кількісна характеристика форм МІ протягом 2006-2010 рр.

Рік	К-ть випадків	Гнійний менінгіт	Менінгококцемія	Менінгіт+ менінгококцемія
2006	52	25 (48,1 %)	10 (19,2 %)	17 (32,7 %)
2007	37	19 (51,4 %)	4 (10,8 %)	14 (37,8 %)
2008	40	21 (52,5 %)	4 (10,0 %)	15 (37,5 %)
2009	26	7 (26,9 %)	10 (38,5 %)	9 (34,6 %)
2010	19	3 (15,8 %)	7 (36,8 %)	9 (47,4 %)

Серед 174 пацієнтів було 115 хлопчиків і 59 дівчаток. У різних вікових групах співвідношення між кількістю хворих дівчат і хлопців було різним, серед дітей віком до 3 років ця пропорція становила 1:1,2; у групі пацієнтів 4-6 років – 1:2,0; серед дітей 7-14-річного віку – 1:2,6 ; а у групі старших дітей (14-18 років) – 1:2,75.

Хлопці втричі частіше, ніж дівчата, були госпіталізовані з діагнозом «гнійний менінгіт», вдвічі частіше з діагнозом «менінгококцемія», а серед хворих з комбінованими формами МІ співвідношен-

ня між хлопцями і дівчатами становило лише 1:0,75.

Протягом п'ятирічного періоду було встановлено чітку сезонність хвороби. У весняні і осінні місяці достовірно менше дітей було госпіталізовано з МІ, ніж протягом сезонів з високою захворюваністю: літо, зима. Протягом осені, весни і зими не було достовірних відмінностей між частотою різних клінічних форм МІ, влітку вірогідно рідше траплялись комбіновані форми МІ (4 випадки, 7,4 %, табл. 2).

Таблиця 2

Загальна характеристика пацієнтів

Критерій	Гнійний менінгіт	Менінгококцемія	Менінгіт+ менінгококцемія	Усього
Стать:				
Хлопчики	54	23	38	115
Дівчатка	21	12	26	59
Вік:				
0-3 р.	31	27	47	105
4-6 р.	11	7	7	25
7-14 р.	21	1	7	29
14-18 р.	12	–	3	15
Пора року:				
Зима (3 міс.)	19	13	19	51
Весна, осінь (6 міс.)	26	18	26	70
Літо (3 міс.)	30	4	19	53

Виявлено, що достовірно частіше хворіли діти перших трьох років життя (105 пацієнтів, 60,3 %), у цьому віці більш часто розвивалися комбіновані форми МІ. Надалі зі збільшенням віку дитини зменшувалась захворюваність на МІ, знижувалася частка комбінованих форм і менінгококцемії, з одночасним зростанням числа кількості гнійних

менінгітів ($r=-0,35$, $p=0,001$). Достовірний кореляційний зв'язок між частотою розвитку комбінованих форм МІ й віком дитини виявлено як у літню пору року ($r=-0,336$, $p=0,02$), так і в осінні і весняні місяці ($r=-0,440$, $p=0,01$).

Модель логістичної регресії розвитку комбінованих форм МІ ($F=5,87$, $p<0,01$), у якій враховано

три змінні – вік дитини в місяцях (Age), пору року (S) і стать дитини (Sex), представлена у вигляді закономірності:

$$X = -0,979 + 0,168 \times S - 0,010 \times \text{Age} + 0,436 \times \text{Sex}$$

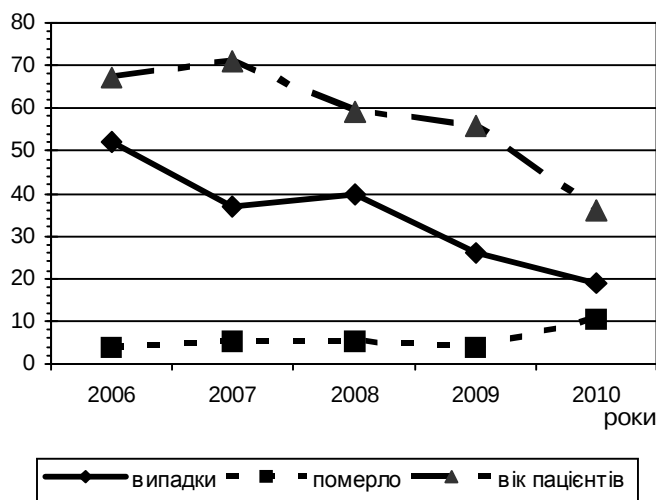
Нами також було встановлено чітку тенденцію до зменшення віку госпіталізованих з МІ пацієнтів. Якщо у 2006 р. середній вік хворих дітей становив $(68,1 \pm 8,6)$ міс., то протягом п'яти років він знизився майже удвічі – до $(36,1 \pm 7,4)$ міс. (табл. 3).

Таблиця 3

Вік госпіталізованих дітей з МІ (міс.)

Рік	Середнє значення	95 % інтервал
2006	67,10	50,75 – 85,54
2007	71,65	47,60 – 95,61
2008	49,40	38,74 – 66,22
2009	55,67	29,27 – 82,30
2010	36,05	18,34 – 53,74

Протягом 2006-2010 рр. в ОІКЛ померло 6 дітей віком 0-3 роки, 3 дітей віком 4-6 р. та 1 пацієнт 13-річного віку з діагнозом МІ. Летальність перебувала у межах від 3,8 до 10,5 %. Найвища летальність була протягом 2010 р., хоча у цей рік зареєстровано і найнижчі показники госпіталізації пацієнтів з МІ. Одне з можливих пояснень цієї ситуації полягає у тому, що протягом 2010 р. також був найменший, з усіх розглянутих періодів, середній вік госпіталізованих дітей (мал. 2).



Мал. 2. Загальна кількість випадків МІ, вік госпіталізованих дітей, летальність від МІ.

Початкові хибні діагнози було встановлено у 69 ушпиталених. Серед них: у 28 (16,7 %) при поступленні діагностовано гостру респіраторну вірус-

ну інфекцію з нейротоксикозом, у 19 (11,2 %) початковим був діагноз ГРВІ, у 10 (5,9 %) – дерматит, у 9 (5,3 %) – гостру кишкову інфекцію, у 3 дітей (1,8 %) – васкуліт.

За результатами проведених досліджень можна вважати, що для менінгококової інфекції характерні епідемічні коливання рівня захворюваності та її зростання протягом зимових і літніх місяців. Виділено регіони області з високою (північно-західний регіон) та низькою (південно-східний регіон) захворюваністю. Серед великих міст несприятлива ситуація склалась у м. Бориславі. На генералізовані форми МІ, серед яких домінує комбінована, хворіють переважно діти раннього віку, котрі, очевидно, інфікуються вдома від близьких – носіїв та хворих на локалізовані форми МІ. У нашій області дещо частіше хворіють хлопці, особливо на гнійний менінгококовий менінгіт та менінгококцемию. У зв'язку з недостатньою настороженістю медичних працівників приблизно у 40 % хворих попередньо було виставлено хибні діагнози, що позначається на адекватності лікування і наслідках хвороби.

Висновки

1. Найвища захворюваність МІ встановлена у трьох північно-західних районах Львівської області – Яворівському, Жовківському, Сокальському. Особливо несприятлива епідемічна ситуація склалась у м. Бориславі.

2. На генералізовані форми МІ хворіють переважно діти раннього віку, дещо частіше – хлопчики, особливо на гнійний менінгококовий менінгіт та менінгококцемию.

Література

- Stephens D. S. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria Meningitidis / D.S. Stephens, B. Greenwood, P. Brandtzaeg // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 2196-2221.
- Cellular and molecular biology of *Neisseria meningitidis* colonization and invasive disease / D. Hill, N. Griffiths, E. Borodina, M. Virji // Clin. Science. – 2010. – Vol. 118. – P. 547-564.
- Деконенко Е. Бактериальные менингиты // Инфекционный контроль. – 2003. – № 2. – С. 37-40.
- Этиология и лабораторная диагностика гнойных менингитов/ Королева И.С., Белошицкий Г.В., Лыткина И.Н. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 3. – С. 5-9.
- Костюкова Н.Н., Бехало В.А. Современные представления о механизмах патогенного действия менингококка // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 3. – С. 40-44.
- Протективные свойства синтетических пептидов наружной мембраны менингококков / Котельникова О.В., Чибискова О.В., Несмеянов В.А. и др. // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 5. – С. 553-556.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

7. Харламова Ф.С. Менингококковая инфекция у детей // Практика педиатра. – 2007. – № 4. – С. 36-43.

PARTICULARITIES OF MENINGOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN IN LVIV REGION DURING 2006-2010 YEARS

O.B. Nadraha, M.B. Dasho, S.A. Lyshenyuk, O.I. Zakalyuzhna, N.O. Tymko, Yu.A. Dasho

SUMMARY. Retrospective reviews of medical and microbiologic records from Lviv Infection Disease Hospital were done to identify patients with invasive meningococcal infections (MI) during 2006-2010 yy.

Basic demographic and clinical data were gathered and reviewed. The districts with high and low average annual MI incidence at Lviv regions was identified. MI significant occurred more often between boys. We conclude that the incidence of MI was highest age specific and some season specific.

Key words: meningococcal infections, epidemiology, children.

Отримано 17.05.2011 р.

© Ільїна Н.І., Чемич М.Д., Захлебаєва В.В., Клименко Н.В., 2011
УДК 616.921.5-036.21

Н.І. Ільїна, М.Д. Чемич, В.В. Захлебаєва, Н.В. Клименко

ГРИП А/Н1N1/КАЛІФОРНІЯ НА СУМЩИНІ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ

Медичний інститут Сумського державного університету,
Сумська обласна клінічна інфекційна лікарня ім. З.Й. Красовицького

Наведені власні спостереження клінічного перебігу грипу А/Н1N1/Каліфорнія у хворих, госпіталізованих у клініку інфекційних хвороб м. Суми. Встановлено, що особливістю цього захворювання є рання поява катаральних явищ з розвитком фаринготрахеїту, високий відсоток ускладнень пневмонією, для якої характерні ураження осіб молодого віку, стрімкий перебіг, розвиток дихальної недостатності, відсутність ефекту від антибіотикотерапії та штучної вентиляції легень (ШВЛ).

Ключові слова: грип А/Н1N1/Каліфорнія, клініка, ускладнення, пневмонія.

У зв'язку зі здатністю збудника до унікальної мінливості, грип є проблемою світового значення. У період епідемій на грип хворіє від 5 до 20 % населення, а при пандемії – до 40 %. Епідемії і пандемії грипу істотно впливають на показники загальної смертності населення, яка збільшується на 13-40 % [1].

Передостання пандемія грипу 1977 року була спричинена вірусом грипу А/Н1N1, який циркулю-

вав на території колишнього СРСР, північної частини Китаю та Гонконгу. У міжпандемічний період відмічено циркуляцію 2 серотипів вірусу А, які домінували як збудники сезонного грипу А/Н1N1 і А/Н3N2. Відомо, що формування пандемічного штаму відбувається протягом 20-40 років. Уже починаючи з 1958 р., на Американському континенті реєструвалися поодинокі випадки свинячого грипу у людини. В 1998 р. на фермах Північної Америки з'явився реасортантний вірус, у структуру якого включені гени, що кодуєть полімерази вірусів грипу людини і птахів, а також гени гемаглютиніну, нейрамінідази і нуклеопротейду віріона класичного свинячого вірусу грипу [2].

Перший хворий, у якого виявлено новий вірус, зареєстрований у штаті Вісконсин у США. При вивченні цього випадку було встановлено, що процес реасортації проходив не тільки у вірусу А/Н1N1, а й у вірусу А/Н2N1. Однак домінуючим став новий штам свинячого грипу А/Н1N1 [3].

Останніми дослідженнями виявлено складну будову нового реасортантного вірусу. До складу

його входять гени з чотирьох різних джерел: гени свинячого грипу, який уражає свиней у Північній Америці, гени свинячого грипу, що вражає свиней Європи та Азії, гени пташиного грипу і гени сезонного грипу людини [4].

Слід очікувати, що захворювання, спричинені новими серологічними варіантами вірусу грипу зі зміненою антигенною структурою, повинні мати певні особливості клінічного перебігу та наслідків хвороби. Не виключено, що новий вірус, поширюючись по планеті, набуватиме нових властивостей внаслідок антигенного дрейфу зі збільшенням його агресивності. Небезпека нового вірусу грипу полягає в тому, що він призводить до розвитку серйозних ускладнень, насамперед пневмонії, яка є основною причиною летальних вислідів хвороби [5, 6].

Мета роботи – вивчити особливості клінічного перебігу та ускладнень грипу, спричиненого вірусом A/H1N1/Каліфорнія у Сумській області за період пандемії 2009-2010 рр.

Пацієнти і методи

Протягом епідемічного періоду 2009-2010 рр. на стаціонарному лікуванні у Сумській обласній клінічній лікарні перебувало 783 хворих на грип та інші ГРВІ, у групу дослідження увійшло 587 хворих, з них 280 (47,7 %) чоловіків, 307 (52,3 %) жінок. Жителі міста склали 75,6 %.

Для підтвердження діагнозу досліджувалися змиви з ротоглотки хворих імунофлуоресцентним методом (ІФМ), а також методами ІФА, ПЛР, імунохроматографічного аналізу. Крім того, для визначення наростання титру антитіл у парних сироватках досліджувалися зразки крові хворих у РПГА.

Застосовані інші загальноприйняті методи обстеження пацієнтів: клінічний аналіз крові, сечі, мокротиння, рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини тощо.

Результати досліджень та їх обговорення

Під спостереженням було 587 хворих, з них на грип 535 (91,1 %), на інші ГРВІ 52 (8,9 %). Вірусологічно обстежено 303 (51,6 %) пацієнти, з їх числа грип A/H1N1/Каліфорнія підтверджений у 79 (26,1 %) методом ПЛР. ІФМ виявлені антигени вірусів грипу А у 235 (64,2 %), грипу В – у 16 (4,4 %), аденовірусу – у 24 (6,6 %), парагрипу – у 9 (2,5 %), РС-вірусу – у 3 (0,7 %). РПГА досліджені парні сироватки 63 (10,7 %) хворих. Наростання титру антитіл з грипозним діагностиком A/H1N1 виявлено у 28 (44,4 %), A/H2N2 – у 4 (6,3 %), A/H3N2 – у 7 (11,1 %). Решті хворих діагноз грипу був виставлений на підставі клінічних і епідеміологічних даних.

Середній вік госпіталізованих склав (36,0±1,5) роки (табл. 1). Серед хворих на грип та інші ГРВІ переважали особи віком до 40 років – 67,7 %, старше 60 була незначна кількість хворих – 5,9 %.

Таблиця 1

Віковий склад хворих на грип та інші ГРВІ

Вік, роки	Кількість хворих	
	Абс. число	%
До 20 років	83	14,2
21-30	186	31,7
31-40	128	21,8
41-50	84	14,3
51-60	71	12,1
Старше 60	35	5,9
Всього	587	100,0

У 78,7 % пацієнтів захворювання мало середньотяжкий перебіг, у 21,3 % – тяжкий. Ускладнення розвинулись у 374 (63,7 %) осіб, з них пневмонія – у 238 (40,5 %), трахеїт та бронхіт – у 91 (17,8 %), токсична нефропатія – в 36 (6,1 %), отит – у 12 (2,3 %), загострення хронічного бронхіту – у 32 (5,4 %), синусит – у 9 (1,5 %), енцефалопатія – в 2 (0,4 %). Розвиток ускладнень залежав від терміну госпіталізації хворих у стаціонар (табл. 2).

Таблиця 2

Залежність розвитку ускладнень грипу та інших ГРВІ від терміну госпіталізації

Госпіталізація (день хвороби)	Кількість хворих		Ускладнення			
			Пневмонія		Інші	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1-2-й	101	17,2	7	6,9	18	17,8
3-4-й	271	46,2	93	34,3	53	19,6
5-й і пізніше	215	36,6	138	64,2	65	30,2
Всього	587	100,0	238	40,5	136	23,2

При госпіталізації в перші 2 дні від початку захворювання пневмонію виявлено у поодиноких випадках, переважна кількість ускладнень

пневмонією констатована у хворих, госпіталізованих після 4-5-го днів хвороби.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання мало гострий початок з підвищення температури тіла до 38,7-39 °С і вище. У третини хворих розвиток недуги був поступовий, температура тіла не перевищувала субфебрильних цифр. Основні скарги пацієнтів при надходженні в стаціонар: першіння (64,3 %) та біль у горлі (46,6 %), кашель (89,8 %; сухий – 66,2 %, вологий – 23,6 %). Загальну слабкість, головний біль відмічав кожний другий пацієнт (73,0 і 50,6 % відповідно). Рідше були вказівки на закладеність носа (35,4 %), біль у м'язах і суглобах (33,7 %), біль за грудиною (13,7 %), нежить (5,6 %). Деякі пацієнти скаржилися на нудоту і блювання (5,6 %), задишку (4,5 %), запаморочення (3,4 %), розлади випорожнень (2,3 %), світлобоязнь (2,2 %), герпетичні висипання на губах і крилах носа (2,0 %). Таким чином, переважна більшість скарг хворих була складовою катарального синдрому. Характерні для грипу біль у суглобах, очних яблуках, світлобоязнь були в поодиноких випадках.

Об'єктивними клінічними проявами хвороби були підвищення температури тіла до фебрильних цифр у 79,9 % хворих, збільшення периферичних лімфатичних вузлів – у 74,3 %, ін'єкція кон'юнктив – у 72,5 %, яскрава гіперемія слизової оболонки ротоглотки – у 92,3 %, зволоженість шкіри – у 29,1 %. При аускультатії легень у пацієнтів з неускладненим грипом жорстке дихання виявлено у 326 (55,5 %), ослаблене – у 114 (19,4 %), у решти – везикулярне. З боку серцево-судинної системи у 74,3 % осіб відмічалася тахікардія, у 48,3 % – ослаблення гучності серцевих тонів.

Серед ускладнень грипу найчастіше реєструвалася позагоспітальна пневмонія (40,5 %). Локалізація процесу у 40,2 % пацієнтів була в нижній частці правої легені, у 23,1 % – у нижній частці лівої легені, у 25,0 % – двобічне ураження нижніх часток, у 10,2 % – запалення середньої, а у 1,2 % – верхньої частки правої легені. Слід зауважити, що перебіг грипу ускладнився розвитком пневмонії ще на догоспітальному етапі. З клінічних ознак пневмонії у хворих виявлялися ослаблення везикулярного дихання – у 38,9 % осіб, жорстке дихання – в 79,2 %, вологі хрипи – у 16,8 %, крепітація – в 72,7 %, сухі хрипи – у 49,3 %, задишка – у 32,2 %. Рентгенологічно діагноз пневмонії був підтверджений у 81,7 % хворих.

Внаслідок тяжкого перебігу грипу, розвитку пневмонії та дихальної недостатності 77 пацієнтів знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні. Показаннями для переведення у

ВІТ були розвиток дихальної недостатності, наявність супутньої патології, геморагічний синдром, двобічне ураження легень, низький рівень сатурації кисню на момент госпіталізації (<90 %). Серед пацієнтів віком до 20 років була 1 особа (1,3 %), від 21 до 30 – 17 (22,1 %), 31-40 – 9 (11,7 %), 41 і старше – 50 (64,9 %). Чоловіки склали 52 %, жінки – 48 %. У 24,6 % вірусологічно підтверджений грип А/Н1N1/Каліфорнія.

У 48 (62 %) пацієнтів була двобічна субтотальна пневмонія, у 13 (17 %) – правобічна, у 7 (9 %) – лівобічна.

Перебіг хвороби характеризувався гарячкою вище 38,5 °С (92,0 %), задишкою (7,7 %), болями голови (71,0 %), ринореєю (58,0 %), кашлем (53,0 %), болем у м'язах і суглобах (51,0 %), болем у грудній клітці (32,5 %), блюванням (9,1 %). У 41 (53,2 %) хворого кашель був продуктивний, у 36 (46,7 %) – сухий; у 7 (9,0 %) у мокротинні були домішки крові. Об'єктивними проявами хвороби були акроціаноз (31,2 %), збільшення піднебінних мигдаликів (22,1 %), ін'єкція кон'юнктив (57,1 %). При аускультатії легень у 56 (72,1 %) хворих виявлялась крепітація, у 13 (16,9 %) – вологі, у 38 (49,3 %) – сухі хрипи. Рентгенологічно пневмонія підтверджена у всіх пацієнтів.

Середній показник сатурації кисню в госпіталізованих у ВІТ був $(75,0 \pm 1,3) \%$, ЧД $(28,0 \pm 3,4)$ за хв, ЧСС $(92,0 \pm 4,8)$ за хв. Розвиток дихальної недостатності 1-го ступеня відмічено в 11 (14,3 %) осіб, 2-го – у 25 (32,5 %), 3-го – у 25 (32,5 %). Внаслідок розвитку дихальної недостатності 10 хворих були переведені на штучну вентиляцію легень, яка, на жаль, не дала ефекту і хворі померли. Прогностично несприятливими факторами ризику грипу, ускладненого пневмонією, були: наявність супутньої патології (табл. 3), вік хворих (<40 років – 60 %), пізня госпіталізація – $(5,0 \pm 0,98)$ доба, двобічне ураження легень, наявність крові у мокротинні, сатурація <90 %.

Таблиця 3

Супутні та поєднані захворювання у померлих від грипу

Захворювання	Кількість хворих	
	Абс. число	%
Ожиріння II-III ступеня	5	50
Цукровий діабет	5	50
Гіпертонічна хвороба	2	20
ХОЗЛ	1	10
Ревматизм, неактивна фаза, аортальна вада серця	1	10
Поєднана патологія	5	50

Найчастіше у померлих діагностовано комбінацію аліментарного ожиріння з цукровим діабетом та гіпертонічною хворобою.

Особливістю пневмонії у цієї групи хворих був стрімкий розвиток з формуванням субтотальної і тотальної пневмонії, негативна динаміка симптомів на фоні інтенсивної антибактерійної терапії, ШВЛ, розвиток респіраторного дистрес-синдрому дорослих, що було підтверджено при аналізі секційного матеріалу.

Причина смерті: набряк легень – у 8 осіб, набряк мозку – у 9, тромбоемболія легеневої артерії – у 2.

Показники загального аналізу крові хворих на неускладнений і ускладнений грип суттєво не відрізнялися. Загальна кількість лейкоцитів складала відповідно $(5,21 \pm 0,18)$ і $(5,96 \pm 0,43)$ Г/л, паличкоядерних $(9,47 \pm 0,72)$ і $(10,14 \pm 0,81)$ %, ШОЕ $(12,1 \pm 2,3)$ і $(10,7 \pm 0,9)$ мм/год відповідно.

Лікування проводилося згідно з наказом № 813 МОЗ України від 11.11.2009 р. Хворі отримували в комплексній терапії озельтамівір: з середньотяжким перебігом по 75 мг двічі на добу (82,2 %), з тяжким ускладненим перебігом 150 мг двічі на добу (17,8 %) протягом 5-10 днів. Складовою в лікуванні хворих, які перебували у ВІТ, була оксигенотерапія. Лікування пневмоній проводилось комбінацією антибіотиків фторхінолонів–хінолонів–цефалоспоринов (20 % пацієнтів), макролідів–цефалоспоринов (15 %), макролідів–хінолонів (10 %).

Висновки

1. Під час пандемії 2009-2010 рр. на грип хворіли переважно особи віком до 40 років (67,7 %).
2. Особливістю пандемічного грипу A/H1N1/Каліфорнія є рання поява катарального синдрому (у 80 % хворих) з розвитком фаринготрахеїту.
3. Для грипу A/H1N1/Каліфорнія характерні ускладнення у вигляді пневмонії – у 40,5 % ушпиталених хворих.
4. Особливістю перебігу пневмонії при грипі є ураження осіб молодого віку і хворих з наявними

фоновими захворюваннями, а також блискавичний перебіг і відсутність ефекту від призначення масивної антибактерійної терапії.

Література

1. Андрейчин М.А., Малий В.П. Пандемічний грип A/H1N1/Каліфорнія // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 103-129.
2. Чучалин А.Г. Исторические аспекты эпидемий гриппа XX века // Пульмонология. – 2009. – № 6. – С. 5-8.
3. Newman P.B. Human cause of swine influenza A (H₂N₁) triple responsible virus infection, Wisconsin / P.B. Newman, E. Keisdorf, J. Beineman // Emerg. Infect. Dis. – 2008. – № 14. – P 1470-1472.
4. Патологическая анатомия легких при гриппе A/H1N1 по данным аутопсии / А.Г. Чучалин, А.Л. Черняев, О.В. Зайратьянц и др. // Пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 5-10.
5. Голубовська О.А. Особливості перебігу уражень легень, спричинених пандемічним штамом вірусу грипу A/H1N1 // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії: Матеріали VIII з'їзду інфекціоністів України (6-8 жовтня 2010 р., Вінниця). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2010. – С 223-224.
6. Андрейчин М.А., Копча В.С. Проблема грипу A/H1N1/Каліфорнія: минуле і сучасність // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 5-18.

INFLUENZA A/H1N1/CALIFORNIA IN SUMY REGION: PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE

N.I. Ilyina, M.D. Chemych, V.V. Zakhlyebayeva, N.V. Klymenko

SUMMARY. There are presented the own observations of clinical course of Influenza A/H1N1/California in patients, who were hospitalized in Sumy infectious hospital. Peculiarity of this disease is early appearance of catarrhal signs with development of pharyngotracheitis, high percentage of complications, which characterized of damaging of young people, heavy course, development of pulmonary insufficiency, absence of antibiotic's therapy and artificial ventilation of lungs effect.

Key words: Influenza A/H₁N₁/California, clinical course, complications, pneumonia.

Отримано 10.06.2011 р.

С.І. Корнага

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено результати лікування 212 хворих на туберкульоз легень у поєднанні зі серцево-судинними захворюваннями (ІХС, ГХ, ВСД/НЦД), а також ускладненнями – ХЛС, міокардіопатією.

Ключові слова: туберкульоз легень, серцево-судинні захворювання, побічні реакції, лікування.

Туберкульоз є найпоширенішою хворобою, яка посідає перше місце за смертністю серед людей від інфекційної патології. До того ж, додаються все нові проблеми, пов'язані з частими ускладненнями, супровідною патологією [1, 2]. У хворих старшого віку туберкульоз легень часто поєднується з ішемічною хворобою серця (ІХС), гіпертонічною хворобою (ГХ), що є причиною низької ефективності лікування через погану переносність протитуберкульозних препаратів [3, 4]. Питання поширеності та особливостей перебігу серцево-судинної патології у хворих на туберкульоз легень на сучасному етапі вивчено недостатньо. Загалом, проблема туберкульозу легень у поєднанні із супутньою, зокрема, кардіоваскулярною патологією, є доволі актуальною і потребує подальшого дослідження. Основною метою нашого дослідження було з'ясувати переносність АМБП і ефективність лікування у хворих на туберкульоз легень в залежності від серцево-судинної патології.

Пацієнти і методи

З проаналізованих 12 470 медичних карт стаціонарних хворих, які знаходились у стаціонарі обласного протитуберкульозного диспансеру за останнє десятиріччя, туберкульозом легень страждало 6880 (55,17 %) хворих. У хворих на туберкульоз легень ускладнення і супровідні захворювання з боку кардіоваскулярної системи спостерігались відповідно у 26,52 і 11,42 % пацієнтів.

Аналізу піддано 212 хворих на туберкульоз легень у поєднанні з серцево-судинними захворюваннями (ІХС, ГХ, ВСД/НЦД) і ускладненнями (ХЛС, міокардіопатія) та

212 пацієнтів без супутньої серцево-судинної патології, які були репрезентативні за віком, статтю, типом туберкульозного процесу і клінічною формою туберкульозу легень. АМБТ проводилася згідно сучасних вимог, відповідно до I, II та IV категорій. Всебічне клініко-рентгенологічне, лабораторне та інструментальне обстеження проводилося в перші дні перебування хворих у стаціонарі та в динаміці. Цифровий матеріал піддавали статистичній обробці з вирахуванням показника достовірності.

Результати досліджень та їх обговорення

У структурі хворих (табл. 1) переважали пацієнти чоловічої статі (73,58 %), віком понад 50 років (57,55 %); мешканці села (73,11 %). Отже, у мешканців села чоловічої статі найчастіше констатовано поєднання туберкульозу із серцево-судинною патологією, що слід пояснити недбайливим ставленням до свого здоров'я, вживанням алкоголю та палінням. У них же туберкульозний процес у 74,5 % випадків був поширеним і деструктивним.

Із 212 пацієнтів порожнини розпаду були у 158 (74,53 %), МБТ виділяли 145 (68,40 %) хворих на туберкульоз легень у поєднанні із серцево-судинною патологією.

Скарги і об'єктивні симптоми з боку серцево-судинної системи, що виникли під час хіміотерапії, наведені в таблиці 2. Скарги і об'єктивні симптоми з боку серцево-судинної системи у хворих на туберкульоз легень і супутню серцево-судинну патологію спостерігались значно частіше, ніж у пацієнтів без такої. Частими скаргами, які виникали в процесі хіміотерапії у хворих із супутньою серцево-судинною патологією, були: серцебиття, біль в ділянці серця, біль голови. Вони виникали переважно у хворих на туберкульоз легень у поєднанні з ІХС, ВСД/НЦД, в загальному у 48,11 %, тобто у кожного другого пацієнта. Своєчасне застосування патогенетичних засобів, зокрема кардіопротекторів метаболічного ряду (тіотриазолін,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Структура хворих на туберкульоз легень у поєднанні зі серцево-судинною патологією, %

Показник		ІХС (n=74)	ГХ (n=38)	НЦД/ВСД (n=20)	ХЛС (n=34)	Міокардіо- патія (n=46)	Разом (n=212)
Стать	чоловіки	70,27*	76,32*	65,0	79,41*	76,09*	73,58*
	жінки	29,73	23,68	35,0	20,59	23,91	26,42
Вік	до 50 років	14,86	26,32	75,0	64,71	69,57	42,45
	понад 50 років	85,14*	73,68*	25,0*	35,29*	30,43*	57,55*
Місце проживання	місто	24,32	26,32	30,0	32,35	26,09	26,89
	село	75,68*	73,68*	70,0*	67,65*	73,91*	73,11*
Тип туберкульозного процесу	ВДТБЛ	60,81	71,06	80,0	70,59	69,57	67,92
	РТБЛ	20,27*	23,68*	10,0*	29,41*	21,74*	21,70*
	ХТБЛ	18,92*	5,26*	10,0*	–	8,69*	10,38*
Клінічна форма туберкульозу легень	вогнищевий	2,70	2,63	5,0	–	8,69	3,77
	інфільтративний	33,78*	57,89*	45,0*	52,94*	34,78*	42,45*
	дисемінований	39,19*	34,22*	40,0*	38,24*	45,65*	39,63*
	фіброзно-кавернозний	24,33*	5,26	10,0	8,82*	10,87	14,15*
МБТ	+	71,62	55,26	70,0	73,53	69,57	68,40
Порожнини розпаду	+	74,32	60,53	65,0	85,29	82,61	74,53

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з показниками жіночої статі, віком до 50 років, жителями міста, хворими на ВДТБЛ, вогнищевий туберкульоз ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Скарги і об'єктивні симптоми, що виникли в процесі хіміотерапії, %

Скарги і об'єктивний симптом	ІХС (n=74)	ГХ (n=38)	ВСД/НЦД (n=20)	ХЛС (n=34)	Міокардіопатія (n=46)	Без супровідної серцево-судинної патології (n=212)
Біль в ділянці серця	32,43*	28,95*	25,0	14,71	17,39	6,60
Серцебиття	35,14*	39,47*	40,0*	23,53*	17,39	8,49
Біль голови	28,38*	31,58*	25,0*	11,76	6,52	4,25
Задишка	16,22*	5,26	–	23,53*	4,35	4,25
Ціаноз	2,70*	–	–	–	–	–
Набряки	5,41*	5,26*	–	8,82*	–	–

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з показниками хворих без супутньої серцево-судинної патології ($p < 0,05$).

АТФ, предуктал, мілдронат), чи відміна хіміопрепарату або зменшення його дози дозволило продовжувати призначений режим лікування. У 28 (13,21 %) хворих той чи інший протитуберкульозний препарат був відмінений через виражений побічний ефект з боку серцево-судинної системи. Частіше хворі не переносили ізоніазид, стрептоміцин і офлоксацин. Стрептоміцин негативно впливав на скоротливу здатність міокарда і коронарний кровообіг, особливо у випадку ішемії міокарда. Ізоніазид теж знижував скоротливу здатність міокарда, порушував метаболізм серцевого м'яза і сповільнював внутрішлуночкову провідність, передусім у хворих з міокардіопатією, ХЛС.

В процесі хіміотерапії частіше побічні реакції спостерігалися у хворих з НЦД/ВСД, ІХС, рідше – з міокардіопатією. Загалом, побічні ефекти спостерігалися у 48,11 % хворих на туберкульоз легень у поєднанні з серцево-судинною патологією. Найчастіше побічні реакції виникали при застосуванні ізоніазиду, стрептоміцину, амікацину, фторхінолонів. Все це вимагає особливої обережності при АМБТ хворих на туберкульоз легень у поєднанні з серцево-судинною патологією. При перших ознаках непереносності потрібно своєчасно адекватно адаптувати чи навіть відмінити препарат, застосовувати патогенетичні засоби, передусім кардіопротектори. Недотримання належної обережності, протипоказань до використання ту-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

беркулостатичних препаратів при такій складній комбінації недуг може призвести до небажаних наслідків, навіть до інфаркту міокарда.

При призначенні АМБП хворим на туберкульоз легень із супутніми серцево-судинними недугами необхідно керуватися строгим індивідуальним підходом, і лікування повинно проводитися під регулярним клінічним і електрокардіографічним

контролем. Хворим на туберкульоз легень та супровідну ІХС потрібно застосовувати коронаролітики (нітросорбід), а також блокатори β -адренергічних рецепторів (метопролол, бісопролол).

Результати лікування хворих на туберкульоз легень і супутню серцево-судинну патологію приведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень із серцево-судинною патологією, %

Ефективність лікування	ІХС (n=74)	ГХ (n=38)	НЦД/ ВСД (n=20)	ХЛС (n=34)	Міокардіопатія (n=46)	Разом (n=212)	Без супутньої серцево-судинної патології (n=212)
Загоєння порожнини розпаду	36,36	60,87	61,54	27,59	36,84	40,51*	69,99
Припинення бактеріовиділення	56,66	76,19	71,43	60,0	75,0	65,52*	87,95
Вилікування	52,70	60,53	60,0	47,06	60,87	55,66*	75,94
Неефективне лікування	43,45	39,47	40,0	50,0	39,13	42,47*	28,93
Летальний вислід	3,85	–	–	2,94	–	1,87*	–

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з показниками хворих без супутньої серцево-судинної патології ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 3, вища ефективність лікування за даними загоєння порожнин розпаду і припинення бактеріовиділення спостерігалася у хворих на туберкульоз легень у поєднанні з ВСД/НЦД, ГХ; найнижча – у пацієнтів з ХЛС. Загалом, результати лікування хворих на туберкульоз легень із супутньою серцево-судинною патологією доволі низькі, загоєння порожнин розпаду – у 40,51 %, припинення бактеріовиділення – у 65,52 % випадків, в той час як у хворих без такої патології відповідно у 69,99 і 87,95 %. Це, передусім, зумовлено супутньою патологією і поганою переносністю АМБП.

Висновки

1. Серцево-судинна патологія у хворих на туберкульоз легень спостерігається у кожного десятого пацієнта і має тенденцію до подальшого зростання.

2. Лікування таких хворих складне і потребує особливої обережності при призначенні АМБП і динамічного ЕКГ-контролю. За необхідності слід застосовувати своєчасну адекватну корекцію хіміо-і патогенетичної терапії з використанням кардіопротекторів метаболічного ряду.

3. Низькі результати лікування хворих на туберкульоз легень і супутню серцево-судинну патологію зумовлені тяжким загальним станом хворих, віковими змінами і непереносністю АМБП, несвоєчасна корекція лікування може трагічно закінчитись для хворого.

Література

- Блажко В.І., Ефимов В.В. Хроническое легочное сердце у больных с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких: особенности патогенеза и новые возможности лечения // Укр. терапевт. журнал. – 2006. – № 1. – С. 114-118.
- Особенности интервала QT на ЭКГ у пациентов с различными формами туберкулёза органов дыхания / Ф.М. Мицкевич, Н.В. Куцан, В.Н. Молочко, С.В. Йонина // Проблемы фтизиатрической и пульмонологической служб на современном этапе: Материалы VII съезда фтизиатров Республики Беларусь. – Минск, 22-23 мая 2008 г. – Минск, 2008. – С. 214-216.
- Погорелов В.М. Особенности патогенезу, перебігу захворювання та лікування хворих з поєднаною патологією: ішемічною хворобою серця і хронічним легеневим серцем (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Харків, 2003. – 38 с.
- Особенности ишемической болезни сердца у больных туберкулёзом лёгких / А.Е. Дитятков, А.Э. Радзевич, Н.А. Ситникова, В.А. Тихонов // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2006. – № 1. – С. 42-44.

**TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG
TUBERCULOSIS IN COMBINATION
WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY**

S.I. Kornaha

SUMMARY. The paper presents results of treating of 212 with lung tuberculosis patients combined with

cardiovascular diseases and complications – CLH, myocardiopathy.

Key words: lung tuberculosis, cardiovascular disease, adverse reactions, treatment.

Отримано 5.05.2011 р.

© Романенко Т.А., Біломеря Т.А., 2011
УДК 616.921.8-097(477.62)

Т.А. Романенко, Т.А. Біломеря

**ІМУНОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ДО КАШЛЮКУ НАСЕЛЕННЯ
ДОНЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ**

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького,
Донецька обласна санітарно-епідеміологічна станція

Методом ІФА визначено концентрацію протикашлюкових антитіл у населення різного віку, що мешкає в Донецькій області. Встановлено низький рівень імунітету населення. Дітей 6-7-річного віку розцінено як групу ризику. Підтверджено вагоме значення імунітологічного моніторингу в системі епідеміологічного нагляду за кашлюком.

Ключові слова: кашлюк, імунітет, моніторинг, групи ризику.

Проблема зниження захворюваності на кашлюк до рівня, нижчого за 1 випадок на 100 тис. населення, як регламентовано Європейським Регіональним Бюро ВООЗ, для України є актуальною і може бути вирішена шляхом удосконалення вакцинопрофілактики кашлюку та оптимізації епідеміологічного нагляду за ним.

Стеження за станом популяційного імунітету проти вакцинокованих інфекцій є важливим елементом епідеміологічного нагляду на екосистемному рівні, бо воно дозволяє оцінити імунітет за роками, територіями, групами населення, удосконалити вакцинопрофілактику. Що ж стосується моніторингу імунітологічної структури до кашлюку, то в Україні такі дослідження проводяться вибірково і несистематично, хоча вони регламентовані чинним наказом МОЗ України № 441 від 04.07.2006. То ж і у вітчизняній літературі це актуальне питання висвітлюється досить рідко [1, 2].

Мета роботи полягала у вивченні сучасними методами імунітологічної структури до кашлюку населення Донецької області для виявлення вікових груп ризику кашлюкової інфекції.

Матеріали і методи

Методом ІФА, що є рекомендованим ВООЗ і загальноновизнаним для міжнародних досліджень, обстежено 265 осіб, що мешкають у Донецькій області, в тому числі 202 дитини різного віку, 25 підлітків 15-17 років, 38 дорослих віком 18-30 років. В ІФА використовували тест-систему виробництва *Legal Manufacturer: DRG Instruments, Germany*, яка призначена для виявлення антитіл класу Ig G до *Bordetella pertussis toxin* у сироватках крові людини. Результати визначення концентрації імунітоглобулінів були виражені в DU – міжнародних умовних DRG (аббревіатура виробника) одиницях. Рівень протикашлюкового імунітету оцінювали за такими критеріями: 0,0-8,9 DU/мл – серонегативні особи (імунітет відсутній), 9,0-11,0 DU/мл – не захищені від кашлюку особи, 11,1-15,0 DU/мл – слабкий рівень імунітету, 15,1-25,0 DU/мл – середній рівень імунітету, 25,1 DU/мл і вище – високий рівень імунітету.

Результати досліджень та їх обговорення

Рівень імунітету проти кашлюку всього населення характеризувався невисокими показниками: частка серонегативних складала 61,9 % обстежених осіб, незахищеними були 17,4 %, слаб-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кий імунітет мали 14,3 %, на середньому рівні він був у 6,4 % та на високому рівні – лише в 1 обстеженої особи. Середній показник концентрації специфічних імуноглобулінів склав 4,7 DU/мл. Імунний прошарок у групах дітей, підлітків і дорослих мав суттєві відмінності. Найнижчий рівень імунітету за показниками середньої концентрації імуноглобулінів, частки серонегативних, частки осіб з се-

реднім і високим рівнем антитіл визначено в осіб 15-17 років, а найвищий – у дорослих (табл. 1). Показники імунітету дітей до 14 років займали середню позицію порівняно з імунітетом дорослих і підлітків. Серед них частка серонегативних становила 62,8 %, незахищених від кашлюку – 16,3 %, осіб з низьким рівнем імунітету – 14,4 %, з середнім і високим рівнем – 6,5 %.

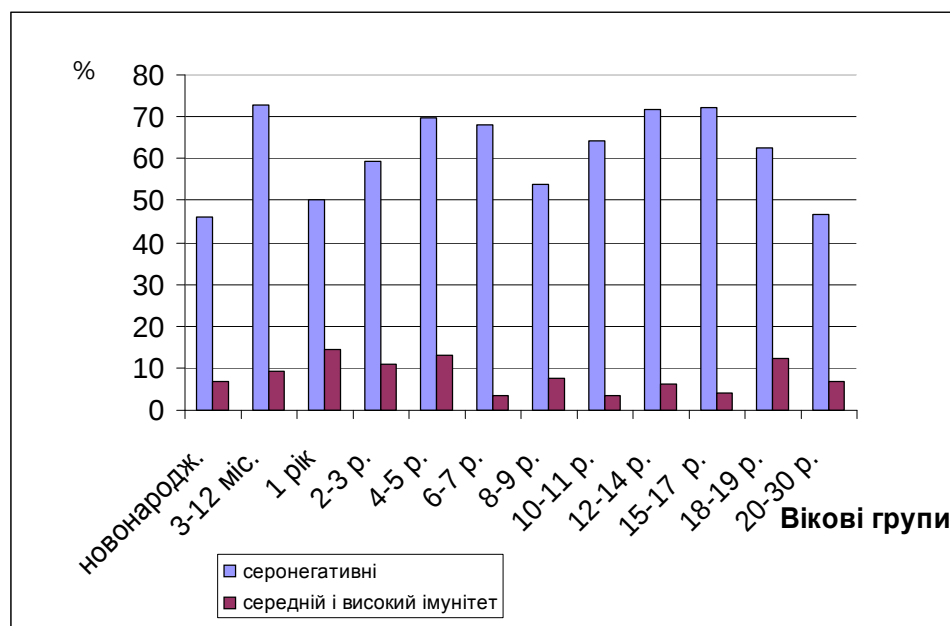
Таблиця 1

Стан протикашлюкового імунітету населення Донецької області

Вікова група	Кількість обстежених	Середній показник концентрації антитіл	Частка осіб з концентрацією антитіл (DU/мл)			
			0,0	9,0-11,0	11,1-15,0	15,1-25,0
Діти	202	4,61	62,8±5,2	16,3±3,2	14,4±3,2	6,5±2,6
Підлітки	25	4,03	72,0±7,7	8,0±2,8	16,0±3,9	4,0±1,9
Дорослі	38	5,77	50,0±6,4	28,9±5,1	13,2±3,5	7,9±2,8
Все населення	265	4,72	61,9±3,5	17,4±3,0	14,3±3,0	6,4±2,44

Детальний аналіз імунологічної структури до кашлюку дитячого населення різного віку дозволив виявити суттєві відмінності у вікових групах дітей (мал. 1). Так, серед новонароджених (n=13) менше половини немовлят (46,1 %) не мали в сироватці крові антитіл до кашлюкового збудника, а 23,1 % були захищеними від кашлюку. Цікаво, що імунологічна структура до кашлюку у групі дорослих репродуктивного віку, а саме 20-30 ро-

ків (n=30), майже повністю співпадала з показниками новонароджених (46,7 % серонегативних та 23,3 % осіб з рівнем імунітету, вищим за 11,1 DU/мл). Середній показник концентрації специфічних антитіл у новонароджених і дорослих був на однаковому рівні (6,8 і 6,1 DU/мл відповідно). Тобто, виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між імунітетом дорослих репродуктивного віку та новонароджених дітей (r=+0,71).



Мал. 1. Частка серонегативних та осіб із середнім і високим рівнем імунітету проти кашлюку серед населення різного віку.

Серед немовлят віком 3-12 місяців ($n=11$) був найвищий відсоток осіб, у сироватці крові яких не виявлялись протикашлюкові антитіла (72,7 %). На нашу думку, це зумовлено утратою природного материнського імунітету з подорослішанням дітей, але штучний поствакцинальний імунітет ще не встиг сформуватись, бо у них курс профілактичних щеплень проти кашлюку згідно Національного календаря ще не закінчено. Отримані дані підтверджують той факт, що для формування повноцінного імунітету проти кашлюку дитині недостатньо одного чи двох щеплень, їй необхідно отримати повний курс імунізації (4 щеплення), при цьому не розтягуючи у часі схему щеплень.

У дітей віком 1 рік ($n=14$) частка серонегативних зменшилась до 50,0 %, а частка осіб з середнім і високим вмістом антитіл зросла до 14,3 %. Діти цього віку захищені від кашлюку краще порівняно з дітьми інших вікових груп, що, імовірно, пояснюється станом їх щепленості. На другому році життя продовжує формуватись вакцинальний імунітет та у 18 місяців діти отримують ревакцинацію, що має сприяти формуванню повноцінного імунітету. Тобто, ці результати є підтвердженням імунологічної ефективності вакцинопрофілактики кашлюку.

У наступних вікових групах (від 2-3 до 6-7 років) із віддаленням з моменту отримання щеплень до вступу до школи відбувалось поступове зниження рівня імунітету проти кашлюку. Так, серед дітей 6-7 років ($n=28$) 78,6 % були сприйнятливими до кашлюку, лише 3,6 % мали напруженість імунітету, вищу за 15,0 DU/мл, що дозволяє розцінити їх як контингент ризику, який потребує додаткових профілактичних заходів, спрямованих на підсилення імунітету.

Стан імунітету школярів 8-9 років характеризувався кращими показниками: частка серонегативних зменшилась до 53,8 %, середній показник концентрації антитіл підвищився на 34,5 % і становив 5,7 DU/мл. Можливо, активне проепідемічування у нещодавно сформованих шкільних колективах першокласників, при якому, імовірно, багато клінічних випадків кашлюку не діагностується, спричинило підсилення протикашлюкового захисту цього контингенту дітей.

У школярів від 10-11 до 15-17 років відбувалось поступове зниження імунного прошарку: частка серонегативних становила 64,3-72,0 %, осіб з вмістом антитіл на рівні, вищому за 15,0 DU/мл, – 4,0-6,3 %. Імунітет осіб 18-19 та 20-30 років характеризувався кращими показниками, ніж попередніх вікових груп.

Тож, вивчення імунологічної структури до кашлюку населення Донецької області показало, що отримані шляхом використання сучасного методу ІФА результати об'єктивно свідчать про стан імунітету проти даної інфекції, який логічно пояснюється епідемічною ситуацією з кашлюку та організацією його вакцинопрофілактики. Привертає увагу низький рівень популяційного імунітету проти кашлюку населення Донецької області, причини якого потребують додаткового вивчення. Факторами, що спричиняють таке положення, окрім стану організації вакцинопрофілактики, можуть бути екологічно несприятливі умови мешкання у Донецькому регіоні, які негативно впливають на стан неспецифічної резистентності і специфічного імунітету та, зрештою, на захворюваність [3].

Висновки

1. Діти другого року життя мають найкращі показники протикашлюкового імунітету, що підтверджує імунологічну ефективність вакцинопрофілактики кашлюку, а діти 6-7 років мають найслабший імунітет, розцінюються як група ризику, що потребує додаткових заходів вакцинопрофілактики.

2. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні імунологічної структури до кашлюку населення різних регіонів України, удосконаленні організації імунологічного моніторингу, використанні отриманих результатів для виявлення груп і територій ризику цієї інфекції.

Література

1. Стан імунітету різних контингентів населення до керуваних інфекцій / Ю.Л. Волянський, С.В. Калініченко, О.А. Тарасов та ін. // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 3. – С. 11-14.
2. Стан популяційного імунітету проти кашлюку у південному та східному регіонах України / Т.А. Романенко, І.П. Колеснікова, Т.А. Біломеря та ін. // Вісник гігієни та епідеміології. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 132-133.
3. Коклюш в одном из промышленных регионов страны / Е.И. Беседина, А.Д. Усенко, И.В. Коктышев, Л.И. Слюсарь // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 79-82.

PERTUSSIS IMMUNOLOGICAL STRUCTURE OF POPULATION OF DONETSK REGION

T.A. Romanenko, T.A. Bilomeria

SUMMARY. The concentration of antipertussis antibodies ascertain the method of ELISA at the population of different age, living in Donetsk region. The low level of immunity of population is set. 6-7-years-old children are considered as a group of risk.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

The important value of immunomonitoring is confirmed in the system of epidemiology supervision after pertussis.

Key words: *pertussis, immunity, monitoring, groups of risk.*

Отримано 4.05.2011 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 616.981.49(477)

**В.О. Панічев, С.І. Климнюк, О.В. Покришко, Б.Є. Козяр, О.В. Дмитришак,
О.В. Вахтарчук, І.В. Кулачковська**

МОНІТОРИНГ ЦИРКУЛЯЦІЇ ЗБУДНИКІВ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ НА ТЕРИТОРІЇ ТЕРНОПОЛЯ ПРОТЯГОМ 2009-2010 рр.

Тернопільська міська санітарно-епідеміологічна станція,
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено результати вивчення епідеміологічних аспектів сальмонельозу в м. Тернополі протягом 2009-2010 рр. Отримані дані свідчать про необхідність постійного моніторингу за циркулюючими штамми сальмонел, їх чутливістю до антибіотиків.

Ключові слова: *сальмонельоз, бактеріоносійство, антибіотикорезистентність.*

Гострі кишкові інфекції є важливою причиною захворюваності як в Україні, так і в розвинутих країнах світу, віддзеркалюючи насущні проблеми, пов'язані із забрудненням довкілля, питної води та харчових продуктів збудниками кишкових інфекцій [1-5]. Сальмонельоз займає провідне місце в структурі діарейних захворювань бактерійної етіології [6]. Більш як 400 різних сероварів *Salmonella spp.* спричиняють цю антропозоонозну інфекцію, яка може мати гострий перебіг із вираженими клінічними ознаками або у вигляді безсимптомного бактеріоносійства збудника, що є, в свою чергу, більш небезпечним в епідеміологічному значенні [7]. На виникнення бактеріоносійства впливає необґрунтоване призначення лікарями антибіотикотерапії при легкому перебігу тих чи інших захворювань, доступність лікарських засобів у аптечній мережі та неконтрольоване використання антибіотиків серед населення. Крім того, важливу роль у розповсюдженні бактеріо-

носійства відіграє використання субтерапевтичних доз антимікробних засобів у сільському господарстві для прискорення росту птахів та тварин [8]. За офіційними даними, порівняно з минулим роком, у цьому році захворюваність на сальмонельоз в Україні збільшилася на 22 % [9]. Ось чому пріоритетним напрямком державної стратегії покращення здоров'я населення України на даному етапі є запобігання інфекційної захворюваності взагалі [10].

Метою роботи було проведення моніторингу циркуляції штамів сальмонел та їх чутливості до антибіотиків, що є невід'ємною складовою епідемічного нагляду за сальмонельозною інфекцією.

Матеріали і методи

Матеріал, доставлений у бактеріологічну лабораторію, висівали на селективні живильні середовища Ендо, Плоскірева, кров'яний і вісмут-сульфіт-агар. Після інкубації при оптимальній температурі проводили первинну диференціацію патогенних збудників. Ідентифікацію виділених культур виконували за допомогою API-20 ентеротестів та аглютинуючих специфічних сироваток згідно схеми Кауфмана-Уайта [11]. Скринінг культур на чутливість до антибіотиків проводили згідно Наказу МОЗ України № 167 від 5.04.2007 р. «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактерійних препаратів» за допомогою диско-дифузійного методу на агарі Мюлера-Хінтона [12].

Результати досліджень та їх обговорення

Протягом останніх років на території м. Тернополя захворюваність на сальмонельоз носила спорадичний характер. У 2009-2010 рр. виявлено 81 хворого і бактеріоносія. Діагноз сальмонельозу бактеріологічно був підтверджений у 60 % хворих виявленням збудника з фекалій, у 31 % – із сечі, у 7 % – з крові, у 2 % – із сечі й фекалій одночасно.

У 2009 р. інцидентність (сумарна кількість випадків захворюваності та бактеріоносійства) ста-

новила 54 випадки (табл. 1). Інтенсивний показник, порівняно з 2008 р., зріс у 4 рази і становив 12,51 випадку на 100 тис. населення. Було зареєстровано 27 випадків сальмонельозу й 27 випадків бактеріоносійства. У липні-вересні 2009 р. зафіксовано максимальний показник захворюваності, який на території міста не проявлявся протягом останніх 10 років. Епідситуація набрала обертів епідемічного неблагополуччя.

Таблиця 1

Число випадків захворюваності на сальмонельоз та бактеріоносійства на території м. Тернополя в 2009-2010 рр.

Рік/місяць	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2009	2	4	2	1	2	1	11	20	5	2	2	2
2010	5	0	3	7	0	2	4	3	1	1	1	0
Інтенсивний показник	1,6	1,1	1,4	1,7	1,7	1,5	1,4	1,7	2,4	2,5	1,6	1,5

Під час проходження профілактичного медичного огляду в 2009 р. спеціалістами бактеріологічної лабораторії Тернопільської міської СЕС виявлено 5 випадків прихованої форми сальмонельозу серед декретованого населення, під час планових перевірок об'єктів підвищеного епідризику при обстеженні контактних дітей та персоналу організованих закладів – 27 бактеріоносіїв.

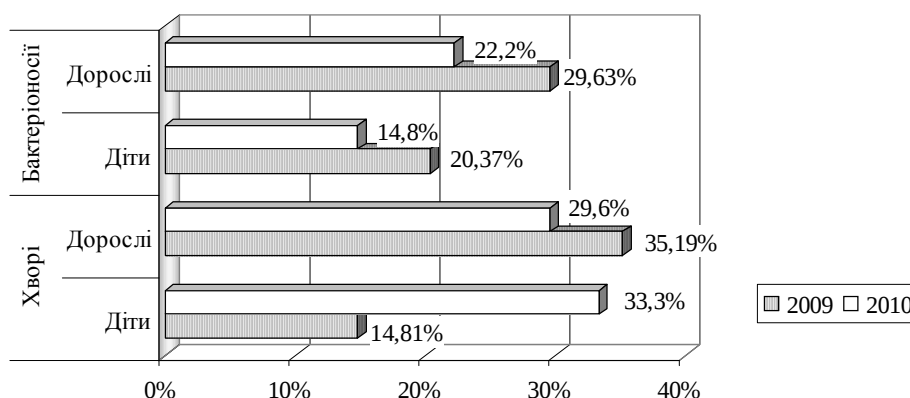
Лабораторно розшифровано етіологічну структуру сальмонельозних інфекцій за серогрупами. Дев'ять захворювань були спричинені *S. typhimurium*, група O:4 (B), 17 – *S. enteritidis*, група O:9 (D1), 1 – *S. concord*, група O:7 (C₁). Бактеріоносійство було зумовлене 26 штамми *S. typhimurium* й 1 – *S. enteritidis*.

У 2010 р. на території Тернополя інцидентність становила 27 випадків (табл. 1). Було зареєстровано 17 випадків сальмонельозу й 10 випадків бактеріоносійства. Інтенсивний показник захворюваності становив 7,81 випадку на 100 тис. на-

селення, інтенсивний показник бактеріоносійства – 4,6 на 100 тис. населення.

Лабораторно діагноз сальмонельоз підтверджено у 16 хворих. В 1 випадку діагноз виставлено лише на основі клінічної симптоматики та епід-анамнезу. У 15 хворих сальмонельоз був спричинений штамми *S. enteritidis*, у 1 – *S. typhimurium*. Серед декретованого населення виявлено носійство *S. enteritidis* (7 випадків), *S. typhimurium* (2), *S. give* (1). Варіант *S. give* O:3,10 (E₁) зареєстрований на території м. Тернополя вперше. З епід-анамнезу стало відомо, що бактеріоносій цього штаму тимчасово проживав 3 міс. за кордоном.

Вивчення вікової структури сальмонельозної інфекції продемонструвало, що доросле населення виявилось більш сприйнятливим до неї, ніж діти (мал. 1). Слід відмітити, що носійство *Salmonella* spp. було найпоширеніше серед працездатного населення, особливо декретованих груп.



Мал. 1. Вікова структура хворих на сальмонельоз і бактеріоносіїв у м. Тернополі в 2009-2010 рр.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз чутливості досліджуваних штамів сальмонел до антибіотиків показав, що виділені в 2009 р. бактерії були стійкими до хлорамфеніколу, тетрацикліну, доксицикліну; у 2010 р. – до ампіциліну, тетрацикліну, доксицикліну; помірно-стійкими в 2009 р. – до ампіциліну, цефотаксиму, в 2010 р. – до норфлуксацину, офлоксацину, (табл. 2). Більшість висіяних штамів сальмонел у 2009 р. чутливі до ципрофлуксацину, норфлуксацину, офлоксацину, котримоксазолу, в 2010 р. – до хлорамфеніколу, цефотаксиму, цефтриаксону, ципрофлуксацину.

Таблиця 2
Антибіотикочутливість виділених штамів сальмонел

Антибіотик	2009 р.	2010 р.
Ампіцилін	+/-	-
Цефтриаксон	+	+
Цефотаксим	+/-	+
Офлоксацин	+	+/-
Норфлуксацин	+	+/-
Ципрофлуксацин	+	+
Хлорамфенікол	-	+
Тетрациклін	-	-
Доксициклін	-	-

Примітки: чутливі «+», помірно-стійкі «+/-», резистентні «-».

Висновки

1. Динаміка захворюваності на сальмонельоз серед населення м. Тернополя за останні 2 роки свідчить, що більш сприйнятливим до інфекції контингентом є доросле населення.

2. Необхідно проводити постійний моніторинг за циркулюючими штамми сальмонел, їх чутливістю до антибіотиків.

3. Перспективи подальших досліджень полягають у розробці та впровадженні систематичних заходів щодо запобігання поширенню сальмонел та контролю за набуттям мікроорганізмами резистентності до лікарських засобів.

Література

1. Андрейчин М.А., Копча В.С. Епідеміологія: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 382 с.
2. Актуальність проблеми інфекційної захворюваності залишається. МОЗ повідомляє / Бобильова О.О., Бережнов С.П., Мухарська Л.М. та ін. // Сучасні інфекції. – 2003. – № 1. – С. 4-14.

3. Аналіз захворюваності дітей на шигельози, сальмонельози та гастроентероколіти в Полтавській області / М.М. Пеший, В.І. Ільченко, С.М. Танянська, В.П. Бойко // http://www.nbuv.gov.ua/portal/Chem_Biol/Savm/2008_13/g15/18.htm

4. Hallstrom K. Salmonella Interaction with and Passage through the Intestinal Mucosa: Through the Lens of the Organism / K. Hallstrom, B.A. McCormick // Front Microbiol. – 2011. – 2:88. // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747800>

5. Salmonella-Salmonellosis-Rare presentations of a common pathogen / N Kaistha., V. Gupta, S. Sidhu, J. Chander // Asian Pac. J. Trop. Med. – 2011. – Vol. 4, № 5. – P. 417-420.

6. Steffen R. Epidemiology of Traveler's Diarrhea / R. Steffen // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41, № 8. – P. 5536-5540.

7. Діагностика, терапія і профілактика інфекційних хвороб в умовах поліклініки / За ред. М.А. Андрейчина. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – Л.: вид-во «Медицина газета України», 1996. – 352 с.

8. 2nd Joint FAO/OIE/WHO Workshop on Non-human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Management Options / Oslo, Norway, 15-18 March 2004 // <http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/nov2003/en/index.html>

9. http://24tv.ua/home/showSingleNews.do?v_ukrayini_zrosta_zahvoryuvanist_na_salmoneloz-8objectId=43465

10. Москаленко В.Ф. Концепція розвитку охорони здоров'я населення України. – К., 2001. – 30 с.

11. Современная полная схема Кауфмана-Уайта / 8-е издание // WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella, Michel Y. Popoff, Institut Pasteur, 28 rue du Dr. Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. – 2011. – 47 с.

12. Наказ МОЗ України № 167 від 5.04.2007 р. «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактерійних препаратів» за допомогою диско-дифузійного методу на агарі Мюллера-Хінтона.

MONITORING OF CAUSATIVE AGENTS OF SALMONELLOSIS CIRCULATION IN TERNOPIL IN 2009-2010 YEARS

V.O. Panichev, S.I. Klymnyuk, O.V. Pokryshko, B.Ye. Kozlyar, O.V. Dmytryshak, O.V. Vakhtarchuk, I.V. Kulachkovska

SUMMARY. The epidemiological aspects of salmonellosis in Ternopil during 2009-2010 years are presented.

The received results suggest that it is important to do continuous monitoring of circulating of salmonella strains and their susceptibility to antibiotics.

Key words: salmonellosis, carrier, resistance to antibiotics.

Отримано 1.08.2011 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 579.61:616-093/-098

**І.А. Воронкіна, С.А. Деркач, І.А. Крилова, Л.С. Габишева, М.І. Краснов,
Т.Л. Піддубна**

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ПОЗАГОСПІТАЛЬНИХ ІЗОЛЯТІВ *S. AUREUS*, ВИЛУЧЕНИХ ІЗ КИШЕЧНИКУ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»,
Київська районна санітарно-епідеміологічна станція м. Харкова

*Визначено антибіотикорезистентність позагоспітальних ізолятів *S. aureus*, циркулюючих у Харківському регіоні. Встановлено, що половина всіх виділених з кишечника *S. aureus* є MRSA. Визначення чутливості до антибіотиків MRSA та MSSA штамів показало достовірно вищу кількість резистентних штамів до різних груп антибіотиків серед MRSA. Третина позагоспітальних ізолятів MRSA підозрілі на генетично детерміновану стійкість до оксациліну (наявність гену *tesA*). У решти штамів стійкість до оксациліну обумовлена гіперпродукцією *b*-лактамаз.*

Ключові слова: *S. aureus*, метицилінорезистентність, чутливість до антибіотиків.

Останнім часом все більшою проблемою медицини стає зростаюча резистентність мікроорганізмів до антибактерійних препаратів [1, 2]. Це пов'язано з нераціональним використанням антибіотиків широкого спектру дії, які все частіше застосовують починаючи з реанімаційних відділень, пологових будинків, дитячих поліклінік та закінчуючи самостійним лікуванням населення, без призначення лікарем, без визначення чутливості і дотримання доз та схеми терапії. Основна небезпека такого лікування полягає в тому, що воно сприяє штучній селекції умовно патогенних мікроорганізмів із множинною антибіотикорезистентністю. Антибіотики пригнічують ріст нормальної мікрофлори кишечника, що сприяє розмноженню бактерій, які здобули стійкість до цих препаратів. Таким чином, зміна спектру чутливості до антибіотиків має місце як у стаціонарах, де формуються госпітальні штами, так і взагалі на конкретній території за певний період часу.

На сьогодні спостерігається збільшення частоти виділення штамів *S. aureus*, резистентних до сучасних антимікробних препаратів, що використовуються в клінічній практиці. Особливої уваги потребують метицилінорезистентні штами стафіло-

коку (MRSA), адже для цієї групи мікроорганізмів характерною є резистентність до всіх β -лактамних антибіотиків, досить часто спостерігається резистентність до аміноглікозидів, макролідів, хінолонів та тетрациклінів [3]. MRSA уперше описано у 60-ті роки минулого століття, що було пов'язано з широким використанням метициліну [4]. На сьогодні в Європі питома вага таких штамів близько 20 %, в Америці цей показник, за даними Національної системи контролю нозокоміальної інфекції (NNIS), складає 59 % [5], в Росії – 33,6 % [6].

З численних досліджень відомо, що MRSA є частим збудником нозокоміальних інфекцій. Та ще однією суттєвою клінічною проблемою стало активне збільшення кількості позалікарняних штамів MRSA. Реконвалесценти з підвищеною проліферацією антибіотикорезистентних бактерій виносять їх у зовнішнє середовище, перетворюючись при цьому у потенційне джерело інфекції. Перші повідомлення з цього приводу опубліковано в Америці в 1982 р. [7], у 2006 р. з'явилися повідомлення про те, що позалікарняний MRSA є найбільш частим збудником інфекцій шкіри та м'яких тканин [8]. Проведені у Росії у 2009 р. дослідження показали, що частка позагоспітальних MRSA, виділених від дітей раннього віку з інфекціями м'яких тканин та шкіри, складала 16 % [9]. Дослідники з Великобританії виявили, що частка таких бактерій серед всіх збудників інфекцій в області хірургічного втручання складала 54 %, при цьому впровадження програми зі скринінгу всіх поступаючих до відділення пацієнтів на носійство MRSA та призначення мупіроцину всім госпіталізованим пацієнтам знизило цей показник на 93 % [10].

В Україні проблема розповсюдженості позалікарняних штамів MRSA вивчена недостатньо. Багатоцентрові дослідження, які б охоплювали більшість регіонів, не проводяться, лише з'являються окремі повідомлення, які не розкривають істинного масштабу даної проблеми [11, 12].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У зв'язку з цим нами проведено дослідження, метою якого було визначення антибіотикорезистентності позагоспітальних ізолятів *S. aureus*, циркулюючих в Харківському регіоні.

Матеріали і методи

Об'єктом досліджень були 120 ізолятів бактерій роду *Staphylococcus*, виділених при дослідженні випадків дисбактеріозу амбулаторних хворих з гнійно-запальними захворюваннями різної локалізації та після перенесеної ГКІ. У всіх пацієнтів виявлено супутній синдром дисбактеріозу кишечника, зумовлений як перенесеною кишковою інфекцією, так і іншими соматичними хворобами (захворювання верхніх дихальних шляхів (ВДШ), піодермії, цистити та ін.), при лікуванні яких призначалась антибактерійна терапія.

Відбір матеріалу для досліджень здійснювали згідно з діючими нормативними документами [13]. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за загальноприйнятими методами.

Резистентність мікроорганізмів до антибіотиків визначали диско-дифузійним методом на середовищі Мюллера-Хінтона з використанням стандартних комерційних дисків (HiMedia, Індія) з оксациліном, пеніциліном, амоксициліном, лінкомицином, азитроміцином, гентаміцином, ванкомицином, лінезолідом, цефоперазоном,

цефтриаксоном, цефтазидимом, цефепімом, цефуроксимом, ципрофлоксацином, ломефлоксацином, моксифлоксацином [14].

З метою виявлення стафілококів з гіперпродукцією β -лактамаз визначали їх чутливість до ампіциліна/сульбактама та амоксиклава, згідно методики [3].

Внутрішній контроль якості визначення чутливості здійснювали з використанням референс-штаму мікроорганізмів *S. aureus* ATCC 25923.

Інтерпретацію результатів визначення чутливості *S. aureus* до антибіотиків проводили згідно діючого Наказу МОЗ України №167 [14].

Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням методів варіаційної статистики. Визначали середню арифметичну (M), середньоквадратичне відхилення (y), помилки середньої арифметичної (m). Оцінку достовірності розбіжностей проводили за критерієм Ст'юдента (t) з урахуванням рівня значущості (p).

Результати досліджень та їх обговорення

При визначенні антибіотикочутливості виділених з кишечника золотистих стафілококів встановлено, що до оксациліну чутливими були (50,0 $\pm$ 4,6) % досліджених штамів. Така ж кількість штамів виявилась і резистентними до цього антибіотика (табл. 1).

Таблиця 1

Результати визначення чутливості до антибіотиків *S. aureus* (n=120)

Антибіотик	Чутливі, %	Помірно чутливі, %	Резистентні, %
Оксацилін	50,0 $\pm$ 4,6	0	50,0 $\pm$ 4,6
Пеніцилін	31,7 $\pm$ 4,3	0	68,3 $\pm$ 4,3
Амоксицилін	29,2 $\pm$ 4,2	0	70,8 $\pm$ 4,2
Ампіцилін/сульбактам	42,5 $\pm$ 4,5	7,5 $\pm$ 2,4	50,0 $\pm$ 4,6
Амоксилав	45,0 $\pm$ 4,6	5,0 $\pm$ 1,9	50,0 $\pm$ 4,6
Лінкомицин	73,3 $\pm$ 4,1	1,7 $\pm$ 1,2	25,0 $\pm$ 3,9
Азитроміцин	93,3 $\pm$ 2,3	0	6,7 $\pm$ 2,3
Гентаміцин	95,0 $\pm$ 2,0	2,5 $\pm$ 1,4	2,5 $\pm$ 1,4
Ванкомицин	94,2 $\pm$ 2,1	0	5,8 $\pm$ 2,1
Лінезолід	100,0 $\pm$ 0,0	0	0
Цефоперазон	58,3 $\pm$ 4,5	0,8 $\pm$ 0,8	40,9 $\pm$ 4,5
Цефтриаксон	58,3 $\pm$ 4,5	0,8 $\pm$ 0,8	40,9 $\pm$ 4,5
Цефтазидим	45,0 $\pm$ 4,6	5,0 $\pm$ 1,9	50,0 $\pm$ 4,6
Цефепім	42,5 $\pm$ 4,5	7,5 $\pm$ 2,4	50,0 $\pm$ 4,6
Цефуроксим	45,0 $\pm$ 4,6	5,0 $\pm$ 1,9	50,0 $\pm$ 4,6
Ципрофлоксацин	94,2 $\pm$ 2,1	0	5,8 $\pm$ 2,1
Ломефлоксацин	99,2 $\pm$ 0,8	0,8 $\pm$ 0,8	0
Моксифлоксацин	99,2 $\pm$ 0,8	0,8 $\pm$ 0,8	0

Чутливість до пеніциліну та амоксициліну складала (31,7 $\pm$ 4,3) та (29,2 $\pm$ 4,2) % відповідно, натомість більша кількість *S. aureus* (а це близько 70,0 %) були стійкими до цих антибіотиків. Помірно-

чутливих золотистих стафілококів до препаратів пеніцилінового ряду не виявлено.

Кількість чутливих штамів до цефалоспоринів (цефоперазону, цефтриаксону, цефтазидиму, це-

фепіму, цефуросиму) коливалась від $(42,5 \pm 4,5)$ до $(58,3 \pm 4,5)\%$. До цефтазидиму і цефуросиму помірно-чутливими були $(5,0 \pm 1,9)\%$, цефепіму $(7,5 \pm 2,4)\%$, цефоперазону та цефтриаксону помірно-чутливим виявився один ізолят *S. aureus*. Половина всіх виділених *S. aureus* проявили резистентність відносно цефтазидиму, цефепіму та цефуросиму – $(50,0 \pm 4,6)\%$. Нечутливими до цефоперазону та цефтриаксону виявились $(40,9 \pm 4,5)\%$ бактерій.

Лінкоміцин виявився активним стосовно $(73,3 \pm 4,1)\%$ *S. aureus*. $(25,0 \pm 3,9)\%$ штамів проявили резистентні властивості стосовно даного препарату.

Досить висока чутливість спостерігалась до фторхінолонів (ципрофлоксацину, ломефлоксацину та моксифлоксацину). Чутливими були від $(94,2 \pm 2,1)$ до $(99,2 \pm 0,8)\%$ усіх виділених золотистих стафілококів. До ломефлоксацину та моксифлоксацину стійких штамів не знайдено, але один штам виявив помірну стійкість. Ципрофлоксацин виявився неактивним стосовно $(5,8 \pm 2,1)\%$ *S. aureus*.

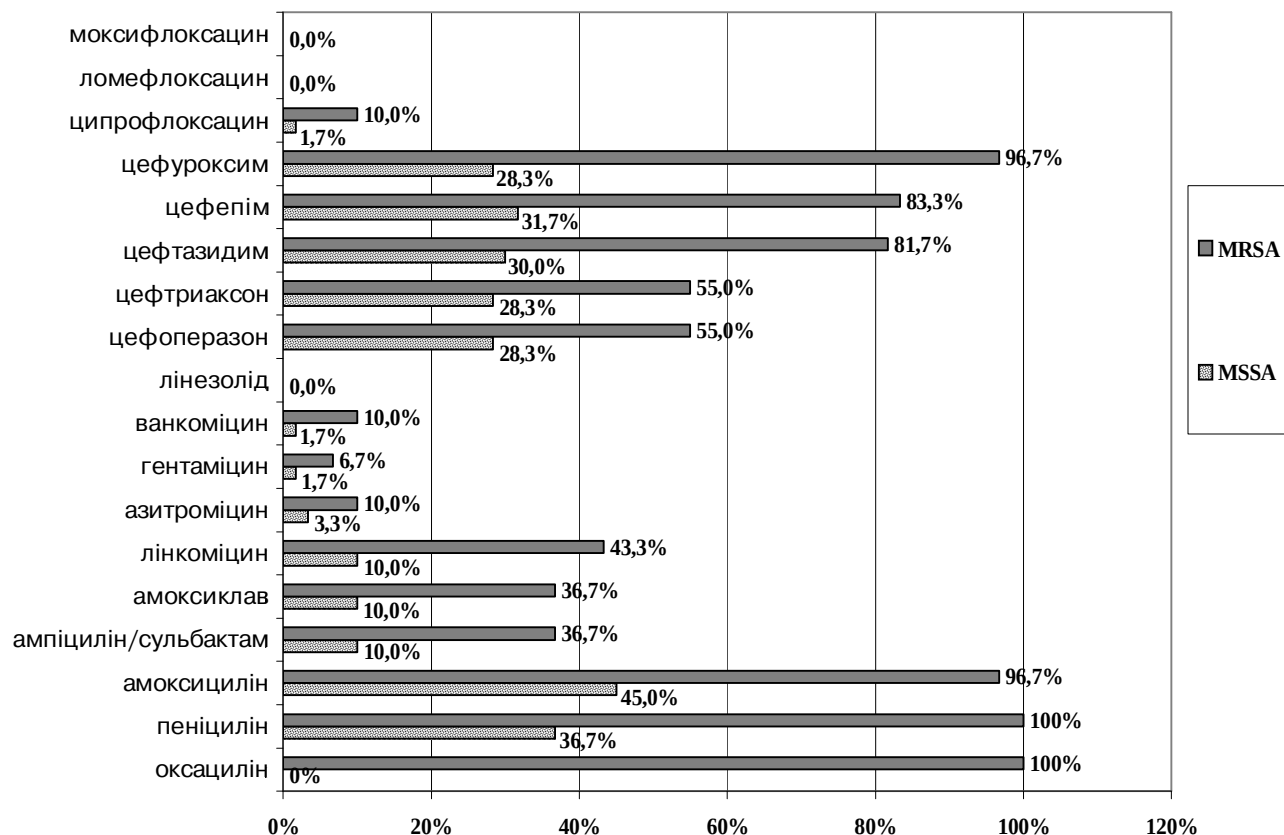
До ванкоміцину кількість чутливих штамів складала $(94,2 \pm 2,1)\%$, резистентних – $(5,8 \pm 2,1)\%$. Усі досліджені штамми були чутливими до лінезоліду.

Визначення чутливості до оксациліну *S. aureus* показало, що $50,0\%$ усіх виділених штамів від хворих з синдромом дисбактеріозу кишечника є метицилінорезистентними.

Відомо, що існує три механізми формування стафілококами резистентності: перший – це продукція додаткового пеніцилінозв'язуючого білка (ПЗБ), який кодується хромосомним геном «*tes A*» – класична, або істинна, резистентність; другий – інактивація внаслідок гіперпродукції β -лактамаз; третій – наявність модифікованих (внаслідок мутацій) нормальних пеніцилінозв'язуючих білків.

Найбільш небезпечними є штами стафілококів, які володіють істинною резистентністю, тому що при зумовлених ними інфекціях терапія β -лактамами антибіотиками, а саме пеніцилінами, цефалоспоридами, карбапенемами та монобактамами, буде неефективною [14, 15]. До того ж, більшість штамів з геном *tes A* є полірезистентними практично до всіх інших класів антибіотиків.

Нами проведено аналіз резистентності до антибіотиків окремо метицилінорезистентних та метициліночутливих *S. aureus* (MSSA) (мал. 1).



Мал. 1. Кількість антибіотикорезистентних штамів *S. aureus* (n=120), %.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявлено достовірно вищу кількість нечутливих штамів серед MRSA до різних груп антибіотиків, ніж серед MSSA ($P \leq 0,1$). Так, до цефуроксиму кількість резистентних штамів серед MRSA складала ($96,7 \pm 1,7$) %, серед MSSA – ($28,3 \pm 4,1$) %, до цефепіму – ($83,3 \pm 3,4$) та ($31,7 \pm 4,2$) % відповідно. До цефтриаксону та цефоперазону стійкість виявили ($55,0 \pm 4,6$) % метицилінорезистентних стафілококів та ($28,3 \pm 4,1$) % метициліночутливих.

Усі метицилінорезистентні штами були резистентними і до пеніциліну. Серед MSSA кількість нечутливих до цього антибіотика штамів складала ($36,7 \pm 4,4$) %.

Встановлено, що ($36,7 \pm 4,4$) % MRSA стійкі до ампіциліна/сульбактаму та амоксицилаву. У цих штамів можна передбачати наявність істинної резистентності або обумовленої модифікацією нормального ПЗБ. У решти штамів (63,3 %) стійкість до оксациліну скоріш усього обумовлена гіперпродукцією β -лактамаз.

($10,0 \pm 2,8$) % MRSA проявили резистентність до ципрофлоксацину. До моксифлоксацину та ломефлоксацину резистентних *S. aureus* не виявлено. Ломефлоксацин та моксифлоксацин є досить сучасними фторхінолонами останнього покоління, тому і досить ефективними. Але слід звернути увагу на те, що з'являються помірно стійкі штами до цих препаратів, отже в майбутньому можна прогнозувати появу резистентних штамів і до цих антибіотиків.

Отримані дані стосовно резистентності MRSA, циркулюючого в Харківському регіоні, показали, що такі мікроорганізми дійсно володіють множиною резистентністю до антибактерійних препаратів, що не суперечить результатам досліджень інших науковців [2, 16].

Відомо, що препаратами вибору для лікування інфекцій, спричинених MRSA штамами, можуть бути лінезолід та ванкоміцин. Нами резистентних до лінезоліду штамів не виявлено ні серед MRSA, ні серед MSSA. Але лінезолід досить дорогий, що ускладнює його використання в амбулаторних умовах. Крім цього, він володіє лише бактеріостатичною дією. Ванкоміцин може використовуватись тільки внутрішньовенно і є нефротоксичним. Крім цього, нами виявлено ($10,0 \pm 2,8$) % резистентних до ванкоміцину MRSA (мал. 1). Звісно, ці штами потребують подальшого та більш ретельного вивчення. Та можна з впевненістю стверджувати, що використання ванкоміцину для лікування інфекції, спричиненої таким штамом, буде малоефективним.

Висновки

1. 50,0 % всіх виділених з кишечника ізолятів *S. aureus* є метицилінорезистентними.

2. Виявлено достовірно вищу кількість резистентних штамів серед MRSA до різних груп антибіотиків, ніж серед MSSA ($p < 0,01$).

3. У 36,7 % MRSA можна передбачити наявність істинної резистентності або обумовленої модифікацією нормального ПЗБ. Ці штами відібрані до лабораторної колекції з метою подальшого вивчення механізму резистентності за допомогою ПЛР. Дослідження механізму резистентності стафілококів повинно сприяти уникненню помилок при призначенні антибактерійної терапії.

4. Серед ізолятів *S. aureus* виявлено помірно чутливі штами до фторхінолонів останнього покоління – ломефлоксацину та моксифлоксацину, отже в майбутньому можна прогнозувати появу резистентних штамів і до цих антибіотиків.

5. Актуальним є пошук і розробка нових препаратів, які б володіли анти-MRSA активністю, або інших альтернативних етіотропних засобів лікування інфекцій, спричинених метицилінорезистентними стафілококами (використання фітопрепаратів, вакцин і відродження фаготерапії).

6. Для виявлення широти розповсюдження штамів MRSA на конкретних територіях, у закладах охорони здоров'я різного профілю і в амбулаторних хворих з різними клінічними діагнозами необхідне проведення моніторингових досліджень спільними зусиллями клініцистів, бактеріологів і науковців. Результатом такої роботи стане підвищення якості лікування хворих на стафілококову інфекцію та зменшення темпів розповсюдження резистентності.

Література

1. Власова А.В., Щедров Д.Н., Гогин В.Н. Использование результатов мониторинга бактериальной флоры в стационаре в 2008-2009 гг. для сдерживания роста резистентности уropатогенов // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 20.

2. Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации [Электронный ресурс] // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 1. Режим доступа : http://old.consiliummedicum.com/media/consilium/07_01/75.shtml.

3. Дехнич А.В. Выявление резистентности к метициллину и другим бета-лактамам антибиотикам методом скрининга // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 89-91.

4. Changing staphylococci and infections: A ten-year study of bacteria and cases of bacteremia / O. Jessen, R. Rosendal, P. Bulow [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1969. – Vol. 281. – P. 627-635.

5. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004 // Am. J. Infect. Control. – 2004. – Vol. 32. – P. 470-485.
6. Эпидемиология резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования / А.В. Дехнич, А. А. Никулин, Е. Л. Рябкова и др. // Клини. микробиол. и анти-микроб. химиотер. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 333–344.
7. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiologic observations during a community-acquired outbreak / L.D. Saravolatz, N. Markowitz, L. Arking [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1982. – Vol. 96. – P.11-16.
8. Цветков Д.С., Проценко Д.Н. Антибактериальная терапия грамположительной инфекции в ОРИТ: возможности и ограничения // Интенсивная терапия. – 2009. – 8 с.
9. Антибиотикорезистентность штаммов *S. aureus*, выделенных у детей раннего возраста с инфекциями кожи и мягких тканей / Г.К. Решедько, Т.Г. Авдеева, О.С. Стунжас, Н.В. Иванчик // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 356-361.
10. Walsh E.E. Sustained reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* wound infections after cardiothoracic surgery / E.E. Walsh, L. Greene, R. Kirshner // Arch. Intern. Med. – 2011. – Vol. 171, № 1. – P. 68-73.
11. Дослідження оксациліно- і ванкоміцинорезистентних позагоспітальних ізолятів стафілококів / Р.Г. Шикун, В.В. Данилейченко, О.П. Корнійчук та ін. // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 4 (62). – С. 55-58.
12. Макушенко О.С., Авдеева Л.В., Мачерет Я.Ю. Видовий склад та чутливість до антибіотиків оксацилінрезистентних штамів стафілококів // AML XIV. – 2008. – № 1-2. – С. 50-54.
13. Методические указания по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях / Приложение № 1 к приказу МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. – 45 с.
14. Наказ МОЗ України № 167 Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : – [Чинний від 2007-04-05].
15. Від антибіотикограми до рецепта / Ф. Жель, М. Шомара, М. Уебер та ін. – К. : Логос, 2007. – 139 с.
16. Метициллинорезистентные стафилококки: распространенность, лечение / А.А. Самсон, Л.П. Титов, Т.С. Ермакова и др. // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 47.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF COMMUNITY-ACQUIRED *S. AUREUS* STRAINS ISOLATED FROM INTESTINAL TRACTS

I.A. Voronkina, S.A. Derkach, I.A. Krylova, L.S. Habysheva, M.I. Krasnov, T.L. Piddubna

*SUMMARY. Antibiotic resistance of community-acquired *S.aureus* isolates circulating in the Kharkiv region was determined. It was established that 50% of total amount of *S.aureus* isolated from intestinal tracts were MRSA. MRSA and MSSA strains antibiotic susceptibility tests showed the greater number of strains resistant to different groups of antibiotics among MRSA in comparison with MSSA. Genetically determined oxacillin-resistance due to a methicillin-resistant gene (*mecA*) was supposed in one-third of community-acquired MRSA isolates. Oxacillin-resistance of the rest of the strains was due to β -lactamases hyperproduction.*

Key words: *S. aureus*, methicillin-resistance, antibiotic susceptibility.

Отримано 11.07.2011 р.

© Бобрицька Л.А., Кучма І.Ю., 2011
УДК 615.014.21:615.281

Л.А. Бобрицька, І.Ю. Кучма

ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОТИГЕРПЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ ГЕРПЕВАЛ-500

Національний фармацевтичний університет,
ДЗ «Інститут мікробіології і імунології ім. І.І. Мечникова АМН України

Представлені матеріали вивчення специфічної протигерпетичної активності препарату «Герпевал-500». Встановлена цитопатична і противірусна дія препарату відносно штамів герпесу типів 1 і 2 у куль-

турах клітин, що перевиваються, і на курячих ембріонах. Середня цитопатична доза для культур клітин Нер-2 і Тг, а також фібробластів курячого ембріона перебуває на рівні 0,1-0,2 мг/мл. Протигерпетична

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

активність по МІК виявляється в мінімальній дозі 100,0 мкг/мл і не перевищує 500,0 мкг/мл. Випробований препарат «Герпевал-500» і препарат порівняння «Вальтрекс™» володіють приблизно рівною специфічною активністю відносно вірусів простого герпесу (типи 1 і 2).

Ключові слова: Герпевал-500, протигерпетична активність.

Нині в багатьох країнах, у тому числі і в Україні, герпесвірусні інфекції (ГВІ) мають епідемічний характер без тенденції до зниження. Актуальність і велике медико-соціальне значення герпесвірусної патології визначається її багатогранністю у зв'язку із залученням до інфекційного процесу багатьох органів і систем з широким діапазоном клінічних проявів – від легких уражень слизових оболонок і шкіри до загрозливих життю генералізованих форм [1, 2].

Першим препаратом, що має антивірусну активність, вважається ацикловір. Це ефективний відносно вірусів простого герпесу ВПГ-1 і ВПГ-2 і достатньо безпечний препарат, проте він має відносно низьку біодоступність, що обмежує можливості його перорального застосування. Ця проблема була вирішена синтезом валацикловіру, що є валіновим ефіром ацикловіру і призначений для перорального застосування. За механізмом дії останній схожий з ацикловіром, добре всмоктується при вживанні, метаболізується з утворенням ацикловіру і валіну. Проявляє значнішу вибірково противірусну дію, перш за все відносно збудника оперізувального герпесу [3, 4].

Метою роботи є вивчення специфічної протигерпетичної активності вітчизняного лікарського препарату «Герпевал-500», основною діючою речовиною якого є валацикловір.

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження були таблетки «Герпевал-500» («Фітофарм»). Як препарат порівняння використовували «Вальтрекс™» виробництва фірми «Glaxo SmithKline», Іспанія.

У роботі використовували тест-штами вірусів: ВПГ-1 – штам Л-2; ВПГ-1 – дикий штам, виділений від хворого на лабіальний герпес у стадії загострення; ВПГ-2 – штам В-314; ВПГ-2 – дикий штам, виділений від хворого на генітальний герпес у стадії загострення. Охарактеризовані стандартні штами, депоновані в музеї живих культур мікроорганізмів Інституту мікробіології і імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України.

Результати досліджень та їх обговорення

Метою дослідження ступеня цитотоксичності противірусних засобів відносно культур клітин, що перевиваються, і фібробластів курячих ембріонів у дослідах *in vitro* і *in ovo* було визначення максимально переносної дози препарату, що не викликає незворотних морфологічних змін клітин і не призводить до їх загибелі. Цитотоксичність противірусних засобів вивчена в параметрі доз від 200 до 2000 мкг/мл в різних варіантах дослідів [4].

Заздалегідь визначений ступінь впливу валацикловіру і вальтрексу на культури клітин Нер, що перевиваються, – 2 і Тг, а також фібробласти курячих ембріонів (табл. 1).

Таблиця 1

Ступінь цитотоксичної дії противірусних препаратів на культури клітин, що перевиваються, і фібробласти КЕ

Препарат	Доза, мкг/мл	Ступінь цитотоксичної дії, бали, $M \pm m$		
		Нер-2	Тг	КЕ
Контроль без препарату	-	0	0	0
Валацикловір	100,0	0,67±0,05	0,48±0,02	0,36±0,04
	200,0	1,39±0,09	1,06±0,13	0,67±0,07
	500,0	1,84±0,07	1,39±0,09	1,06±0,05
	1000,0	2,67±0,19	1,86±0,15	1,28±0,09
	2000,0	3,96±0,20	3,48±0,18	1,86±0,21
Вальтрекс виробництва фірми Glaxo Smithkline	100,0	0,52±0,06	0,66±0,07	0,41±0,03
	200,0	1,46±0,09	1,12±0,12	0,71±0,11
	500,0	1,87±0,12	1,47±0,17	1,04±0,14
	1000,0	3,14±0,22	1,94±0,11	1,27±0,09
	2000,0	3,87±0,16	3,62±0,22	1,80±0,16

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як впливає з даних таблиці 1, у випробуваних дозах досліджувані препарати не проявляють вираженої дії на узяті в дослід культури клітин, що перевиваються. Достовірно менш чутливими до цитопатичної дії противірусних засобів виявилися фібробласти курячих ембріонів. Виходячи з останнього, додатково досліджений ступінь токсичності препаратів при їх введенні в алантоїсну порожнину неінфікованих курячих ембріонів. Противірусні засоби переводили в рідку фазу з використанням ізотонічного розчину хлориду натрію (рН 7,2) з подальшим перерахунком на активну речовину. У дослід узяті 5- і 10-добові курячі ембріони. Отримані результати свідчать про приблизно рівнозначну ($p > 0,5$) ембріотоксичну дію валацикловіру і вальтрексу у використовуваних дозах. Більш схильними до цитопатичного впливу були 5-добові ембріони, тому в подальших експериментах *in ovo* використані саме вони.

Противірусну активність валацикловіру і вальтрексу визначали на моделі інфікованого вірусом герпесу моношару клітин культур Her-2 і Тг, що перевивалися. Використані дози препаратів на 2-3 порядки вищі передбачуваних терапевтичних. Отримані результати свідчать про порівняно низьку токсичність противірусних засобів, що дозволяє в подальших експериментах враховувати їх як незначну погрішність.

У всіх варіантах дослід у дозі 500 мкг/мл випробовувані препарати пригнічували розвиток

бляшок більш ніж в 50 % випадків. Порівняно менш чутливим до валацикловіру і вальтрексу в усіх дозах був стандартний штам Л-2 ВПГ-1. У дозі 0,05 мг/мл використані противірусні засоби редукували бляшки обох штамів ВПГ-2 і дикого штаму ВПГ-1 у межах від 60 до 72 %, у дозі 0,1 мг/мл – від 80 до 93 %. Тому за OD_{50} , тобто дозу препарату, що зменшує на 50 % кількість бляшок, ми вважаємо цілком правомірним, із запасом на рівні 20 %, прийняти дозу 0,05 мг/мл.

Оцінюючи ступінь протигерпетичної активності випробовуваних ліків за основним показником – індексом ефективності, слід вважати, що всі препарати в дозі до 2000 мкг/мл показали рівнозначну і високу активність (ІЕ 79,4-83,9), а в дозі 500 мкг/мл – достатньо високу (ІЕ 60,2-63,4).

Цитоморфологічно був вивчений процес зниження кількості клітин з внутрішньоядерними включеннями вірусного характеру під впливом противірусних препаратів у різних дозах. Використовувана методика дозволяє оцінити інтенсивність процесу власне репродукції вірусів. Вона досить доступна, кількісна, візуальна і досить специфічна. Адсорбцію ВПГ-1 і ВПГ-2 проводили протягом 1 год при кімнатній температурі, відмивали розчином Хенкса від позаклітинного (неадсорбованого) вірусу і додавали випробовуваний препарат у певній концентрації на середовищі 199. Отримані результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Ступінь зниження кількості клітин з герпесвірусними внутрішньоядерними включеннями під впливом різних доз валацикловіру і вальтрексу

Препарат	Доза, мкг/мл	ВПГ-1		ВПГ-2	
		% клітин, що містять внутрішньоядерні включення	Коефіцієнт редукції	% клітин, що містять внутрішньоядерні включення	Коефіцієнт редукції
Контроль без препарату	–	100		100	
Валацикловір	100,0	69,7	19,27	62,4	17,22
	200,0	36,4	58,12	26,8	64,07
	500,0	7,8	90,41	3,2	93,12
	1000,0	–	–	–	–
	2000,0	–	–	–	–
Вальтрекс (виробництва фірми Glaxo Smithkline)	100,0	71,2	17,46	66,8	16,08
	200,0	29,8	60,04	23,5	64,13
	500,0	8,2	90,72	4,3	92,11
	1000,0	–	–	–	–
	2000,0	–	–	–	–

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як впливає з даних таблиці 2, у параметрі доз 0,05-0,1 мг/мл всі випробовувані противірусні препарати істотно знижували кількість клітин із специфічними внутрішньоядерними включеннями (різниця з контролем високодостовірна, між аналогічними групами – недостовірна ($p < 0,5$). Результати досліджень підтверджують, що мінімальна пригнічувальна концентрація валацикловіру і вальтрексу відповідає 0,05 мг/мл [5].

Висновки

1. Середня цитопатична доза препарату «Герпепвал-500» для культур клітин Hep-2 і Tr, а також фібробластів курячого ембріона перебуває на рівні 0,1-0,2 мг/мл. Протигерпетична активність за МІК виявляється в мінімальній дозі 100,0 мкг/мл і не перевищує 500,0 мкг/мл.

2. Випробовуваний препарат «Герпепвал-500» і препарат порівняння «Вальтрекс™» володіють приблизно однаковою специфічною активністю до вірусів простого герпесу (типи 1 і 2).

Література

1. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у жителей города Харькова и Харьковской области / Панченко Л.А., Брусник С.В., Торьяник И.И. и др. // Аналі Мечниковського інституту. – 2002. – № 2-3. – С. 89-92.

2. Спосіб лікування та профілактики герпетичних інфекцій: інформ. лист / Д.І. Дмитрієвський, Л.О. Бобрицька, О.М. Нікітенко. – Х., 2010. – Вип. 29.3 – Проблеми «Фармації». – 4 с.

3. Дмитриевский Д.И., Бобрицкая Л.А. Технологические аспекты к разработке лекарственного препарата противовирусного действия // 36. наук. праць співр. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2009. – Вип. 18, кн. 3. – С. 335-340.

4. Книженко О.В. Східчасть протівірусна терапія герпес-вірусних енцефалітів // Клінічна фармація. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 22-25.

5. Отчет о результатах экспериментального исследования специфической активности валацикловира (таблетки по 500 мг) производства ОАО «Фитофарм» / Ин-т микробиол. и иммунол. им. И.И. Мечникова АМН Украины. – Х., 2007. – 24 с.

INVESTIGATION OF SPECIFIC ANTIHERPETIC ACTIVITY OF THE DRUG «HERPEVAL-500»

L.A. Bobrytska, I.Yu. Kuchma

SUMMARY. Materials of studying of specific antiherpetic activity of the drug «HERPEVAL-500» are presented. Cytopathic and antiviral effects of the drug «HERPEVAL-500» in relation to herpes strains of types 1 and 2 in intertwined cells cultures and in chicken embryos were determined. Average cytopathic dose for Hep-2 and Tr cells cultures and chicken embryos fibroblasts was at level 0,1-0,2 mg/ml. Antiherpetic activity in the minimum dose of 100,0 mkg/ml was shown. It wasn't exceeded 500,0 mkg/ml. The drug «HERPEVAL-500» and compared preparation «Valtrex™» have approximately equal specific activity in relation to herpes simplex viruses (types 1 and 2).

Key words: Herpeval-500, antiherpetic activity.

Отримано 20.08.2011 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 616.92/93-092

В.С. Копча, К.М. Легеза, Н.Г. Шпікула, М.В. Іванчишин, Н.В. Сухіна, Ю.В. Копча ТРИВАЛИЙ СУБФЕБРИЛІТЕТ І ГАРЯЧКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Управління громадського здоров'я та санітарно-епідемічного благополуччя МОЗ України,
Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина»,
обласна клінічна психоневрологічна лікарня,
ДЗ «Відділкова клінічна лікарня станції Тернопіль ДО «Львівська залізниця»»

Термінами «тривалий субфебрилітет» і «тривала гарячка неясного генезу» (ТГНГ) позначають ситуації, що нерідко виникають у клінічній практиці, при яких підвищення температури тіла є основною або єдиною ознакою різних захворювань, діагноз яких залишається неясним після проведення звичайного, а у ряді випадків і додаткового обстеження. Спектр захворювань, які лежать в основі тривалого субфебрилітету і ТГНГ, достатньо широкий і включає різні хвороби інфекційної природи, злоякісні пухлини, системні васкуліти, а також інші різноманітні за своїм походженням недуги. В основі тривалої гарячки лежать звичайні захворювання з незвичайним перебігом. Діагностичний пошук при таких станах включає виявлення додаткових клініко-лабораторних ознак, які зумовлюють особливості цілеспрямованого обстеження пацієнтів з використанням найбільш інформативних для конкретної ситуації діагностичних методів. Питання про доцільність призначення лікування, зокрема пробного, до розшифровки тривалого субфебрилітету і ТГНГ має вирішуватися індивідуально, залежно від конкретної клінічної ситуації.

Ключові слова: тривалий субфебрилітет, тривала гарячка неясного генезу, дифдіагностика, лікування.

Ще лікарям старовини було відомо, що підвищення температури тіла є однією з ознак багатьох захворювань, які часто називали просто «гарячкою». Після того, як в 1868 р. німецький клініцист Wunderlich вказав на значення вимірювання температури тіла, термометрія стала одним з не багатьох простих методів об'єктивізації і кількісної оцінки захворювання. Нині тривалі гарячки неясного генезу залишаються однією з важливих діагностичних проблем у клінічній практиці. Кожному клініцистові доводилося спостерігати не одного хворого з

тривалою гарячкою, що є основною або єдиною ознакою захворювання, діагноз якого залишався неясним після проведення звичайного, а у ряді випадків і додаткового обстеження.

Такі ситуації породжують ряд додаткових проблем, пов'язаних не тільки з неясністю діагнозу і затримкою лікування на невизначений термін, але й з тривалим перебуванням хворого в стаціонарі, великим об'ємом обстеження, нерідко дорогого, втратою довіри пацієнта до лікаря. У зв'язку з цим, для позначення подібних ситуацій і виділення їх в особливу групу, що вимагає специфічного підходу, був запропонований термін «гарячка неясного генезу». Він надійно увійшов до клінічного лексикону і набув поширення в медичній літературі.

Підвищення температури тіла, передусім субфебрильне, може тривати протягом багатьох місяців і навіть років. Ця єдина скарга хворого у деяких випадках призводить до психосоціальної дезадаптації. Така гарячка можлива у всіх вікових групах, починаючи з немовлят, але досі об'єктивних відомостей про поширеність цього симптому недостатньо. Проведені останніми роками епідеміологічні дослідження дітей шкільного віку дозволили встановити, що поширеність тривалого субфебрилітету складає близько 20 %.

Серед дорослих тривалий субфебрилітет виявляють у жінок в 3 рази частіше, ніж у чоловіків, і пік його частоти припадає на вік від 20 до 40 років. Вважають, що останнім часом спостерігається збільшення частоти тривалого субфебрилітету як серед дорослого, так і серед дитячого населення [1, 2].

Пацієнт з тривалою гарячкою завжди був для лікаря одним з найскладніших при діагностичному пошуку. В 1907 р. Richard C. Cabot проаналізував перебіг захворювання у 784 пацієнтів, у яких протягом 2 і більше тижнів відзначалася гарячка вище

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

99 °F (37,2 °C – прим. авт.). 91 % з числа цих пацієнтів перенесли одне з трьох захворювань: тифопаратифозне (75 %), сепсис (9 %) або туберкульоз (7 %). У середині 50-х років минулого століття було продовжено опис пацієнтів з тривалою гарячкою. Серед тих випадків, де діагноз був врешті-решт встановлений, найчастішими причинами такого стану були такі інфекційні захворювання, як сифіліс, ендокардит, бруцельоз, туберкульоз.

В 1961 р. Beeson і Petersdorf опублікували результати проспективного вивчення 100 історій хвороб пацієнтів з гарячкою. Автори дійшли висновку про те, що причини гарячки у більшості хворих були неінфекційними [3].

Нині нозологічна структура причин гарячки неясного ґенезу також зазнала змін. Так, знову зросла частка інфекційних хвороб (23-36 %), усе частіше почали фігурувати деякі форми інфекцій, що розвиваються на тлі імунодефіциту, а також нозокоміальні інфекції. На частку онкологічних захворювань припадає від 7 до 31 %, системних васкулітів – від 9 до 20 %, медикаментозної і нейтропенічної гарячки – по 3-5 %. Однак досі частота нерозшифрованих після ретельного обстеження пацієнтів ТГНГ коливається від 5 до 26 % і зумовлена, мабуть, особливостями та характером захворювання, рівнем обстеження, адекватністю та інформативністю використовуваних методів і багатьма іншими чинниками [4, 5]. У кожному конкретному випадку при гарячці неясного ґенезу має бути вироблений індивідуальний алгоритм діагностичного пошуку, що передбачає цілеспрямоване обстеження пацієнта з використанням найбільш інформативних у конкретній ситуації методів.

У звичайних умовах температура внутрішніх органів, крові й мозку людини підтримується на рівні 37 °C. Межі фізіологічних коливань цієї температури $\pm 1,5$ °C. Інтервал між нормальною і верхньою летальною температурою внутрішніх органів становить 6 °C. Практично не сумісно з життям підвищення температури тіла людини вище 43 °C і зниження до рівня 23 °C.

Слід зазначити, що фізіологічні функції організму порушуються вже при зміні температури крові й внутрішніх органів на $\pm 2-2,5$ °C від нормального рівня. Такий вузький діапазон коливань, при якому зберігаються фізіологічні функції організму, підкреслює роль і значення процесів терморегуляції.

Контроль за урівноваженням процесів тепловіддачі та теплопродукції здійснюється центром

терморегуляції, розташованим у преоптичній ділянці передньої частини гіпоталамуса. Нейрони в цій ділянці діють як термостат, що регулює теплопродукцію і тепловіддачу, що і підтримує нормальну температуру тіла. Інформація про температурний баланс організму надходить у центр терморегуляції, по-перше – через нейрони самого центру терморегуляції, що реагують на зміну температури крові, по-друге – від периферичних терморецепторів [6-8].

Підвищення температури тіла – результат багатьох зовнішніх і внутрішніх стимулів, що впливають на тепловий центр. Найчастіше пусковою ланкою є екзогенні пірогени. До них належать інфекційні збудники (бактерії, віруси, гриби) та їх токсини, продукти розпаду білків (некрози, гематоми, гемоліз, пухлинний розпад), алергени, імунні комплекси, медикаменти й різні пірогенні субстанції. Екзогенні пірогени впливають на тепловий центр гіпоталамуса не прямо, а опосередковано через ендогенний піроген – низькомолекулярний білок інтерлейкін-1.

Оскільки гарячка є неспецифічною захисною і пристосувальною реакцією організму, то причини, що її викликають, дуже різноманітні. Для практичних цілей прийнято виділяти *інфекційну гарячку*, яка виникає при інфекційних захворюваннях, розвивається у відповідь на дію пірогенів вірусної або бактерійної природи, і *неінфекційну*. Остання спричиняється різними тканинними пошкодженнями (забій, некроз, асептичне запалення, гемоліз), порушеннями функцій центральної нервової системи – ЦНС (крововилив, пухлина, травма, набряк мозку), психогенного ґенезу (невроз, психічні розлади, емоційна напруга), рефлекторного (больовий синдром), ендокринного (гіпертиреоз, феохромоцитома), при використанні деяких лікарських препаратів. Гарячка в цих випадках обумовлена міграцією лейкоцитів, що продукують лейкоцитарний піроген [9].

Таким чином, механізм виникнення гарячки при інфекційних і неінфекційних захворюваннях однаковий. Це положення пояснює схожу клінічну симптоматику більшості хвороб, що супроводжуються гарячкою, і зумовлює значні труднощі при диференційній діагностиці. Поділ на «інфекційні» та «неінфекційні» гарячкові захворювання важливий в організаційному аспекті, оскільки лікування таких хворих здійснюється в різних клініках, крім того, при інфекційних захворюваннях може виникнути потреба в організації протиепідемічних заходів.

У зв'язку зі значною частотою гарячки при багатьох хворобах диференційно-діагностичного значення набуває не стільки сам факт наявності (або відсутності) гарячки, скільки ряд її особливостей (початок, висота, тип температурної кривої, терміни появи органних уражень та ін.).

Існують такі найважливіші механізми формування тривалої гарячки:

1. Пірогенний механізм (95-97 %):

- інфекційні захворювання (35-40 %),
- злоякісні новоутворення (25-30 %),
- імунотоксичні захворювання (20-25 %),
- захворювання змішаної природи (8-10 %).

2. Порушення терморегуляції (2-5 %):

- гіпоталамічний синдром,
- гіпоталамопатія з розладом терморегуляції,
- функціональні розлади терморегуляції,
- органічні ураження головного мозку (травми, інсульт, запалення, пухлина).

3. Штучна гарячка (0,1-1 %) – помилкова і ятрогенна (наприклад, у зв'язку із застосуванням пірогеналу, протидіозану та ін.) [10, 11].

Попри велику кількість публікацій, присвячених проблемі тривалих гарячок нез'ясованої етіології, можна звернути увагу на численні розбіжності у тлумаченні таких ситуацій, що стаються передусім через неправильний вибір критеріїв, використовуваних для класифікації зазначених хворих. Тому для характеристики тривалих гарячок загальноприйнятими орієнтирами є висота температури тіла, її тривалість, а також інтенсивність обстеження пацієнта.

Тривалий субфебрилітет – коливання температури тіла в межах від 37 до 38 °С, що тривають більше 2 тижнів, нерідко протягом багатьох місяців і навіть років [2].

Тривала гарячка неясного генезу – підйом температури тіла вище 38,3 °С, що тривають більше 3 тижнів, за відсутності діагнозу захворювання після однотижневого інтенсивного обстеження з використанням рутинних методів [3, 5].

Такі жорсткі критерії виключають з цієї категорії хворих із загальновідомими бактерійними і вірусними інфекціями, з очевидним діагнозом, а також осіб, в яких гарячка є наслідком етіологічно не зв'язаних захворювань. Прикладом може бути хворий з фебрилітетом після інфаркту міокарда, в якого розвивається тромбофлебіт, що супроводжується гарячкою, а потім відбуваються множинні емболії гілок легеневої артерії, що також призводить до підвищення температури тіла.

Захворювання, що перебігають з тривалим субфебрилітетом, на нашу думку, зручно згруповані у такій класифікації [2].

I. Які не супроводжуються запальними зрушеннями у крові (ШОЕ, рівень фібриногену, α_2 -глобулінів, С-реактивного білка):

- 1) нейроциркуляторна дистонія;
- 2) постінфекційний субфебрилітет;
- 3) передменструальний синдром;
- 4) гіпоталамічний синдром з порушенням терморегуляції;
- 5) гіпертиреоз;
- 6) субфебрилітет неінфекційного походження при деяких внутрішніх захворюваннях (хронічна залізодефіцитна анемія, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, бронхіальна астма);
- 7) артіфіціальний субфебрилітет – симуляція, агравація, нерідко на тлі психопатичних розладів особи (наприклад, синдром Мюнхгаузена).

II. Супроводжуються запальними змінами:

A. Інфекційно-запальний субфебрилітет:

- 1) малосимптомні вогнища хронічної неспецифічної інфекції:
 - а) урогенітальні,
 - б) бронхогенні,
 - в) ендокринні та ін.;
- 2) форми туберкульозу, що важко виявляються:
 - а) у мезентеріальних лімфатичних вузлах,
 - б) у бронхопульмональних лімфатичних вузлах,
 - в) інші позалегенові форми туберкульозу;
- 3) форми рідкісних специфічних інфекцій, що важко виявляються:
 - а) деякі форми бруцельозу,
 - б) деякі форми токсоплазмозу,
 - в) деякі форми інфекційного мононуклеозу, в т.ч. такі, які перебігають з гранулематозним гепатитом і деякі інші.

Б. Субфебрилітет імунотоксичної природи (за захворювання з чітким імунним компонентом патогенезу, які тимчасово маніфестують лише субфебрилітетом):

- 1) хронічний гепатит будь-якої природи,
- 2) запальні захворювання кишечника (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона та ін.),
- 3) системні захворювання сполучної тканини,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

4) ювенільна форма ревматоїдного артриту, хвороба Бехтерева.

В. Субфебрилітет як паранеопластична реакція:

- 1) лімфогранулематоз та інші лімфоми,
- 2) злоякісні новоутворення будь-якої невстановленої локалізації (нирки, кишечник, геніталії та ін.).

Тривалі гарячки зумовлені безліччю причин. Тому всеосяжної уніфікованої схеми діагностичного пошуку немає. Повинні враховуватися і ретельно вивчатися всі можливі захворювання, але першими слід верифікувати найчастіші. На думку більшості авторів, під діагнозом ТГНГ в 75-85 % випадків замаскована «велика трійка»:

- 1) у 25-40 % випадків виявляють інфекцію (туберкульоз, інфекційний ендокардит, гнійний холецистохолангіт, пієлонефрит, абсцеси черевної порожнини, септичний тромбоз вен тазу, цитомегаловірусна інфекція, Епштейна-Барр-вірусна інфекція, первинна ВІЛ-інфекція тощо);
- 2) 10-30 % – злоякісні пухлини (лімфома, лейкоз, рак яєчників, нирковоклітинна карцинома, пухлини травного каналу тощо);
- 3) 10-20 % – дифузні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, переміжний артеріїт, хвороба Стілла та ін.).

Серед інших причин ТГНГ називають медикamentозну гарячку, повторні емболії легеневої артерії, запальні захворювання кишечника (особливо тонкого), саркоїдоз. Іноді, передусім у жінок молодого віку, «причиною» гарячкового стану може бути симуляція [4, 5].

В.В. Ніконов і В.В. Ніконова (2009) [12] запропонували чи не найповнішу на сьогодні етіологічну класифікацію ТГНГ.

I. Інфекційні хвороби

А. Гранулематозні інфекції:

- 1) туберкульоз,
- 2) глибокі мікози,
- 3) атипові мікобактеріози.

Б. Гнійні інфекції:

- 1) інфекційні процеси у верхньому відділі черевної порожнини:
 - а) холецистит (калькульозний), емпієма жовчного міхура,
 - б) холангіт,
 - в) абсцес печінки,
 - г) абсцес сальникової сумки,
 - д) піддіафрагмальний абсцес,
 - е) абсцес селезінки;

2) інфекційні процеси в нижньому відділі черевної порожнини:

- а) дивертикуліт,
- б) апендицит;

3) запальні захворювання органів тазової порожнини;

4) інфекційні хвороби сечових шляхів:

- а) пієлонефрит,
- б) внутрішньонирковий абсцес,
- в) пренирковий абсцес,
- г) обструкція сечоводу,
- д) абсцес простати;

5) синусит;

6) остеомієліт.

В. Внутрішньосудинні інфекції:

- 1) інфекційний ендокардит (гострий і підгострий),
- 2) інфекційні ускладнення, зумовлені катетерами, розташованими всередині судин.

Г. Бактеріємії без чіткого первинного вогнища:

- 1) менінгококцемія,
- 2) гонококцемія,
- 3) вібріоз,
- 4) лістеріоз,
- 5) бруцельоз,
- 6) коліподібна бактеріємія у хворих з цирозами.

Д. Інфекції, спричинені вірусами, рикетсіями і хламідіями:

- 1) інфекційний мононуклеоз,
- 2) цитомегаловірусна інфекція,
- 3) гепатит,
- 4) захворювання, спричинені вірусом Коксаки групи В,
- 5) гарячка Ку (включаючи ендокардит),
- 6) орнітоз.

Е. Паразитарні хвороби:

- 1) амебіаз,
- 2) малярія,
- 3) трихіноз.

Є. Хвороби, спричинені спірохетами:

- 1) лептоспіроз,
- 2) епідемічний поворотний тиф.

II. Новоутворення

А. Пухлини однорідної щільності (локалізовані):

- 1) в нирках,
- 2) в легенях,
- 3) в підшлунковій залозі,
- 4) в печінці,
- 5) в товстій кишці,
- 6) міксома передсердя.

Б. Метастатичні пухлини:

- 1) з травного каналу,
- 2) з легень, нирок, кістки, шийки матки, яєчника,
- 3) меланома,
- 4) саркома.

В. Пухлини ретикулоендотеліальної системи:

- 1) хвороба Ходжкіна,
- 2) неходжкінська лімфома,
- 3) злоякісний гастроцитоз,
- 4) імунобластна лімфаденопатія,
- 5) лімфоматозний гранулематоз,
- 6) синдром шкірно-слизового лімфовузла (у дітей).

III. Хвороби, що характеризуються системним запаленням сполучної тканини

А. Ревматизм.

Б. Системний червоний вовчак.

В. Ревматоїдний артрит (особливо хвороба Стілла).

Г. Гігантоклітинний артеріт (ревматична поліміалгія).

Д. Алергічний васкуліт.

Е. Вузликовий періартеріт.

Є. Гранулематоз Вегенера.

Ж. Панартеріт та інші захворювання сполучної тканини.

IV. Гранулематози

А. Хвороба Крона (регіонарний ентерит).

Б. Гранулематозний гепатит.

В. Саркоїдоз.

Г. Вузлова еритема.

V. Інші захворювання

А. Медикаментозна гарячка.

Б. Емболія легеневої артерії.

В. Тиреоїдит.

Г. Гемолітичні анемії.

Д. Приховані травми з кровотечею в замкнені простори (гематоми).

Е. Розшаровуючі аневризми (з інфікуванням або без нього).

Є. Хвороба Уїпла.

VI. Спадкові хвороби і захворювання обміну речовин

А. Сімейна середземноморська гарячка.

Б. Гіпертригліцеридемія і гіперхолестеринемія.

В. Хвороба Фабрі.

VII. Психогенні гарячки

А. Звична гіпертермія.

Б. Штучна гарячка.

VIII. Періодичні гарячки (наприклад, циклічна нейтропенія)

IX. Порушення терморегуляції

X. Недіагностовані хвороби, що супроводжуються гарячкою

А. Такі, що минули:

- 1) без лікування,
- 2) після лікування антибіотиками,
- 3) після лікування протизапальними препаратами.

Б. Повторні:

- 1) пригнічувані стероїдами.

До 10 % ТГНГ залишаються нерозшифрованими. Одна третина з них згодом минає самостійно. У такому разі ТГНГ слід розцінювати як нерозшифровану інфекцію. В одній третині через якийсь час з'являється додаткова ознака недуги, а ще у третині цих пацієнтів гарячка продовжується.

Окремо слід розглядати групу пацієнтів старше 65 років, оскільки в цьому віці ТГНГ трапляється найчастіше. В цілому причини гарячки у немолодих не відрізняються від всієї популяції. Позалікарняні інфекції (абсцеси, туберкульоз, ендокардит, цитомегаловірусна інфекція) складають близько 33 %, онкозахворювання (перш за все лімфоми) – 24 %, системні васкуліти – 16 %. Звичайними для цієї групи є алкогольний гепатит і повторні легеневі емболії. Однак найчастішими причинами ТГНГ у статечному віці бувають лейкемія, лімфоми, абсцеси, туберкульоз, артеріт скроневих артерій [5].

Гарячка неясної етіології може виникати гостро і відчуватися хворим або починатися непомітно. Гострий початок найчастіше пов'язаний з інфекційним процесом, непомітне підвищення температури найбільш характерне для хронічних захворювань.

Для гострої інфекційної гарячки крім гіпертермії характерний гострий початок, остуда з підвищенням температури тіла до 39 °С і вище, загальна слабкість, біль голови, біль у м'язах, суглобах, можливі збільшення лімфовузлів, нудота, блювання, менінгеальні симптоми, біль у горлі, очних яблуках, сірий колір шкірних покривів, блідість. Все це – ознаки інтоксикації, які не є патогномонічними для якого-небудь захворювання, і про це треба пам'ятати, оцінюючи стан хворого.

Гіпертермія, яка виникла гостро, часто супроводжується остудою – станом, при якому хворий відчуває внутрішнє тремтіння і холод, що не зникають навіть після використання грілок і закутування. Ознаки остуди: блідість шкірних покривів, утворення «гусячої шкіри», ясно видимий м'язовий тремор, який іноді виражений настільки різко,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

що утруднює мову і супроводжується станом, іменованим як «зуб на зуб не попадає». Під час остуди температура тіла підвищується на 2-3 °С, потім остуда змінюється відчуттям жару, услід за яким нерідко буває значне потовиділення.

Необхідно відзначити той факт, що під час гарячки часто з'являється герпетичне висипання (так звана герпетична гарячка), оскільки в цей період імунна система «мобілізує резерви на боротьбу зі збудником, оголюючи тили», а це може супроводжуватися реактивацією вірусу простого герпесу. Зазвичай цей симптом виникає у хворих на пневмококову пневмонію, менінгококовий менінгіт, стрептококові інфекції, малярію, рикетсіози та ін. [13]. З незрозумілої причини герпетичні гарячки рідко трапляються при мікоплазменій пневмонії, туберкульозі, бруцельозі, вітрянці та черевному тифі.

Для полегшення диференційно-діагностичного пошуку при тривалому субфебрилітеті та ТГНГ пропонуємо алгоритм, що складається з 8 етапів:

- 1-й етап – встановлення критеріїв гарячки,
- 2-й етап – диференційна діагностика інфекційної та неінфекційної гарячки,
- 3-й етап – виключення специфічних інфекцій,
- 4-й етап – виключення туберкульозу,
- 5-й етап – виключення неспецифічної інфекції,
- 6-й етап – виключення онкопатології,
- 7-й етап – виключення імунокомплексних захворювань,
- 8-й етап – виключення змішаних захворювань і нозокоміальної гарячки.

На **1-у етапі діагностичного пошуку** встановлюють наявність гарячки, визначають її особливості, ознаки й відмінні риси інтоксикації. Для доказу достовірності гарячки можна рекомендувати хворому протягом декількох днів вести запис результатів вимірювання температури тіла через кожні 3 год (так зване дробне вимірювання температури тіла), природно, з нічною перервою, а у жінок – ще й з урахуванням менструального циклу. Якщо факт підвищення температури тіла доведений, слід звернути увагу на такі його особливості.

1. Переносність (підвищення температури добре переноситься при туберкульозі, бруцельозі, лімфогранулематозі, медикаментозних ураженнях, порушеннях терморегуляції).

2. Наявність остуди (одноразова остуда найчастіше виникає на початку багатьох інфекційних хвороб: при пневмонії, гострому пієлонефриті, бешисі та ін.). Набагато більше значення має се-

рія ознобів на тлі гарячки, яка спостерігається при сепсисі, інфекційному ендокардиті, абсцесах, гнійному тромбофлебіті і холангітах, бронхоектазах, паранефритах, гострому лейкозі, а також у хворих зі злоякісними новоутвореннями. Найсильніша остуда характерна для менінгококового менінгіту, лептоспірозу, малярії. Рідше озноби бувають при лімфогранулематозі та бруцельозі. Повторний озноб завжди вказує на якусь тяжку недугу і має служити підставою як для ушпиталення, так і для найретельнішого діагностичного дослідження. Остуда не характерна для туберкульозу, паратифів і черевного тифу.

3. Пітливість (виражена пітливість відзначається при туберкульозі, лімфогранулематозі, бруцельозі).

4. Наявність супутньої симптоматики.

Наступним кроком (**2-й етап діагностичного пошуку**) має стати диференційна діагностика неінфекційної та інфекційної гарячки. Обов'язкові загальний аналіз крові, сечі, калу на яйця глистів, аналіз крові на білкові фракції, вміст гаптоглобіну, титри антистрептолізину-О й антистрептогіалуронідази, С-реактивний білок; рентгенограма органів грудної порожнини і додаткових пазух носа; електрокардіографія; ехографія серця та органів черевної порожнини; бактеріологічний аналіз сечі, туберкулінові проби; аналіз крові на стерильність.

Серед причин неінфекційної гарячки варто виділити такі:

1) порушення гемопоєзу, наприклад гострий гемоліз або нейтропенія;

2) гострі судинні розлади різного ступеня, такі як інфаркти легені, міокарда або головного мозку;

3) алкогольний на інші види неінфекційного делірію;

4) деякі захворювання, зумовлені порушенням обміну речовин, такі як зоб, порфірія, гіпертригліцеридемія, хвороба Фабрі, хвороба Аддісона, тиреотоксичний криз. Патогенез може бути різним: від активації запальної реакції (вироблення ендогенного пірогену/інтерлейкіну-1) до пошкоджень термогенезу і терморегуляції (гіпертиреозидизм).

Так, гарячка може бути переважаючим проявом *підгострого тиреоїдиту*, коли звичайна для цього захворювання місцева симптоматика й ознаки порушення функції щитоподібної залози не є домінуючими. У зв'язку з відсутністю болювого синдрому або його слабкою інтенсивністю не

завжди приділяється достатня увага обстеженню щитоподібної залози (огляд, пальпація), яке могло б визначити напрямок діагностичного пошуку. Іноді вдається отримати інформацію (частіше ретроспективно) про короточасні больові відчуття або дискомфорт в ділянці шиї. Для виключення тиреоїдиту у випадках тривалої гарячки використовуються визначення рівня гормонів щитоподібної залози, її ультразвукове дослідження, сканування, за необхідності – біопсія.

Діагностичними критеріями неінфекційного походження тривалого субфебрилітету, що мають самостійне значення, є:

- відсутність відхилень при ретельному і всебічному обстеженні, що включає загальний аналіз крові, біохімічні аналізи крові та ін.;
- відсутність дефіциту маси тіла;
- дисоціація між частотою пульсу, дихання і ступенем підвищення температури тіла;
- негативний парацетамоловий тест.

Латентні запальні вогнища хронічної інфекції у вигляді хронічного тонзиліту, синуситу, хронічного холециститу виявляються у пацієнтів з тривалим субфебрилітетом приблизно в 6 % спостережень.

Субфебрилітет може бути симптомом *передменструального синдрому*. Зазвичай за 7-10 днів до чергової менструації разом з посиленням нерво-вегетативних розладів підвищується температура тіла. З початком менструації і поліпшенням загального стану температура зазвичай нормалізується.

Стійка субфебрильна температура нерідко спостерігається у жінок в період клімаксу, який іноді перебігає досить тяжко і з дуже строкатою клінічною картиною – нерво-вегетативними, психоемоційними й обмінно-ендокринними порушеннями. Добре підібрана гормонотерапія разом з поліпшенням загального стану хворих сприяє і нормалізації температури тіла.

У початковій стадії *гіпертиреозу* субфебрильна температура може бути єдиним його проявом і лише пізніше приєднуються тахікардія, підвищена збудливість, дратливість, тремтіння пальців рук, схуднення, очні симптоми та ін. Діагноз підтверджується УЗД щитоподібної залози, визначенням тиреотропного гормону і тиреоїдних гормонів у крові, іноді – дослідженням функції залози з радіоактивним йодом. Доцільна консультація ендокринолога.

Температура тіла при *нейроендокринному генезі* субфебрилітету характеризується асиметричністю

при вимірюванні в пахвових западинах, парадоксальністю при порівнянні ректальної та аксиллярної температури (у нормі температура в прямій кишці на 0,5 °С вище аксиллярної).

На 3-у етапі діагностичного пошуку виключають специфічні інфекції, при яких гарячка часто поєднується з іншими ознаками захворювання (катаральний, гастроентеритний, гепатолієнальний синдроми, висип та ін.). Велике значення має правильно зібраний епідеміологічний анамнез.

За наявності у хворого гарячки більше 5 діб насамперед призначаються дослідження для виключення таких інфекційних хвороб:

- черевного тифу (кров на гемокультуру, реакція Відаля);
- висипного тифу (РЗК з рикетсіями Провачека);
- малярії (мікроскопія мазка і «товстої краплі» крові);
- лептоспірозу (пряма мікроскопія в темному полі крові, сечі, ліквору; парні сироватки для реакції мікроаглютинації і лізису – РАЛ, РЗК, РНГА, НРІФ);
- ВІЛ-інфекції (виявлення антитіл до вірусу методами ІФА та імунного блотингу) та опортуністичних інфекцій, які на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу перебігають атипово і тому важко розпізнаються. Наприклад, пневмоцистна пневмонія (часте ускладнення СНІДу) навіть при достатньо масивному ураженні легень може супроводжуватися субфебрильною температурою тіла, рідким кашлем вранці, загальною слабкістю і помірною задишкою;
- псевдотуберкульозу та ерсініозу (парні сироватки для РА, РНГА);
- бруцельозу (реакції аглютинації Райта, Гедсона, РЗК, РНГА, РІФ з дослідженням парних сироваток; шкірно-алергічна проба Бюрне);
- туляремії (РА, РПГА, ІФА, внутрішньошкірна алергічна проба з тулярином);
- інфекційного мононуклеозу (наявність у лейкоформулі не менше 10 % атипових мононуклеарів, виявлення специфічних антитіл до EBV);
- трихінельозу (серологічні реакції й трихіне-лоскопія біоптатів м'язів);
- опісторхозу (виявлення в дуоденальному вмісті та в калі яєць опісторхівців).

Не слід забувати ще й про амебіаз, який перебігає у формі дифузного гепатиту або у вигляді абсцесу печінки, а також сифіліс та інші венеричні захворювання, частота яких в останні роки зростала в десятки разів.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

У цілому для інфекційних хвороб характерні:

- 1) гострий початок;
- 2) підвищення температури тіла до 38,9-40,6 °С, що іноді супроводжується остудою;
- 3) симптоми ураження верхніх дихальних шляхів – фарингіт, нежить, кашель;
- 4) значне нездужання з болями в суглобах і м'язах, світлобоязнь, болючість при рухах очних яблук, біль голови;
- 5) нудота, блювання, пронос;
- 6) гостре збільшення лімфатичних вузлів або селезінки;
- 7) менінгеальний синдром у поєднанні з плевритом у спинномозковій рідині або без нього;
- 8) рівень лейкоцитів вище 12 Г/л або нижче 5 Г/л;
- 9) дизурія, почастішання сечовипускання, болі в попереку.

Жоден з перерахованих симптомів не є специфічним тільки для інфекційних хвороб. Більшість цих ознак може відзначатися при гострому лейкозі або системному червоному вовчаку. Проте у разі гострих гарячкових станів за наявності вищеперерахованих симптомів найбільш вірогідний розвиток інфекційного процесу.

Багато встановити точний діагноз і здійснити всі можливі заходи для з'ясування причини недуги. Перед призначенням антибактерійних препаратів рекомендується провести посіви мокроти, крові й сечі або калу, а за необхідності здійснити серологічні та/або шкірні алергічні проби.

4-й етап діагностики при ТГНГ зводиться до виключення туберкульозу. Різні форми туберкульозу продовжують займати одне з провідних місць серед інфекційно-запальних процесів. Туберкульоз легень зазвичай діагностують рано, за винятком випадків, коли загальні симптоми випереджають локальні прояви недуги.

Труднощі розпізнавання справжньої природи гарячки у хворих на туберкульоз можуть бути обумовлені зміною патоморфозу захворювання, зокрема його позалегеновою локалізацією, атипівністю перебігу зі збільшенням частоти різноманітних неспецифічних проявів (гарячка, суглобовий синдром, вузлова еритема та ін.). Крім того, ситуація ускладнюється ще й тим, що звичних для лікаря діагностичних орієнтирів (зміни в легенях з характерною локалізацією, анамнестичні відомості, дані бактеріоскопії мокроти або інших біологічних рідин та ін.) може не бути. Рентгенологічні дослідження легень, що виконуються не завжди ретельно (рентгеноскопія замість рентгенографії,

дефекти експозиції знімка, відсутність динамічних досліджень), також не дозволяють вчасно розпізнати туберкульоз. Туберкулінові проби, на які лікарі зазвичай мають великі сподівання, відображають лише стан клітинного імунітету і можуть бути негативними або невираженими, особливо у хворих з пригніченим імунітетом (хронічний алкоголізм, глюкокортикоїдна терапія, старечий вік). Значні діагностичні труднощі виникають в тих випадках, коли гарячка є основною або єдиною ознакою захворювання.

До найчастіших форм, що проявляються тривалою гарячкою, відносяться міліарний туберкульоз легень, дисеміновані форми з наявністю різних позалегенових уражень. Серед останніх насамперед слід мати на увазі специфічне ураження лімфатичних вузлів (периферичних, мезентеріальних), серозних оболонок (перитоніт, плеврит, перикардит), а також туберкульоз печінки, селезінки, уrogenітального каналу, хребта. Захворювання може перебігати під маскою ТГНГ, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, злоякісної пухлини, синдрому порушеного всмоктування. У більшості випадків виникнення активного туберкульозного процесу є наслідком реактивації первинних (старих) туберкульозних вогнищ, які частіше локалізуються в легенях, бронхопульмональних лімфатичних вузлах, селезінці. Тому звапнені мезентеріальні лімфатичні вузли, кальцинати, навіть міліарні, що виявляються при оглядовій рентгенографії черевної порожнини й УЗД в печінці або селезінці можуть свідчити про зв'язок ТГНГ із туберкульозом. Не слід забувати і про можливе ураження нирок і кісток.

У загальному аналізі крові виявляють лімфоцитоз, іноді помірну еозинофілію, зменшення ШОЕ. Токсична зернистість протоплазми нейтрофілів нехарактерна. Для діагностики туберкульозу проводяться прицільна рентгенографія легень у двох проекціях з особливою увагою на стані бронхопульмональних лімфатичних вузлів, наявності кальцинатів у легенях, плевральних спайок, що є дуже підозрілим на зв'язок ТГНГ із туберкульозом. У ряді випадків доцільне здійснення томографії середостіння, бронхоскопії, іригоскопії, офтальмоскопії та інших інструментальних методів.

Оскільки підозра на наявність туберкульозу вимагає мікробіологічної верифікації, необхідне ретельне дослідження різних біологічних матеріалів (мокрота, бронхоальвеолярна рідина, промивні води шлунку, сеча, кал, порожнинні ексудати та ін.). Імунологічні дослідження, що проводять-

ся останнім часом, розраховані на виявлення у крові й інших біологічних рідинах специфічних антигенів збудника та антитіл до них. Проте діагностичне значення цих даних неоднозначне, зважаючи на низьку чутливість і специфічність методу і варіацій імунної відповіді хворих. Одним з найдосконаліших способів ідентифікації мікобактерій є полімеразна ланцюгова реакція.

Важливе діагностичне значення в розпізнаванні туберкульозу за наявності у хворих тривалої гарячки має прижиттєве морфологічне дослідження органів і тканин (лімфатичні вузли, печінка та ін.). Оскільки печінка часто майже обов'язково уражається при гематогенно-дисемінованому туберкульозі, інформативним методом є лапароскопія, що дозволяє оглянути печінку, очеревину і за необхідності провести прицільну біопсію.

З урахуванням вищевикладених труднощів розпізнавання туберкульозу у хворих з ТГНГ виправданим підходом в деяких ситуаціях слід вважати пробне лікування туберкулоstaticними препаратами. Подібні рішення ухвалюються спільно з фтизіатрами в тих випадках, коли вичерпані всі доступні діагностичні можливості, включаючи морфологічні. Пробну терапію доцільно проводити, щонайменше, двома препаратами з обов'язковим включенням ізоніазиду. Небажане призначення антибіотиків, які, поряд з протитуберкульозною активністю, впливають ще й на інші мікроорганізми (аміноглікозиди, рифампіцин, фторхінолони). Ефект від протитуберкульозних препаратів слід очікувати не раніше 4-8 тижнів після їх призначення. При неясності діагнозу і підозрі на туберкульоз хворим з ТГНГ не рекомендується призначати глюкокортикоїди через небезпеку генералізації специфічного процесу.

Таким чином, причинами гіподіагностики туберкульозу є такі: 1) незнання клінічної картини позалегенового туберкульозу, особливо абдомінальної форми (мезаденіт, ілеотифліт, уповільнений перитоніт); 2) нерідка відсутність первинного вогнища при позалегеновому туберкульозі; 3) наявність параспецифічних проявів (суглобовий синдром, кератокон'юнктивіт, вузлувата еритема та ін.), що помилково трактується як імунотоксичне захворювання; 4) нівеляція клінічної картини туберкульозу при здійсненні неспецифічної терапії рифампіцином, стрептоміцином чи іншими туберкулоstaticними препаратами; 5) неврахування можливості наявності туберкульозу як другого, конкуруючого, захворювання у хворого; 6) необґрунтовано рання оцінка результатів пробної терапії.

На 5-у етапі діагностичного пошуку включають неспецифічну інфекцію. Вона може бути локалізованою і генералізованою. Найчастішими причинами гарячкового синдрому є сепсис, абсцеси органів черевної порожнини і малого тазу (піддіафрагмальний, підпечінковий, внутрішньопечінковий, міжкишковий, внутрішньокишковий, тубооваріальний, паранефральний, передміхурової залози та ін.), холангіт, апостематозний нефрит, остеомієліт, інфекційний ендокардит.

Сепсис – поліетіологічне інфекційне захворювання, яке розвивається на тлі змінених захисних механізмів організму і характеризується наявністю вхідних воріт і/або первинного вогнища інфекції (яке не завжди вдається своєчасно виявити), стійкою мікробемією, поліорганными ураженнями й ациклічним прогресуючим перебігом. Є одною з частих причин тривалих гарячок.

Збудниками сепсису можуть бути різні мікроорганізми – патогенні (сальмонели, рикетсії, хламідії, мікоплазми), умовно-патогенна грампозитивна (стафілококи, стрептококи, пневмококи) і грамнегативна флора (псевдомонади, ешерихії, протеї, клебсієли, ентеробактерії), анаероби, гриби, а також їх асоціації.

Сепсис виникає передусім у зв'язку із суттєвим зниженням резистентності організму (вікові особливості імунореактивності, автоімунні хвороби, онкопатологія, туберкульоз, порушення обміну речовин, хронічні інтоксикації, неповноцінне харчування, застосування імунодепресантів, іонізуюче опромінювання, стресові ситуації та ін.). Однак, суттєве значення належить і особливостям мікроорганізмів, зокрема їх високій вірулентності та інфікувальній дозі, вираженим токсичним й алергічним властивостям, незвичайному шляху попадання збудника в органи і тканини організму. Як правило, при цьому створюються умови для того, щоб мікробні вогнища запалення стали місцями бурхливого розмноження збудників і джерелами для повторної генералізації. Сепсис вирізняється тяжким ациклічним перебігом, відсутністю тенденції до самовільного одужання.

Клінічна картина сепсису багатоманітна. Вона складається із симптомів загальної інтоксикації і клінічних проявів, обумовлених первинним вогнищем і метастазами. Сепсис, як правило, починається гостро, проте у частини хворих (25 %) спостерігається стан, який В.Г. Бочоришвілі розцінював як передсепсис [14]. Виділяють три його варіанти:

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

1) затяжний субфебрилітет, який змінюється високою гарячкою неправильного типу і появою інших симптомів;

2) 2-3-годинні підйоми температури тіла до фебрильних цифр з остудою і наступним проливним потом 1-2 рази на тиждень;

3) протягом 1-3 місяців гарячкові хвилі з апірексіями між ними, потім хвилі частішають, гарячка наростає і розвивається характерна картина сепсису.

Інтоксикація проявляється гарячкою, частіше інтермітуючого типу з різко вираженим ознобом, мінливим відчуттям жару і різкою пітливістю. Рідше буває гарячка постійного типу і тримається на високих цифрах. Стан хворого швидко стає тяжким. Ознаки, пов'язані з воротами інфекції і первинним вогнищем, не завжди виявляються достатньо виразно.

Клінічна картина сепсису розрізняється залежно від його етіології, локалізації первинного вогнища або вхідних воріт (черезшкірний, отогенний, одонтогенний, гінекологічний, уросепсис, криптогенний та ін.), перебігу (блискавичний, гострий, хронічний) і форми (септицемія, септикопемія), проте, завжди характеризується поліорганністю уражень і поліморфізмом симптоматики.

Шкірні покриви бліді, субіктичні, ціанотичні, можливий висип і/або енантема у вигляді везикул, пустул, різних за розміром геморагій. У головному мозку спостерігаються абсцеси з різноманітною загальною й вогнищевою симптоматикою, може бути гнійний менінгіт. Відзначається задишка, можливі пневмонія, інфаркт, абсцес і гангрена легень, гнійний плеврит. Пульс частий, лабільний, артеріальний тиск знижується, межі серця розширені, тони серця ослаблені, при ураженні клапанів серця вислуховуються органічні шуми. Печінка і селезінка збільшені. Часто розвивається геморагічний нефрит, при занесенні інфекції в нирки – цистит, пієліт, паранефрит. Спостерігаються артрити, остеомієліт, міозити й абсцеси м'язів. За рахунок пригнічення кровотворення прогресує анемія, відзначається лейкоцитоз чи лейкопенія, характерний нейтрофіліоз зі зрушенням вліво, підвищенням ШОЕ. Вміст білірубину і креатиніну зростає, згортання крові і протромбіновий індекс, загальна кількість білка, вміст кальцію і хлоридів крові знижені.

Для підтвердження діагнозу й адекватної терапії здійснюють багаторазове бактеріологічне дослідження крові, яку в кількості 5-10 мл краще забирати при ознобі, що виникає під час попа-

дання мікробів у кров з вогнищ. Посіви роблять 5 разів на добу протягом перших 2-3 діб перебування хворого в стаціонарі, бажано до початку антибактерійної терапії. Можливе бактеріологічне дослідження інших біологічних середовищ (сечі, ліквору, жовчі), вмісту первинних і вторинних вогнищ [15].

Основними факторами ризику розвитку гнійних запальних процесів у черевній порожнині є оперативні втручання, травми живота, наявність деяких захворювань кишечника (дивертикульоз, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона), жовчовивідних шляхів (холелітіаз, стриктури проток), тяжких «фонових» захворювань (цукровий діабет, хронічна алкогольна інтоксикація, цироз печінки, лікування глюкокортикоїдами) з розвитком імунodefіцитного стану.

Перенесені незадовго до виникнення гарячки операції на органах черевної порожнини (холецистектомія, апендектомія та ін.) або малого тазу (видалення яєчника, матки, аденомектомія) дають достатньо підстав підозрювати за причину ТГНГ гнійні захворювання, навіть за відсутності місцевої симптоматики. Роль ударів і травм живота може зводитися до виникнення внутрішньочеревних гематом, наприклад, підкапсульної гематоми печінки, з подальшим їх нагноєнням.

Основні критерії гнійного інфекційного захворювання: гострий початок з гарячки гектичного типу, збільшення ШОЕ, лейкоцитоз (може бути і лейкопенія) з різким зрушенням лейкоцитарної формули вліво і токсичними змінами нейтрофілів, м'яка збільшена селезінка. Додатковими методами дослідження є рентгенографія легень, черевної порожнини, додаткових пазух носа, зубів, внутрішньовенна урографія, УЗД черевної порожнини, нирок, серця, комп'ютерна томографія, за показаннями – лапароскопія. Важливе діагностичне значення має бактеріологічне дослідження крові й сечі.

Забір крові в кількості 10-20 мл проводять з дотриманням правил асептики й антисептики у фазу підвищення температури або на висоті гарячки 3-5 раз на добу, через кожні 1-2 год, 4-5 разів на тиждень. Кров збирають в пробірки з універсальними живильними середовищами для аеробних і анаеробних бактерій, причому об'єм живильного середовища повинен в 10 разів перевищувати об'єм крові для ослаблення її бактерицидних властивостей. Зразки крові доставляють в бактеріологічну лабораторію і поміщають в термостат при температурі 37 °С. Не слід залишати флакони з

кров'ю в холодильник. Терміни отримання результатів варіюють від 1 до 7 діб. Якщо результати посіву венозної крові негативні, доцільний посів артеріальної крові з променевої або стегнової артерії.

У зв'язку з частою відсутністю місцевих симптомів важко діагностуються дрібні множинні абсцеси печінки, селезінкові й тазові абсцеси, а також піддіафрагмальний абсцес. Слід звертати увагу на такі клінічні прояви піддіафрагмального абсцесу: болі в підребер'ї, пов'язані з диханням, рухом, глибокою пальпацією; ірадіація болів у спину або попереку; притуплення перкуторного легеневого звуку і ослаблення дихання в нижніх відділах легені. Рентгенологічно може визначатися високе стояння, випинання й обмеження рухливості правого куполу діафрагми, випіт у плевральну порожнину на стороні ураження, наявність повітря під діафрагмою. Виявленню абсцесу в черевній порожнині сприяють УЗД, комп'ютерна томографія, а іноді й лапаротомія.

При локалізації вогнища гнійної інфекції в нирках і сечовивідних шляхах (*пієлонефрит, паранефрит, апостематозний нефрит*) характерних змін у сечі може не бути. До того ж пієлонефрит не завжди супроводжується тривалою гарячкою. Пірексія виникає, як правило, при внутрішньо- або позанирковій обструкції. Затягну гарячку можна спостерігати у разі закупорки сечоводу скупченням лейкоцитів і ниркового епітелію, як це буває при сосочковому некрозі, а також в окремих випадках при локальному пієлонефриті. У чоловіків можливий абсцес простати, причому у таких хворих може не бути дизурії і болю в прямій кишці. У таких випадках необхідне ретельне клінічне обстеження, рентгенографія, ехографія, комп'ютерна томографія.

Не слід забувати і про можливість розвитку *остеомиєліту*, який нерідко перебігає без місцевої симптоматики. Припускати остеомиєліт при ТГНГ дозволяють вказівки на травми скелета, яким хворі часто не надають значення або згадують про них пізніше, характер професійної діяльності пацієнтів (заняття спортом, балетом та ін.). При підозрі на остеомиєліт обов'язкові рентгенологічне дослідження відповідних ділянок скелета (негативні результати не дозволяють остаточно виключити остеомиєліт) і комп'ютерна томографія. Одним з методів діагностики захворювання є радіоізотопне сканування кісток (остеоцинтиграфія) у зоні локальної болючості. У багатьох випадках діагностичні сумніви вирішуються при отриманні гною під час пункції.

Однією з причин ТГНГ серед інфекційно-запальних захворювань є *інфекційний ендокардит*. Найчастіше це первинний процес, проте, можливий розвиток ендокардиту на змінених клапанах (ревматичні, атеросклерозні вади) і на клапанних протезах. Джерело збудника при формуванні ендокардиту (панарицій, остеомиєліт, ендометрит, стоматологічні маніпуляції, інτερкурентна інфекція, хірургічні й урологічні втручання та ін.) при ТГНГ вдається виявити не завжди, що певною мірою утруднює діагностичний пошук. Іноді інфекційне ураження клапанів може спостерігатися при септичних процесах як прояв септикопемії, у хворих на пневмококову пневмонію. До групи ризику з розвитку інфекційного ендокардиту належать наркомани, у яких часто розвивається «правосерцевий» ендокардит, що необхідно враховувати при клінічному аналізі відповідних ситуацій.

Для інфекційного ендокардиту характерні гарячка, остуда, пітливість, слабкість, нездужання, розбитість, відсутність апетиту. У хворих з недостатністю кровообігу, нирковою недостатністю температура тіла може бути субфебрильною. Слід зазначити, що гарячка при інфекційному ендокардиті іноді значно випереджає характерні для цього захворювання гепатолієнальний синдром, анемію, нефрит. Так звана периферична симптоматика інфекційного ендокардиту нині спостерігається рідко і зазвичай характерна для тяжкого перебігу недуги.

Домінуючим в клінічній картині інфекційного ендокардиту є ураження ендокарду, ознаки якого з'являються через 2-3 тижні від початку хвороби. У хворого з первинним ендокардитом починає формуватися вада серця, найчастіше аортальна. Починає вислуховуватися протодіастолічний шум у V точці, який посилюється при нахилі хворого вперед. Достатньо швидко приєднується й аортальний систолічний шум, особливо при великій мікробній вегетації на аортальному клапані. Потім з'являються периферичні ознаки аортальної недостатності, типовий «аортальний» артеріальний тиск, швидко розвивається лівошлуночкова недостатність. Можливі тромбоемболії різних судинних ділянок, іноді з фатальними наслідками. В той же час, дані аускультатії можуть бути негативними при ураженні правих відділів серця, а також при ураженні тих ділянок ендокарду, над якими є рубцева тканина після перенесених інфарктів міокарда.

Результати бактеріологічного дослідження крові, на які зазвичай є великі надії, у 30-60 %

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

хворих бувають негативними (у зв'язку з частим безконтрольним призначенням антибіотиків при ТГНГ, переважним ураженням правих відділів серця, наявністю незвичайних збудників, що вимагають спеціальних методів дослідження). Допомогу в діагностиці надає ехокардіографія, що дозволяє в більшості, але не у всіх випадках, виявити вегетацію на клапанах серця.

Інші бактерійні інфекції. До них належать синусити, ретроперитонеальний інфекційний процес, наприклад аневризма, закупорена згустками, що організовуються, і чужорідними тілами, що послужило причиною вторинного інфікування. У таких хворих часто виділяють патогенну кишкову мікрофлору (включаючи *E. coli*, *Bacteroides* і *Salmonella*). У цих випадках оперативне втручання показано як з діагностичною, так і з лікувальною метою. Крім того, у деяких хворих з розшаровуваними аневризмами гарячка виникає без супутніх інфекційних процесів.

Ятрогенні інфекції. До них належать захворювання, спричинені контамінованими катетерами, артеріовенозними фістулами, а іноді також первинні ранові інфекції неясної локалізації. Як правило, для їх лікування, крім антибактерійної терапії, необхідно видалити чужорідне тіло. Значну проблему становить також інфікування внутрішньосудинних трансплантатів, яке може призвести до тривалої бактеріємії.

Інфекції, спричинені вірусами, рикетсіями і хламідіями. Ці інфекції рідко супроводжуються затяжною гарячкою, проте у хворих з інфекційними процесами, збудниками яких є віруси Епштейна-Барр або цитомегаловіруси, може виникати фебрилітет, що характеризується спонтанними ремісіями і загостреннями. Все частішою причиною тривалої гарячки у хворих з ослабленою імунною системою стає цитомегаловірус (нерідко у поєднанні з *Pneumocystis*). У таких випадках діагностичні труднощі пов'язані з наявністю синдрому, схожого з таким при інфекційному мононуклеозі або постперфузійній гарячці. Оскільки, як правило, хворі не надто тяжко переносять недугу і спостерігається спонтанна ремісія, тривалих дорогих досліджень при цих інфекційних процесах не проводять. При орнітозі клінічна картина може нагадувати черевний тиф. Ендокардит, зумовлений гарячкою Ку, є складним і смертельно небезпечним захворюванням, що вимагає антибактерійної терапії і протезування клапанів.

На **6-у етапі діагностичного пошуку** включаються онкопатологія і гранулематози. Особ-

ливо важкі для діагностики пухлини, які не проявляються локальними симптомами. Причиною гарячки може бути розпад пухлини, паранеопластичні процеси, приєднання вторинної інфекції. Підвищення температури тіла – найчастіший симптом в онкологічних хворих, нерідко виражена гарячка відзначається навіть при нормальній ШОЕ, а іноді вона може бути єдиним клінічним проявом прихованого злоякісного новоутворення.

У ряді випадків на думку про пухлину при ТГНГ можуть наводити такі неспецифічні синдроми, як вузлувата еритема (особливо рецидивна), гіпертрофічна остеоартропатія, мігруючий тромбофлебіт і деякі інші. На жаль, ці ознаки не завжди правильно оцінюються і трактуються як паранеопластичні лише ретроспективно.

ТГНГ трапляється при злоякісних пухлинах нирок (гіпернефроми), печінки, шлунку, кишечника, легень, передміхурової залози, яєчників, карциномі підшлункової залози або кістки, гепатомі, а також може бути одним з найбільш ранніх проявів пухлин ретикулоендотеліальної системи. Причиною гарячки є ендогенний піроген/інтерлейкін-1, що виробляється цими пухлинами.

Лейкоз. Часто прояви гострого лейкозу плутають з початком гострого інфекційного захворювання. Гострий лейкоз майже завжди супроводжується підвищенням температури до 40,6 °С. Своєчасна діагностика нерідко буває утруднена через відсутність бластних клітин у крові й кістковому мозку. Проте у хворих виявляють анемію і лейкопенію, такий стан називають прелейкозом. Хронічний лімфоцитарний або гранулоцитарний лейкоз може супроводжуватися гарячкою, яка, як правило, зумовлена супутньою інфекцією. Постановка діагнозу в такому випадку не становить труднощів, оскільки є характерні зміни лейкоцитів у периферичній крові. Проте для підтвердження діагнозу необхідно виключити наявність інфекційного процесу, а також спробувати за допомогою відповідних лікарських засобів вплинути на найбільш вірогідний патогенний мікроорганізм.

Міксоми серця – рідкісні первинні пухлини. В більшості випадків вони локалізуються в лівому передсерді. Частіше міксоми виявляються у жінок і розвиваються, як правило, в середині життя. Міксоми часто супроводжуються гарячкою, слабкістю, мінливими серцевими шумами, ознаками периферичної емболії, артралгіями і збільшеною ШОЕ. Подібні прояви часто примушують виставити помилковий діагноз хронічної інфекції. Характерними проявами міксом є пароксизмальна по-

зиційна серцева недостатність і повторні тромбоемболії. За наявності постійних симптомів без певного діагнозу необхідно виконати двовимірну ехокардіографію і у разі виявлення змін на ехокардіограмі провести ангіографічне дослідження для виключення міксоми передсердя.

Інші пухлини однорідної щільності. Незмінною ознакою пухлин однорідної щільності, що викликають гарячку неясного ґенезу, є наявність метастазів у черевній порожнині. Ці пухлини виникають зазвичай у людей статечного віку. Діагноз, як правило, ставлять на підставі лапаротомії, спрямованої на уточнення локалізації процесу, з урахуванням даних анамнезу, огляду і неінвазивних методів дослідження. Локалізація первинного вогнища може бути різною (нирки, печінка, підшлункова залоза, шлунок, плевра, легені, кишечник).

Осіб середнього і, особливо, статечного віку насамперед обстежують за так званою онкологічною програмою. Діагностика залежно від ймовірної локалізації процесу включає рентгенологічне дослідження легень, середостіння, травного каналу, нирок, селективну ангіографію, УЗД органів черевної порожнини і нирок, комп'ютерну томографію, ендоскопічні дослідження, сканування печінки і селезінки, лапароскопію з прицільною біопсією печінки і лімфатичних вузлів, стерильну пункцію, трепанобіопсію, повторні консультації уролога, гінеколога та інших спеціалістів.

Хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз) характеризується хвилеподібною гарячкою (рідко буває при інших захворюваннях, за винятком бруцельозу, малярії), профузною пітливістю, свербінням шкіри, нейтрофілії лейкоцитозом з еозинофілією і моноцитозом. При підозрі на лімфогранулематоз у план обстеження включається рентгенограма легень і томограма середостіння, біопсія периферичних лімфатичних вузлів, комп'ютерна томографія (внутрішньоочеревинні лімфатичні вузли), скінтиграфія (кістки, лімфатичні вузли), медіастиноскопія або лапароскопія з прицільною біопсією лімфатичних вузлів. Діагноз підтверджується виявленням клітин Березовського-Штернберга в біоптатах лімфатичних вузлів, іноді – в пунктатах печінки, селезінки, кісткового мозку.

Неходжкінська лімфома. Це захворювання зазвичай проявляється у вигляді гарячки, загальної симптоматики і лімфаденопатії, яку, як правило, помічає сам хворий. Характерні також гепатоспленомегалія і болі в кістках. Лабораторними

методами дослідження зазвичай виявляють анемію, лейкоцитоз, атипові лімфоцити. Діагноз ставлять на підставі біопсії лімфатичних вузлів, проте в початковій стадії патологічного процесу дані біопсії можуть бути оцінені помилково, оскільки є реактивна гіперплазія та інфільтрація атиповими лімфоцитами. Після хіміотерапії відзначають тривалі ремісії.

Лімфомоподібні синдроми. Описані деякі хвороби, клінічно і гістологічно схожі з неходжкінською лімфомою, які проте перебігають сприятливіше, з добрим ефектом від застосування стероїдів і протипухлинних препаратів. Усі ці захворювання можуть перебігати у вигляді гарячки неясного ґенезу. До них належать імунобластна лімфаденопатія, лімфаденоїдний гранулематоз, гострий мегакаріоцитарний мієлоз і (у дітей) синдром шкірно-слизового лімфатичного вузла (хвороба Кавасаки).

Злоякісний гістіоцитоз належить до рідкісних інфільтративних уражень, що виникають унаслідок злоякісного росту шкірних клітин Лангерганса. Гарячка, виснаження, генералізована лімфаденопатія і гепатоспленомегалія зумовлюють несприятливий прогноз. Крім того, уражаються кістковий мозок, легені й шкіра, можуть розвиватися анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії або їх поєднання. Тенденція до швидкого прогресування часто утруднює постановку діагнозу за даними біопсії. Підтвердити діагноз можна шляхом виявлення гігантських злоякісних недиференційованих ендотеліальних клітин з переважанням гістіоцитів і еритрофагоцитозу.

Регіонарний ентерит. Іноді гарячку неясного ґенезу викликають запальні ураження товстої і тонкої кишки. У тому випадку, якщо у хворих з'являються тільки гарячка, болі в животі, повторні напади діареї або незначні зміни з боку кишечника, що свідчать про низьку його прохідність, можна діагностувати регіонарний ентерит.

Гранулематоз печінки. Це захворювання невідомої етіології є частою причиною гарячки неясного ґенезу. Можливо, гарячка служить проявом гіперчутливості, хоча антигени, відповідальні за її виникнення, ідентифікують рідко. При біопсії печінки виявляють характерні ознаки хвороби – неказеозні гранульоми. Слід виключити специфічні захворювання, які можуть супроводжуватися подібною реакцією, серед них туберкульоз, хвороба Ходжкіна, гістоплазмоз, саркоїдоз, реакції на прийом лікарських препаратів, первинний біліарний цироз і шистосомоз. Гарячка зазвичай сти-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

хає спонтанно протягом декількох тижнів або місяців. Іноді зниження температури тіла може бути зумовлене прийомом протизапальних препаратів або стероїдів.

Для *саркоїдозу* гарячка нехарактерна, проте вона може бути значною при артралгіях, ураженнях лімфатичних вузлів воріт легені, шкірних змінах, що нагадують вузлувату еритему, або за наявності великих вогнищ у печінці. При виявленні збільшених лімфатичних вузлів, ураженнях очей і гіперглобулінемії можна лише припустити діагноз. Остаточний діагноз ставлять на підставі біопсії шкіри, лімфатичних вузлів, м'язів і печінки. Виявляють підвищену активність ангіотензин-трансформуючого ферменту. Діагностику утруднює поява вузлуватої еритеми або судинного висипу іншого виду задовго до виникнення гранульом.

7-й етап діагностики – виключення імуні-комплексних захворювань. Дифузні захворювання сполучної тканини і системні васкуліти порівняно рідко проявляються ізольованою тривалою гарячкою, хоча це й трапляється. Зазначена група захворювань представлена, головним чином, такою патологією, як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, хвороба Стілла, ревматизм, різні форми системних васкулітів (вузликовий артеріїт, скроневиї артеріїт та ін.), так звані перехресні синдроми (*Overlaps*).

Звичні діагностичні ознаки вищезгаданих захворювань недостатні або їх немає при гарячкових дебютах *системного червоного вовчака та інших системних васкулітах*, коли гарячка випереджає появу суглобового синдрому чи інших системних порушень. У подібних ситуаціях підозра на системну патологію, що визначає напрямок діагностичного пошуку, може виникати при динамічному спостереженні за хворими після виявлення інших клініко-лабораторних ознак. У той же час важлива правильна оцінка всіх симптомів, що здаються неспецифічними або пов'язуються зазвичай із самою гарячкою (міалгії, м'язова слабкість, біль голови та ін.). Так, поєднання вказаних ознак з гарячкою, особливо при підвищенні ШОЕ, дає підставу запідозрити такі захворювання, як дерматоміозит (поліміозит), ревматична поліміалгія, скроневиї артеріїт (хвороба Хортон-Могата).

На цьому етапі діагностичного пошуку доповненням до загальноклінічних досліджень є визначення С-реактивного білка, сіалових кислот, ревматоїдного фактора, L-клітин, антинуклеарних антитіл, циркулюючих імунних комплексів, комплексу і його фракцій і т.д.

Ревматоїдний артрит. У класичному вигляді це захворювання не становить труднощів для діагностики, проте у деяких хворих з гарячкою неясного ґенезу як перший симптом на ранніх етапах хвороби артриту може не бути. У таких хворих спочатку виявляють гарячку, гепатоспленомегалію, лімфаденопатію, короточасні висипання, анемію і лейкоцитоз. Зміни суглобів з'являються лише на пізніх стадіях захворювання. Цю хворобу частіше спостерігають у людей молодого віку, і її можна вважати за аналог ювенільного ревматоїдного артриту. Діагноз, як правило, ставлять після тривалого спостереження, тому що проби на ревматоїдний артрит зазвичай негативні. Прогноз частіше сприятливий, добрий ефект дає застосування ацетилсаліцилової кислоти, нестероїдних протизапальних препаратів і стероїдів. Артрит і характерний шкірний висип (хронічна мігруюча еритема), спричинені *Borrelia burgdorferi* (хвороба Лайма), можуть утруднити постановку правильного діагнозу.

При *хворобі Стілла* у дорослих (18-35 років) найчастіше буває висока гарячка (понад 39 °C) з максимальними цифрами увечері і нормалізацією вранці. Рідше спостерігаються два піки температури протягом дня, приблизно в 20 % випадків температура не знижується до нормальних цифр. Типове макулярне або макулопапульозне висипання рожевого кольору, часто транзиторне і спостерігається на висоті температури, розташовується на тулубі, проксимальних відділах кінцівок, обличчі, може супроводжуватися свербінням. Найбільш специфічним для хвороби Стілла є ураження дистальних міжфалангових суглобів кистей, хоча можливий розвиток артритів великих суглобів. Хворих можуть турбувати інтенсивні міалгії, постійний, сильний, пекучий біль у горлі, плевральні болі (нерідко у поєднанні з ознаками плеврального і перикардіального випоту). Часто спостерігаються асептичний пневмоніт, гепатоспленомегалія, ураження лімфовузлів шиї. У деяких випадках турбують болі в животі. Лабораторно: значне прискорення ШОЕ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, підвищення рівня С-реактивного білка і феритину. Негативні або дуже низькі титри антинуклеарних антитіл і ревматоїдного фактора. Важливо пам'ятати, що немає певної моделі появи симптомів, характерних для хвороби Стілла, крім гарячки і болів у суглобах, які в більшості випадків є основними проявами в дебюті недуги. Інші симптоми можуть не з'являтися тижнями і навіть місяцями або не виникають взагалі.

Гігантоклітинний артеріїт (ревматична поліміалгія). Це захворювання виникає у людей статечного віку і супроводжується гарячкою, болями голови, міалгіями й артралгіями. Видимий артрит розвивається рідко. Протягом значного часу гарячка залишається єдиним симптомом, потім збільшується швидкість осідання еритроцитів, можливий розвиток анемії, лейкоцитозу та еозинофілії. Іноді скроневі й потиличні артерії можуть бути запаленими і болючими на дотик, але в більшості випадків цього не спостерігається. У будь-якому випадку діагноз ставлять на підставі даних біопсії скроневої артерії. При залученні до процесу артерії сітківки можуть виникати розлади зору аж до його втрати. Для лікування цього захворювання успішно застосовують стероїдні препарати в невеликих дозах, які також можна використовувати з метою лікувальної проби.

Скроневий артеріїт характеризується появою локалізованих болів голови, потовщенням і болючістю скроневих артерій з ослабленням або відсутністю їх пульсації, однобічною втратою зору. Верифікація діагнозу можлива за допомогою біопсії так званого скроневого комплексу, при отриманні якого вдається досліджувати шкіру, м'язову тканину, скроневу артерію (гранулематозне запалення з гістіоцитарною і лімфоїдною інфільтрацією всіх стінок судини, з руйнуванням внутрішньої еластичної мембрани). Біопсію проводять не менше ніж за 24-48 год до початку лікування кортикостероїдами.

При високій ймовірності дифузного захворювання сполучної тканини можливе пробне лікування глюкокортикоїдами в малих дозах (15-20 мг/добу). Їх ефективність при такій патології настільки специфічна, що може мати діагностичне значення. У той же час слід уникати призначення глюкокортикоїдів як пробне лікування без достатньої обґрунтованої підозри на наявність системного захворювання.

На **8-ому етапі діагностичного пошуку** включають змішані захворювання, медикаментозні, нозокоміальні та інші види гарячок.

Серед причин ТГНГ залишається актуальною ревматична гарячка з відсутністю мікроорганізмів у крові (*абактерійний ендокардит*) і мінливою аускультативною симптоматикою. Гарячка стійка до антибіотиків, але піддається лікуванню саліцилатами і глюкокортикоїдами.

У деяких хворих гарячка може бути єдиним або одним з основних проявів *тромбофлебіту глибоких вен кінцівок, тазу або рецидивної тромбоемболії*

легеневої артерії. Такі ситуації виникають частіше після пологів, переломів кісток, оперативних втручань, за наявності внутрішньовенних катетерів, у хворих з миготливою аритмією, серцевою недостатністю. При тромбозах глибоких вен деяке діагностичне значення може мати кваліфіковане доплерівське дослідження відповідних судин. Гепарин здатний повністю перебороти або зменшити гарячку протягом 48-72 год, тоді як антибіотики не ефективні. З урахуванням цього, при підозрі на таку патологію можливе призначення пробного лікування гепарином, ефект від якого може мати діагностичне значення і визначати подальше ведення хворих.

Медикаментозні гарячки реєструються в 5-7 % випадків ТГНГ. Вони можуть виникати у відповідь на будь-які лікарські препарати через різні проміжки часу (частіше на 7-9-у добу терапії) і не мають ніяких специфічних ознак. Діагностиці сприяють відсутність інфекційного або соматичного захворювання, еозинофілія і макулопапульозне симетричне висипання, яке збігається у часі з прийомом ліків, добра переносність гарячки, відносна брадикардія з відсутністю кореляції між гарячкою і частотою серцевих скорочень. Звертають увагу на «симптом ножиць», коли основне захворювання зазнає зворотної динаміки, але температура тіла підвищується, а частота пульсу зменшується. Нормалізація температури відбувається через 2-3 доби після відміни підозрюваного препарату. При порушеннях метаболізму препарату, його сповільненій екскреції, при ураженні печінки й нирок гарячка може зберігатися довше. Підтверджувати діагноз медикаментозної гарячки повторним призначенням препарату украй небажано.

Найчастіше гарячка виникає при застосуванні таких груп медикаментів:

- антибактерійні препарати (пеніциліни, цефалоспорины, тетрациклін, еритроміцин, норфлораксацин, ізоніазид, піразинамід, нітрофурані, сульфамідаміди, амфотерицин В);
- цитостатики (блеоміцин, аспарагіназа, прокарбазин);
- серцево-судинні (альфа-метилдопа, хінідин, гідралазин, прокаїнамід, каптоприл, гідрохлортиазид, гепарин);
- протизапальні засоби (аспірин, ібупрофен);
- препарати, що діють на ЦНС (карбамазепін, хлорпромазин, галоперидол, фенотербітал, дифенілгідантоїн, тіоридазин);
- інші препарати (йодисті, антигістамінні, клофібрат, алопуринол, левамизол та ін.).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Важливо розуміти механізми розвитку медикаментозної гарячки:

1) гарячка, спричинена фармакологічною дією препарату, яка може бути пов'язана з потужною антибіотикотерапією і масивною загибеллю мікроорганізмів (наприклад, при сифілісі, лептоспірозі, пневмококовій пневмонії та ін.), що володіють пірогенним ефектом (реакція Яриша-Герксгеймера), або хіміотерапією неопластичних захворювань із вивільненням з них ендогенних пірогенних субстанцій;

2) гарячка, пов'язана з дією на різні ланки терморегуляції: стимуляція терморегуляторного центру (зокрема амфетамін, деривати кокаїну), дія на периферичні ланки терморегуляції (наприклад, гормони щитоподібної залози збільшують теплопродукцію, норадреналін обмежує віддачу тепла);

3) гарячка, зумовлена спадковим ферментативним дефектом. Наприклад, ряд ліків викликають гемолітичну анемію у хворих з дефіцитом ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; злаякісна гіпертермія, спричинена анестетиками і міорелаксантами;

4) гарячка, що виникає при гіперчутливості до лікарських препаратів, в основі якої лежить імунний механізм, що підтверджується частим її поєднанням з іншими ознаками медикаментозної алергії (шкірний висип, кропив'янка, еозинофілія, вовчаковий синдром та ін.) [1].

Нозокоміальна гарячка з'являється у пацієнтів через 2 і більше діб від моменту їх ушпиталення. Вона частіше за інших розвивається в осіб старше 65 років або ж у хворих з обтяженим преморбідним фоном. Етіологічна структура нозокоміальної ТГНГ відрізнятиметься залежно від рівня організації санітарно-епідеміологічного нагляду в стаціонарі, його профілю і ряду інших обставин. Проте основними причинами нозокоміальної ТГНГ слід вважати інфекції сечовивідних шляхів (74 %), пневмонію (19,6 %), загострення хронічного бронхіту (6 %), «катетерні» інфекції (3 %), інфекції шкіри і м'яких тканин (3 %) [5].

Крім цього, слід звернути увагу на те, що в основі нозокоміальних ТГНГ досить часто лежать неінфекційні причини. Серед них найбільше значення мають: інсульт, інфаркт міокарда, тромбози різної локалізації, гематоми, злаякісні новоутворення, побічна дія ряду медикаментів, а також різні діагностичні дослідження. До 20 % нозокоміальних гарячок залишаються нерозшифрованими [16, 17].

Гемолітичний криз. Більшість гемолітичних анемій характеризується нападами гарячки і гос-

трим гемолітичним кризом, який може призвести до сильної остуди і значного підвищення температури тіла. Проведення диференційної діагностики між серповидноклітинною анемією і гострою ревматичною атакою завжди викликає відомі труднощі. Запідозрити гемолітичну анемію можна при швидшому розвитку анемії, ніж це буває при інших захворюваннях, що перебігають з підвищенням температури тіла, а також у разі виявлення супутнього ретикулоцитозу і жовтяниці. Гарячка не характерна для анемій, зумовлених втратою крові в результаті зовнішніх причин і уремії.

Приховані гематоми. Давні скупчення крові в замкнених просторах, наприклад, після травм, особливо в навколоселезінковій ділянці, в перикарді або в заочеревинному просторі, можуть призводити до затяжної гарячки, особливо у хворих, які отримують антикоагулянти. У таких випадках дуже важлива правильна постановка діагнозу, оскільки видалення згустків приводить до поліпшення стану хворого. Гарячка часто розвивається при внутрішньопросвітному розшаруванні аорти.

Значні діагностичні труднощі виникають у тих випадках, коли гарячка обумовлена *порушенням терморегуляції*. При цьому необхідно виключити всі інші причини ТГНГ. Гарячка дистерморегуляторного ґенезу зазвичай тривала, частіше виникає вранці, не супроводжується зміною картини крові, порівняно добре переноситься, не зумовлює різкого потовиділення, не поступається антипіретикам. Спосіб виявлення таких осіб немає. Діагноз ставлять методом виключення.

Існує конституціонально-обумовлена гіпоталампатія з розладом терморегуляції – *психогенна гарячка або звична гіпертермія*. Вона частіше буває у молодих жінок, при цьому простежується спадкова схильність по материнській лінії. На тлі вегето-судинної дистонії і майже постійного субфебрилітету відзначається підвищення температури тіла до 38,0-38,5 °С під впливом емоційних або фізичних навантажень. Досить типові скарги, характерні для психоневрозу: швидка стомлюваність, безсоння, розлади кишечника, невизначені болючі відчуття і біль голови. При ретельному тривалому обстеженні ознак органічного захворювання виявити не вдається. Більшість таких людей ходить від одного фахівця до іншого і піддається неприємним, дорогим, а іноді й шкідливим обстеженням, лікуванню і навіть операціям. Діагностувати звичну гіпертермію слід тільки після відповідного періоду обстеження та спостереження і, якщо хворий переконується в справедливості

вості поставленого діагнозу, йому слід надати необхідну допомогу. На деяких хворих позитивно впливає застосування аміназину.

В окремих випадках ТГНГ може бути періодичною, тобто періоди підвищення температури чергуються з безгарячковими проміжками. Періодичні гарячки можуть спостерігатися при багатьох захворюваннях різної природи (лімфогранулематоз, системні захворювання та ін.), причому періодичність не є визначальною ознакою, що дозволяє розшифрувати природу гарячки. Проте в деяких ситуаціях періодичність гарячки за відсутності інших специфічних проявів може бути ключовою ознакою, що визначає напрямок діагностичного пошуку. За наявності періодичних ТГНГ можна підозрювати щонайменше три захворювання.

Періодична хвороба (сімейна середземноморська гарячка, доброякісний полісерозит, періодичний перитоніт) – генетична хвороба, що уражає певні національно-етнічні групи (вірмени, євреї) і проявляється ознаками інфекційно-запального ураження серозних оболонок (очеревина, плевра, перикард). Хвороба може ускладнюватися амілоїдозом з розвитком ниркової недостатності.

Періодична гарячка (хвороба Реймана), на відміну від періодичної хвороби, не супроводжується полісерозитом і амілоїдозом. Основними клінічними ознаками є періодичні підйоми температури протягом декількох днів, що супроводжуються остудою, міалгіями, транзиторним збільшенням ШОЕ і підвищенням активності лужної фосфатази. Тривалість безгарячкового періоду коливається від декількох тижнів до декількох місяців, а загальна тривалість гарячкових епізодів досягає декількох років. У кожного хворого підвищення температури має свою сувору періодичність. Хвороба, як правило, перебігає стереотипно. Ускладнень і трансформації в зловісні форми не спостерігається. Гарячка може вгамовуватися нестероїдними протизапальними препаратами, призначення глюкокортикоїдів не обов'язкове.

Періодичні (циклічні) нейтропенії характеризуються значним зниженням кількості нейтрофілів гранулоцитів у периферичній крові, що клінічно проявляється гарячкою, а нерідко і гнійничковими ураженнями шкіри, стоматитом, пневмонією. Разом з гранулоцитопенією збільшується кількість моноцитів і еозинофілів. У кістковому мозку в період нейтропенії порушується дозрівання нейтрофілів на стадії промієлоцитів і збільшується число моноцитів. У кожного хворого відзначається

власний постійний ритм циклічності нейтропенії – від 2-3 тижнів до 2-3 місяців, хоча трапляються і форми без суворої періодичності. Захворювання успадковується за автосомно-рецесивним типом [1].

Штучну гарячку слід припускати тільки при виключенні інших її причин. Вона викликається шляхом маніпуляцій з термометром, а також при вживанні або введенні під шкіру, в сечові шляхи різних речовин, що володіють пірогенними властивостями. У подібних ситуаціях найчастіше мова йде про особливий вид психічних порушень, що характеризуються хворобливим зосередженням на стані власного здоров'я, ретельним скрупульозним спостереженням за найменшими змінами самопочуття і стану (температура тіла, величина артеріального тиску, функція кишечника та ін.). Таким хворим властивий певний тип поведінки, незрозумілий із загальноприйнятої точки зору, наприклад, прагнення до багаторазових обстежень, нерідко інвазивних (деякі пацієнти наполягають на оперативних втручаннях). Хворі вважають, що їх підозрюють в симуляції, недооцінюють тяжкість їх стану, серйозність і небезпеку захворювання. Описану поведінку не слід розцінювати як симуляцію або агравачію, які можуть мати місце, як правило, серед певної категорії здорових людей, що намагаються свідомо з певною метою (звільнення від військового обов'язку, кримінальної відповідальності, отримання групи інвалідності) досягти того, щоб у лікаря склалося враження про наявність якого-небудь захворювання [18].

У всіх випадках при підозрі на штучну гарячку для її об'єктивізації слід вимірювати оральну і ректальну температуру (яка зазвичай на 0,5 °C вище оральної) у присутності медичного персоналу, звертати увагу на відсутність звичайних добових коливань температури тіла (при типовому розвитку гарячкової реакції вечірня температура тіла зазвичай перевищує ранкову в межах 1 °C), невідповідність температурної кривої і частоти пульсу (при підвищенні температури тіла на кожен градус вище 37 °C частота дихання фізіологічно збільшується на 4 за 1 хв, частота серцевих скорочень – на 10 за 1 хв), а також відносно задовільний стан хворих. Необхідно здійснювати уважний огляд шкірних покривів з метою виявлення можливих інфільтратів, слідів від ін'єкцій, які хворі роблять собі самі. Більшість пацієнтів такої категорії – жінки молодого або середнього віку, нерідко медичні працівники або «близькі до медицини» люди, які часто перебувають на стаціонарному обстеженні, мають групу інвалідності.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Необхідно пам'ятати, що родичі часто можуть бути індуковані пацієнтами і включатися разом з ними в активний пошук хвороби, тому слід критично ставитися до будь-якої отриманої від родичів інформації. Ведення такої категорії пацієнтів слід обговорювати і здійснювати спільно з психіатром [5, 13].

Таким чином, тривала гарячка неясного ґенезу є важливою клінічною проблемою, яку можна вирішити в процесі послідовного і методично логічного обстеження хворих. Корисними для розшифровки діагнозу можуть бути повторний збір анамнезу і фізикальне обстеження, які на первинному етапі нерідко виявляються помилковими або недооціненими. Такий підхід іноді є правильнішим, ніж додаткові лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Питання про доцільність й обґрунтованість **призначення лікування** хворим з ТГНГ до її розшифровки не може бути вирішене однозначно і має розглядатися індивідуально, залежно від конкретної ситуації.

У більшості випадків при стабільному й задовільному стані, відсутності ускладнюючих факторів застосування жарознижувачих і антибактерійних препаратів зазвичай не потрібне, і від клінічно необґрунтованої, емпіричної терапії слід стримуватися. Крім того, не варто забувати, що гарячка є захисною реакцією організму, її корекція може сплутати клінічну картину захворювання, змінивши тип температурної кривої, використовувати для цієї мети препарати можуть мати негативні побічні реакції.

У той же час, в деяких ситуаціях, за неможливості підтвердження попередньої діагностичної гіпотези, може обговорюватися питання про призначення пробного лікування як одного з методів «*diagnosis ex juvantibus*». Це стосується насамперед пробної терапії туберкулозостатичними препаратами (наприклад, застосування ізоніазиду та етамбутолу або рифампіцину). В інших випадках може бути виправдане призначення гепарину при підозрі на тромбофлебіт глибоких вен або легеневої емболії; антибіотиків, що накопичуються в кістковій тканині (лінкоміцин, фторхінолони) при підозрі на остеомієліт, пеніциліну і гентаміцину при ймовірно ентерококовому ендокардиті; інших етіотропних засобів, зокрема метронідазолу при амєбіазі печінки.

Призначення пробної терапії глюкокортикоїдами при невстановленому діагнозі вимагає особливої обережності (туберкульоз, гнійні захворювання черевної порожнини!) і повинно мати вагоме обґрунтування!

Глюкокортикоїди володіють потужною жарознижувальною дією. Вони пригнічують синтез простагландину E2, значною мірою блокують фосфоліпазу A2, а також транскрипцію мРНК і трансляцію при синтезі інтерлейкіну-1 і фактора некрозу пухлин- α . Через потужний імуносупресивний та антифагоцитарний ефект глюкокортикоїди використовують тільки тоді, коли необхідна передусім протизапальна дія – наприклад, при бактерійному менінгіті, туберкульозному перикардиті й васкулітах, а також у тих випадках, коли їх ефект може мати діагностичне значення, наприклад, при підозрі на ревматичну поліміалгію, хворобу Стілла, підгострий тиреоїдит. Слід пам'ятати, що глюкокортикоїди здатні знижувати або усувати гарячку і при лімфопроліферативних пухлинах.

Застосування антипіретиків у дорослих обґрунтоване в таких випадках:

- 1) при дуже високій температурі тіла (вище 39,0-39,5 °C);
- 2) у хворих із серцево-судинними захворюваннями у тяжкому стані у зв'язку з тахікардією і гіпотензією, спричиненими гарячкою;
- 3) при психозах, зокрема алкогольних, і сенільній деменції;
- 4) у післяопераційному періоді;
- 5) при дуже поганому самопочутті.

Дітям антипіретики призначають: при підвищенні температури вище 38,5 °C; при гарячці у дітей з груп ризику (судоми в анамнезі; захворювання ЦНС; хронічна патологія органів кровообігу; немовлята; спадкові метаболічні недуги) [19].

До групи ризику з розвитку ускладнень у результаті гарячкових станів належать діти:

- до 2-місячного віку при температурі тіла понад 38 °C,
- віком від 6 до 24 міс. при температурі тіла понад 39-40 °C,
- різного віку при температурі тіла вище 41 °C.

У немовлят віком до 2 міс. симптоми системних захворювань, такі як гарячка і запалення, як правило, не виражені, тому у них буває дуже складно діагностувати серйозне захворювання до тих пір, поки воно не стане загрозливим для життя. Висока гарячка у дітей віком від 6 до 24 міс. може свідчити про інфікування *Streptococcus pneumoniae* або *Haemophilus influenzae*. При температурі тіла понад 41 °C необхідно виключити сепсис або менінгіт. У дітей в більшості випадків гарячка зумовлена інфекційними захворюваннями, пухлинні процеси рідше служать причиною підвищеної температури тіла, особливо в дітей 6-14-річного віку [20].

Коли гарячка безпосередньо або опосередковано небезпечна для хворого, показане зниження температури симптоматичними заходами. Крім холодних укутувань, компресів, застосовуються препарати з групи нестероїдних протизапальних засобів (парацетамол). Парентеральне введення препаратів об'єктивно потрібне тільки у невідкладних ситуаціях.

Препаратами вибору при стартовій терапії гарячкових станів у дітей є парацетамол та ібупрофен у зв'язку з їх максимальною (порівняно з іншими лікарськими засобами) безпекою. Обмеженнями використання парацетамолу можуть бути тяжкі ураження печінки, одночасне використання медикаментів, що конкурують з парацетамолом на шляхах біотрансформації в печінці, неможливість використання ентерального або ректального шляху введення препарату.

Слід підкреслити, що не можна призначати регулярний (курсний) прийом жарознижувального препарату! Його повторну дозу можна застосовувати тільки після нового підвищення температури до максимально допустимого рівня. Антипіретики не призначають разом з антибіотиками, оскільки це може маскувати відсутність ефекту лікування і затримати зміну антибіотика (виняток – судоми або порушення тепловіддачі). У дітей заборонено використання ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) у зв'язку зі значними токсичними ефектами і розвитком синдрому Рея. Також заборонено застосування аналгін та амідопірін всередину із жарознижувальною метою через небезпеку агранулоцитозу і стійкої гіпотермії. Так, за даними ВООЗ, метамізол натрію (аналгін) понад 30 країн (серед них США, Великобританія, Данія, Італія, Німеччина, Австралія та ін.) вивели з фармацевтичного ринку або різко обмежили його застосування.

Попри нав'язливу рекламу, неприпустиме й застосування німесулід, зважаючи на його гепатотоксичність. На жаль, його дитячі форми були зареєстровані в Україні, хоча більше ніде в світі вони не використовуються [9]. Сьогодні німесулід і його генерики не рекомендовані як антипіретики дітям до 12 років.

Із списку жарознижувальних засобів, зважаючи на їх токсичність, виключений і фенацетин. Останній, на жаль, входить до складу свічок «Цефекон», а амідопірін – в «Цефекон-М». Застосовувати ці свічки при лікуванні дітей небезпечно.

Використання «народних» засобів, що володіють жарознижувальним і знеболювальним ефектом, налічує не одне тисячоліття. Прикладом тому

може бути відвар кори верби, про який писав ще Гіппократ. Відвар, як було встановлено значно пізніше, містить саліцилову кислоту (в 1763 р. було зроблено перше наукове повідомлення про жарознижувальну дію препарату, отриманого з вербової кори). Ще пізніше було встановлено, що активним компонентом цього препарату є саліцин. Поступово синтетичні аналоги саліцину (саліцилат натрію і ацетилсаліцилова кислота) повністю замінили в терапевтичній практиці природні сполуки.

Хворим з неясними захворюваннями, що перебігають з гарячкою, дуже часто призначають антибіотики. Іноді цей метод приносить користь, проте в цілому лікування усліпу більш небезпечне, ніж корисне. До несприятливих проявів відносять токсичність лікарських препаратів, розвиток суперінфекції унаслідок появи резистентних патогенних мікроорганізмів і негативний вплив антибіотиків на точну діагностику культуральними методами. Більше того, випадкове зниження температури тіла, не пов'язане з лікуванням, можна розцінити як відповідну реакцію на введення препарату, що дозволить зробити висновок про наявність інфекційного захворювання. Винятком є тяжкохворі з високою ймовірністю вірулентної інфекції або наявністю імунodefіциту, часто в статечному і старечому віці. Як правило, це лікування проводиться у стаціонарі. Оскільки в цих випадках зазвичай є певний сумнів у наявності й виді інфекції, необхідно перед початком антибактеріальної терапії зробити посіви крові чи інших середовищ для можливої подальшої корекції терапії [1, 4, 12].

Таким чином, тривала гарячка спостерігається, як правило, не при якихось незвичайних (екзотичних) хворобах, а при добре відомих недугах з атиповим перебігом. То ж для того, щоб уникнути помилок, потрібні повторне ретельне збирання анамнезу і повний, а за необхідності й повторний, огляд хворого у поєднанні з даними навіть рутинних аналізів. Неодмінно варто вдаватися до широкого обговорення проблеми з колегами, а також наполегливо, але спокійно розмірковувати над клінічною загадкою. Часто терпляче, уважне спостереження дозволяє поставити правильний діагноз ще до початку різноманітних, нерідко болючих і дорогих, лабораторних досліджень.

Література

1. Никонов В.В., Павленко А.Ю. Нарушения температурного гомеостаза // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 6 (25). – С. 9-20.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

2. Длительный субфебрилитет. – <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/323/2089/>
3. Petersdorf R.G. FUO. An Old Friend Revisited / R.G. Petersdorf // Arch. Int. Med. – 1992. – Vol. 152. – P. 21-23.
4. Самсон А.А. Лихорадка неясного генеза: прошлое, настоящее, будущее // Медицина неотложных состояний. – 2005. – № 1 (1). – С. 5-9.
5. Бондаренко А.Л., Аббасова С.В., Зыкова И.В. Длительные лихорадки неясного генеза в клинике инфекционных заболеваний: Учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов медицинских вузов. – Киров: Кировская ГМА, 2009. – 88 с.
6. Thermoregulation in winter swimmers and physiological significance of human catecholamine thermogenesis / S. Vybiral, I. Lesna, L. Jansky, V. Zeman // Exp. Physiol. – 2000. – Vol. 85, № 3. – P. 321-326.
7. Линденбратен В.Д., Иванов А.М., Савин С.З. Модели температурного гетеростаза. – Владивосток: Дальнаука, 2001. – 231 с.
8. Павлов А.С. Закон смещения температурного гомеостаза при стрессе. – Донецк: ДонНУ, 2007. – 144 с.
9. Юлиш Е.И. Патогенетические аспекты лихорадки у детей, показания и методы ее купирования // Здоровье ребенка. – 2009. – № 4 (19). – С. 71-81.
10. Hirschmann J.V. Fever of Unknown in Adults / J.V. Hirschmann // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 24. – P. 291-302.
11. Kazanjian P.H. Fever of Unknown Origin: Review of 86 patients Treated in Community Hospitals / P.H. Kazanjian // Ibid. – 1992. – Vol. 15. – P. 968-973.
12. Никонов В.В., Никонова В.В. Лихорадочные состояния в клинической практике (Диагностические подходы) // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 6 (25). – С. 21-31.
13. Никонов В.В. Лихорадка в практике врача догоспитального этапа // Там же. – 2005. – № 1 (1). – С. 68-73.
14. Сепсисология с основами инфекционной патологии / Под ред. В.Г. Бочоришвили. – Тбилиси: Мецниереба, 1988. – 805 с.
15. Ребенок Ж.А. Сепсис: современные проблемы. – Минск: Четыре четверти, 2007. – 280 с.
16. Дворецкий Л.И. Лихорадка неясного генеза в клинике внутренних болезней. – М., 1997. – 238 с.
17. Белобородов В.Б. Лихорадка неясного генеза // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2000. – № 2 (17). – С. 16-22.

18. Копча В.С. Випадок симуляції гострого шигельозу // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 4. – С. 81-82.
19. Генпе Н.А., Зайцева О.В. Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии // Рус. мед. журн. – 2003. – № 1 (173). – С. 31-37.
20. Aronoff D.M. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression / D.M. Aronoff, E.G. Neilson // Am. J. Med. – 2001. – Vol. 111. – P. 304-315.

LASTED SUBFEBRILITET AND FEVER OF UNKNOWN GENESIS

V.S. Kopcha, K.M. Leheza, N.H. Shpikula, M.V. Ivanchyshyn, N.V. Sukhina, Yu.V. Kopcha

SUMMARY. By terms «protracted subfebrilitet» and «lasted fever of unknown genesis» (FUGL) mark situations which quite often rise up in clinical practice, at which a fervescence is the basic or unique sign of different diseases the diagnosis of which remains unknown after a leadthrough ordinary, and in a number of cases and additional inspection. The spectrum of diseases which are underlaid protracted subfebrilitet and FUGL is wide enough and includes different illnesses of infectious nature, malignant tumours, system vasculitis, and also other various after the origin diseases. Protracted fever ordinary diseases are underlaid with unusual motion. Diagnostic search under these conditions requires identification of additional clinical and laboratory features, which determine the features of a focused examination of patients using the most informative for a concrete situation diagnostic methods. Question about the advisability of treatment, including testing, to decrypt of protracted subfebrilitet and FUGL must decide individually, depending on the specific clinical situation.

Key words: *protracted subfebrilitet, lasted fever of unknown genesis, differential diagnostics, treatment.*

Отримано 26.04.2011 р.

© Шмойлов Д.К., Гордієнко А.І., Одінець Т.М., Карімов І.З., 2011
УДК 616-06+616-008.6+616-092:612.017.1:579.61

Д.К. Шмойлов, А.І. Гордієнко, Т.М. Одінець, І.З. Карімов

РОЛЬ ЕНДОТОКСЕМІЇ ТА АНТИЕНДОТОКСИНОВОГО ІМУНІТЕТУ В ПАТОЛОГІЇ

ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського»

Представлені сучасні дані про основні механізми дії ендотоксину (ЕТ) як можливого етіопатогенетичного чинника розвитку різних патологічних станів. Описані основні ланки системи антиендотоксिनного імунітету (АЕІ). Обґрунтована актуальність подальшого вивчення показників АЕІ як діагностичних маркерів.

Ключові слова: ендотоксин, антиендотоксинний імунітет, патогенез.

Нині не викликає сумнівів уявлення про те, що ЕТ грамнегативних бактерій (ГНБ) можуть бути причинним або обтяжуючим чинником при цілому ряді патологічних станів. Найчастіше дію ЕТ зв'язують із сепсисом і ендотоксिनним шоком, що є найбільш яскравою ілюстрацією негативних аспектів його системної дії. Перенапруження адаптаційних механізмів, що виникає при цьому, незбалансованість й зрив компенсаторних реакцій на біомолекулярному рівні ведуть до структурно-метаболических змін і розвитку порушень гомеостазу. Лікування сепсису, ендотоксिनного шоку, синдрому поліорганної недостатності, а також інших патологій, що супроводжуються синдромом системної запальної відповіді, вимагає застосування дорогого обладнання, значних матеріальних витрат і, як і раніше, характеризується високою летальністю та інвалідизацією [1]. Це визначає необхідність проведення подальших досліджень клітинно-молекулярних механізмів «ендотоксинової агресії» і захисної ролі антиендотоксिनних систем організму. Згідно із запропонованим М.Ю. Яковлевим і прийнятим на сьогодні формальним визначенням, під «ендотоксиновою агресією» мається на увазі патологічний процес, обумовлений надлишком ЕТ у системному кровоплинні на тлі відносної або абсолютної недостатності антиендотоксिनного імунітету, який має стереотипну клінічну і лабораторну маніфестацію і може трансформуватися в те або інше захворювання за наявності генетичної і/або набутої схильності. «Ендотоксिनна агресія» розглядається як особливий

стан (передхвороба), універсальна патогенетична роль якого верифікована для широкого спектру захворювань людини і тварин [2].

ЕТ є основним компонентом зовнішньої мембрани клітинної стінки усіх ГНБ і вважається ключовим чинником їх патогенності. У плані хімічної будови ЕТ представлений родиною амфіфільних молекул, які побудовані за єдиним структурним принципом і складаються з гідрофобного ліпиду А і гідрофільних структур олігосахаридного ядра і О-полісахаридного ланцюга. При цьому біологічна активність ЕТ і його токсичний потенціал безпосередньо асоційовані з ліпідом А. Відповідно до особливостей молекулярної структури ЕТ часто називають ліпополісахаридом (ЛПС). У сучасній науковій літературі терміни ЕТ і ЛПС мають однакове семантичне значення і використовуються як синоніми, що означають один і той же бактерійний продукт. R-мутанти ГНБ синтезують R-форму ЕТ, позбавлену О-полісахаридного ланцюга (SR- і Ra-мутанти) і значної частини кору (Rb-Re-мутанти). Для ряду грамнегативних мікроорганізмів (*Neisseriaceae*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Bacteroides*) відома тільки R-форма ЕТ [3].

При попаданні у кровотік ліпід А, що входить до складу ЕТ, взаємодіє за участю ряду компонентів плазми крові з різними типами клітинних ЕТ-зв'язуючих рецепторів, які експресуються на плазматичній мембрані ефекторних клітин. Залежно від кількості ЕТ, що поступив у кров, співвідношення між відносними рівнями експресії клітинних ЕТ-зв'язуючих рецепторів різного функціонального призначення, а також стану гуморальних і клітинно-опосередкованих антиендотоксिनних систем організму, це може привести або до трансдукції активаційного сигналу, активації клітин, синтезу прозапальних і вазоактивних медіаторів і розвитку запальної відповіді, або до кліренсу ЕТ і його деструкції за допомогою особливих ферментних систем. *In vivo* вказані процеси перебігають одночасно і паралельно, і,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

як правило, закінчуються елімінацією ЕТ з внутрішнього середовища організму без якої-небудь клінічної маніфестації. Проте при надходженні ЕТ у кровоплин у кількостях, що перевищують протективний потенціал гуморальних і клітинних антиендотоксичних систем і/або при їх функціональній недостатності, запальна реакція може стати неконтрольованою і набути генералізованого характеру з розвитком синдрому системної запальної відповіді, ендотоксичного шоку, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові і поліорганної недостатності. Таким чином, взаємодія ЕТ з різними типами клітинних ЕТ-зв'язуючих рецепторів є тим ключовим етапом, який абсолютно потрібний для системної реалізації повного спектру біологічної активності ЕТ [4].

Основні патофізіологічні ефекти дії ЕТ різноманітні й умовно їх можна розподілити на такі: активація лейкоцитів і макрофагів; індукція синтезу прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , INF- γ та ін.), а також широкого спектру біоактивних медіаторів небілкової природи (активні форми кисню, метаболіти арахідонової кислоти та ін.); активація продукції білків гострої фази, у тому числі амیلійного білка; мітогенний ефект; активація мієлопоезу; поліклональна активація В-лімфоцитів; активація тромбоцитів і чинників згортання крові; активація системи комплементу; індукція розвитку провірусів; антагонізм до глюкокортикоїдів; пригнічення тканинного дихання. ЕТ також сприяє розвитку гіперліпідемії; обумовлює місцевий і генералізований феномен Шварцмана; ініціює дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові; спричинює ендотоксичний шок і гостру поліорганну недостатність [4-8].

Виділяють два можливі шляхи проникнення ЕТ у системний кровотік: 1) за наявності локальної або системної грамнегативної інфекції і розвитку септицемії (сепсису); 2) внаслідок транслокації сапрофітних ГНБ або їх ЕТ з кишечника внаслідок порушення проникності кишкової стінки на тлі розвитку ішемії різного генезу [4]. Роль кишкової (ендогенної) бактерійної транслокації і транзитної ендотоксемії в патогенезі цілого ряду захворювань нині активно досліджується в самих різних аспектах. При цьому слід врахувати, що в нормі у кровотік проникає відносно невелика кількість ЕТ, який в системі портальної вени зв'язується клітинами Купфера, макрофагами, еритроцитами, ліпопротеїдами й іншими білками плазми крові з наступною детоксикацією в гепатоцитах [4].

Центральна регуляція «фізіологічної» ендотоксинемії здійснюється за допомогою гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, регулюючої скидання крові по портокавальних анастомозах [9]. Ймовірно, це пов'язано з необхідністю стимуляції малими дозами ЕТ мононуклеарних фагоцитів, що супроводжується викидом лізосомальних ензимів, посиленням метаболізму арахідонової кислоти, прискоренням окислювального метаболізму. Позитивний ефект ендотоксемії проявляється посиленням мієлопоезу і прискоренням диференціації клітин, що певною мірою може сприяти оптимізації імунного захисту організму при ряді станів [8].

На сьогодні стає зрозумілою необхідність застосування терміну «патологічна транслокація», що зустрічається в закордонній літературі, під яким розуміють високий рівень ЕТ в органах і тканинах, а не тільки у крові, і розвивається в результаті збою однієї або більш захисних (антиендотоксичних) систем [10, 11]. В основному виділяють два шляхи реалізації механізму патологічної бактерійної транслокації (БТ) з кишечника з наступним розвитком значної ендотоксинемії. Перший з них пов'язаний з порушенням цілісності слизової оболонки кишечника; при цьому має значення не лише безпосередня травматизація слизової оболонки, але й чинники, що викликають розвиток ішемії кишкової стінки [12]. Другий шлях БТ може бути обумовлений порушенням функції печінки, що веде до зниження кліренсу ЕТ, який потрапляє у систему портальної вени. Це, зокрема, підтверджується наявними в літературі даними про підвищений вміст ЕТ у крові пацієнтів з цирозом печінки, алкогольним гепатитом та іншими станами, що супроводжуються порушенням функції печінки у вигляді більшої кількості відкритих портокавальних анастомозів, дисфункції ендотеліоцитів і купферівських клітин [13]. На користь цієї моделі також свідчить ефективність застосування антибіотиків, що не адсорбуються, при розвитку печінкової енцефалопатії [14]. Проблема БТ з кишечника, поза сумнівом, вимагає подальшого поглибленого вивчення, оскільки в практиці відомі випадки клінічної картини сепсису при негативних результатах бактеріологічного дослідження крові; при цьому прогноз і летальність у групі пацієнтів з непідтвердженою бактеріемією і клінічними проявами сепсису практично не відрізняється від випадків грамнегативного сепсису, доведеного бактеріологічним дослідженням. Як преморбідний фон у таких хворих вказують на

виражену імуносупресію, голодування, радіаційні і термічні травми, великі абдомінальні і кардіологічні операції [15].

Зважаючи на вищевикладені дані, можна вважати, що БТ і обумовлена нею «ендотоксикова агресія» не є приватною проблемою якої-небудь однієї медичної спеціальності, а носить риси досить універсального патофізіологічного механізму, потенційно здатного істотно ускладнити цілий ряд патологічних станів.

На відміну від багатьох інших бактерійних токсинів, дія ЕТ на клітини не пов'язана з його цитотоксичністю або прямим пригніченням яких-небудь клітинних функцій. Більш того, для реалізації біологічної активності ЕТ потрібна активна відповідь певних типів ефektorних клітин (моноцитів/макрофагів, епітеліоцитів, гладко-м'язових клітин, тромбоцитів та ін.), яка ініціюється, як вже відзначалося вище, в результаті зв'язування ЕТ зі спеціалізованими клітинними рецепторами і проявляється в продукції активованими клітинами широкого набору біоактивних медіаторів різної природи [4, 5]. У той же час нейтрофільні гранулоцити людини представляють важливу клітинну систему, що бере участь у складних процесах імобілізації, транспорту і виведення ЕТ з крові й організму, а також у патогенезі ЕТ-індукованого ушкодження органів і тканин. У досліджах *in vivo* встановлено [8], що дія ЕТ на ендотелій відбувається також за рахунок наявності на поверхні поліморфноядерних лейкоцитів (ПЯЛ) інтегринів (ELAM-1, ELAM-2). За участю цих молекул забезпечується стійке прикріплення ПЯЛ до ендотелію, що провокує місцеве ушкодження судинної стінки. Другий вид взаємодії ЕТ з лейкоцитами реалізується опосередковано за допомогою рецепторного білка CD18. Третій вид взаємодії ЕТ з ПЯЛ відбувається при формуванні ним комплексу з LBP-білком (*lipopolysaccharide binding protein*) плазми крові і наступному зв'язуванні цього комплексу з клітинними рецепторами CD14. Четвертою особливістю взаємодії ЕТ з ПЯЛ є Fc-залежне зв'язування імунного комплексу (ЕТ-антитіло) з Fc-рецептором на поверхні фагоцита. Цей вид взаємодії призводить до фагоцитозу й інактивації ЕТ. ЛПС після його зв'язування з ПЯЛ знижує їх здатність реагувати на різні антигенні стимули і пригнічує бактерицидну активність гранулоцитів по відношенню до різноманітних бактерійних агентів – тобто при високому рівні ЕТ в крові розвивається депресія антибактерійної резистентності макроорганізму [16].

Важливою особливістю ЕТ є його дія на моноцити внаслідок тропності комплексу (LBP-ЕТ) до їх рецепторів, що призводить до продукції великих кількостей різних біоактивних медіаторів – таких, як інтерлейкіни (IL) 1, 6, 8, 10; чинник, що інгібує міграцію нейтрофілів; TNF- α . Це, у свою чергу, може стати причиною «медіаторного хаосу» і «цитокінової бурі» й провокувати розвиток синдрому системної запальної відповіді [2, 4-8]. Велика роль вищезгаданих чинників в патогенезі серйозних органних порушень доведена в експериментах на тваринах, в яких було продемонстровано, що у разі сепсису інгібування TNF- α і IL-1 запобігало ушкодженню внутрішніх органів і смерті тварин [17]. Необхідно також пам'ятати про те, що висока концентрація прозапальних медіаторів, що синтезуються моноцитами, обумовлює подальший розвиток синдрому системної запальної відповіді шляхом взаємодії ЕТ з макрофагальною ланкою і секреції ряду біологічно активних речовин (БАР) – таких, як чинник активації тромбоцитів, лейкотрієни, тромбосани, простагландини, кисневі радикали і прозапальні протеази (еластаза, колагеназа) [18].

Відомо, що дія медіаторів не обмежується виключно клітинами імунної системи: стимулюється також викид кортизолу, чинника, що пригнічує міграцію нейтрофілів, синтез гострофазових білків. У разі ендотоксинемії слід зазначити й можливість активації системи комплементу як прямим шляхом (за рахунок активації комплексом антиген-антитіло), так і альтернативним, що може посилювати ушкодження тканин, викликане цитокінами [17].

ЕТ є одним з самих вивчених чинників активації системи згортання крові. При патологічній ендотоксинемії, окрім активації XII чинника згортання, є й інші передумови для розвитку ДВЗ-синдрому. Активований чинник Хагемана може створювати новий патологічний каскад шляхом переведення прекалікрейна в калікреїн, що, у свою чергу, стимулює звільнення потужного вазодилатора – брадикініну [19].

Під дією ЕТ здійснюється вазодилатаційний ефект, який розвивається в результаті надмірної продукції оксиду азоту (NO), обумовленої ЕТ-залежною активацією NO-синтази, і внаслідок ушкоджувальної дії на ендотелій і стимуляції макрофагів. В той же час не вдалося досягнути значного позитивного ефекту при проведенні клінічних випробувань засобів, що пригнічують NO [20].

«Ендотоксикова агресія» відіграє велику роль в ініціації і прогресі бронхообструктивного і респі-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

раторного дистрес-синдромів. Так, при бронхообструктивному синдромі, що ускладнює перебіг ГРВІ у дітей, патогенний ефект ЕТ здійснюється за допомогою ЕТ-перевантажених (гіперактивованих) гранулоцитів, які набувають автоагресивну спрямованість і ушкоджують навколишні паренхіматозні й стромальні структурні елементи бронхолегеневої системи [21]. При бронхіальній астмі при застосуванні специфічної імунотерапії (СІТ) алергенами відзначається стимуляція гуморальної ланки антиендотоксинового імунітету (АЕІ) у вигляді збільшення продукції сироваткового і секреторного анти-ЕТ-IgA на тлі вираженого зниження концентрації LBP у мокротинні. Застосування пробіотиків у комплексній терапії цієї групи хворих покращувало ефективність СІТ в середньому на 12 % [22].

Аналіз патофізіологічної схеми дії ЕТ в умовах масивної «ендотоксинової агресії» дозволяє зробити висновок про те, що на певній стадії патофізіологічні механізми внаслідок численних точок зіткнення можуть набути рис реакції, що підтримується мимоволі, у вигляді патофізіологічного «хибного кола». Проте необхідно відмітити, що, на думку зарубіжних дослідників [18], у разі ЕТ-індукованого синдрому у рамках системної запальної відповіді для реалізації цього патологічного каскаду реакцій все ж потрібне подальше надходження ЕТ у системний кровотік. Усе це примушує багатьох дослідників ще наполегливіше проводити пошук способів корекції, спрямованих на підвищення ефективності функціонування антиендотоксिनних систем організму.

Традиційно масивну «ендотоксину агресію» пов'язують з такими клінічними нозологіями і ускладненнями, як грамнегативний сепсис, септичний шок, синдром системної запальної відповіді, менінгококцемія [6]. Можливі також ускладнення, пов'язані з БТ і дією ЕТ при травмах з тяжкою крововтратою і опіках [8]. Досліджується роль ЕТ при таких станах, як виразково-некротичний коліт [23], панкреатит [24], гемолітико-уремічний синдром [25], автоімунна патологія [26], різні ураження печінки [13]. Обговорюється можлива роль ЕТ в генезі атеросклерозу [27]. Представляються важливими і цікавими дослідження, спрямовані на виявлення впливу БТ і ендотоксинемії на перебіг ускладнень при перитонеальному діалізі [28].

Враховуючи безперечний і значний вплив ЕТ і БТ на систему підтримки гомеостазу, одним з першочергових питань, що цікавлять дослідників і клініцистів, є можливість використання яких-не-

будь прогностичних маркерів, які дозволили б об'єктивно оцінити рівень ендотоксинемії при сепсисі. Інтерпретація і впровадження в клінічну практику різних способів виявлення циркулюючого в крові ЕТ ускладнено у зв'язку з серйозними методичними труднощами, оскільки нині можна визначати тільки сумарний пул циркулюючого ЕТ без розподілу на функціонально активну і неактивну форми. Слід врахувати досить короткий період кліренсу ЕТ, а також його нерівномірний розподіл і зв'язок з різними ліпідними фракціями [18]. Як простіші прогностичні маркери можуть використовуватися рівні прозапальних цитокінів (у першу чергу IL-1 і TNF- α) і фосфоліпази A2 як показників, що відображують розвиток системного запалення. Перспективним представляється також визначення концентрації LBP. Ці показники підвищуються при таких станах, як грамнегативний сепсис, синдром системної запальної відповіді, менінгококцемія, виразково-некротичний коліт, хронічні інфекції бронхолегеневої системи при муковісцидозі [2].

Функціонально система антиендотоксинового захисту, спрямована на запобігання масивній penetрації ЕТ, складається з ланок специфічного і неспецифічного захисту, які представлені клітинними і гуморальними чинниками. Враховуючи складнощі діагностичного використання концентрації циркулюючого ЕТ, параметри стану АЕІ можуть виявитися більш інформативними для клініко-патогенетичного прогнозу перебігу ряду захворювань і ускладнень.

Для оцінки гранулоцитарної ланки АЕІ може використовуватися метод ЛПС-тест-ІФА, що дозволяє визначати в тонких мазках крові вміст ПЯЛ, які вже зв'язали ЕТ (*in vivo*) і вміст ПЯЛ, здатних додатково зв'язувати ЕТ (*in vitro*) при обробці мазка розчином ЕТ. Порушення з боку цієї ланки спостерігаються, наприклад, при різній кардіоваскулярній патології у вагітних. Аналіз показників гранулоцитарної ланки АЕІ показав, що у вагітних жінок з кардіоваскулярною патологією і їх дітей в першу добу життя практично відсутні резерви зв'язування ЕТ ПЯЛ, що свідчить про розвиток відносної недостатності лейкоцитарної ланки АЕІ [29]. Проте слід зазначити, що значно перспективнішим методом дослідження стану гранулоцитарної ланки АЕІ представляється диференційована оцінка ЕТ-зв'язуючого потенціалу моноцитів і гранулоцитів методом проточної лазерної цитофлуориметрії [30].

Важливу роль в елімінації ЕТ, що потрапив у внутрішнє середовище організму, виконують імунні

механізми. На думку деяких авторів, відносний вміст сироваткових антиендотоксिनних антитіл різних класів і різної специфічності може характеризувати захисний потенціал гуморальної ланки AEI і побічно вказувати на інтенсивність транслокації ЕТ з кишечника [31]. Особливо високу нейтралізуючу активність мають антитіла до О-полісахаридних ланцюгів ЕТ, але їх величезна антигенна варіабельність у ГНБ знижує вірогідність зустрічі О-специфічних антитіл і комплементні їм ЕТ. Тому більше значення мають антитіла, специфічні до висококонсервативних антигенних детермінант олігосахаридного кору молекули ЕТ і ліпиду А; зокрема, антитіла, спрямовані до Re-гліколіпиду. Аналіз стану гуморальної ланки AEI проводять методом твердофазного імуноферментного аналізу з визначенням рівнів сироваткових антиендотоксिनних антитіл класів А, М і G різної специфічності [32]. При оцінці зв'язку порушень AEI зі змінами В-клітинної ланки імунітету для визначення загальних імуноглобулінів доцільно використовувати імуномікротурбідиметричний метод [33].

За даними деяких дослідників, при тяжких формах грамнегативних інфекцій зменшується вміст високоафінних антиендотоксिनних антитіл класу G, тоді як кількість сироваткових анти-ЕТ-IgM помітно збільшується [12]. Використовуючи показники гуморального AEI, деяким дослідникам вдалося встановити зв'язок між низькою концентрацією анти-ЛПС-IgM і несприятливим результатом лікування у хворих загальнохірургічного профілю [6, 12]. На думку інших авторів, низький рівень антиендотоксिनних антитіл пов'язаний з їх збільшеним споживанням в умовах порушення бар'єрної функції стінки кишечника і триваючої «ендотоксинової агресії». Так, при токсичній формі дифтерії може мати місце не лише недостатність антитоксичного протидифтерійного імунітету, але й низький рівень антиендотоксिनного гуморального імунітету.

Показано, що такі показники AEI, як резерв зв'язування ЕТ ПЯЛ, концентрація ЕТ у загальному кровоплинні, рівень антитіл до Re-гліколіпиду перед операційним втручанням можуть служити прогностичними показниками інтра- і післяопераційних ускладнень. При перитоніті виявлена дисфункція AEI, що виражається в пригніченні специфічної гуморальної ланки (високоафінних IgG) і активації неспецифічних чинників захисту, зокрема, LBP і sCD14; ці зміни найбільш характерні для розлитого перитоніту [12]. При цьому є залежність тяжкості перебігу грамнегативного пе-

ритоніту від ступеня дисфункції AEI, що проявлялася зниженням титру антитіл класу G і підвищенням – IgM, LBP і sCD14.

На закінчення слід зазначити, що роль ЕТ і дисфункції AEI в патогенезі різних порушень як гострого, так і хронічного характеру поки що залишається не до кінця розкритою. Наявні на сьогодні дані дозволяють припустити, що подальше вивчення складного комплексу різних аспектів взаємодії ЕТ з макроорганізмом поступово допоможе знайти шляхи вирішення багатьох актуальних питань, пов'язаних з ранньою діагностикою, мониторингом і корекцією «ендотоксинової агресії» при різних патологічних станах і особливо інфекційній патології.

Література

1. Opal S.M. The clinical relevance of endotoxin in human sepsis: a critical analysis / S.M. Opal // *Endotoxin Res.* – 2002. – Vol. 8. – № 6. – P. 473-476.
2. Яковлев М.Ю. «Эндотоксинавая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // *Успехи совр. биол.* – 2003. – № 1. – С. 31-40.
3. Bishop R.E. Fundamentals of endotoxin structure and function / R.E. Bishop // *Contrib. Microbiol.* – 2005. – Vol. 12. – P. 1-27.
4. Diks S.H. Lipopolysaccharide recognition, internalisation, signalling and other cellular effects / S.H. Diks, S.J. van Deventer, M.P. Peppelenbosch // *J. Endotoxin Res.* – 2001. – Vol. 7. – P. 335-348.
5. Fenton M.J. LPS-binding proteins and receptors / M.J. Fenton, D.T. Golenbock // *J. Leukoc. Biol.* – 1998. – Vol. 64. – P. 25-32.
6. Потапов А.Л. Системная воспалительная реакция, антиэндотоксинный иммунитет и полиорганная недостаточность у пациентов отделений интенсивной терапии // *Клін. хірургія.* – 2008. – № 9. – С. 54-56.
7. Состояние антиэндотоксинального и клеточного иммунитета у больных диабетической ретинопатией и его коррекция энтеросгелем и депо-медролом / Жабоедов Г.Д., Копаенко А.И., Гордиенко А.И. и др. // *Офтальмолог. журнал.* – 2006. – № 2. – С. 10-15.
8. Кишечный эндотоксин как облигатный фактор патогенеза эндогенных иридоциклитов и эндофтальмитов неясной этиологии / Вышегуров Я.Х., Закирова Д.З., Расческов А.Ю., Яковлев М.Ю. – М.: КДО-Тест, 2006. – 133 с.
9. Wolter J. Hepatic clearance of endotoxins: differences in arterial and portal venous infusion / J. Wolter, H. Liehr, M. Grun // *J. Reticuloendoth. Soc.* – 1978. – Vol. 23, № 2. – P. 145-152.
10. Deitch E. Bacterial translocation of the gut flora / E. Deitch // *J. Trauma.* – 1990. – Vol. 30. – P. 184-189.
11. Van Deventer S. Intestinal endotoxemia – clinical significance / S. Van Deventer, J ten Cate, G. Tytgat // *Gastroenterology.* – 1998. – № 94. – P. 825-831.
12. Притуло Л.Ф. Механизмы эндотоксинзависимого иммунного ответа как критерии патогенетической коррекции гнойно-септических состояний у детей на этапе госпитализа-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ции // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 42-47.

13. Nolan J. Endotoxin, reticuloendothelial function, and liver injury / J. Nolan // *Hepatology*. – 1981. – № 1. – P. 458-465.

14. Odeh M. Endotoxin and tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of hepatic encephalopathy / M. Odeh // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1994. – № 19. – P. 146-153.

15. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) / M. Rangel-Frausto, D. Pittet, M. Costigan [et al.] // *JAMA*. – 1995. – № 273. – P. 117-123.

16. Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н. Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита // *Архив патологии*. – 1989. – № 5. – С. 3-11.

17. Opal S.M. Pharmacokinetics of a recombinant amino terminal fragment of bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) after liver surgery in rats and humans / S.M. Opal // *Shock*. – 1998. – № 10. – P. 167-168.

18. Silverman M.H. Bacterial endotoxin in human disease / M.H. Silverman, M.J. Ostro – Princeton–New York: XOMA Ltd, 1998. – P. 1-29.

19. Septic shock: pathogenesis / M. Glauser, G. Zanetti, J. Baumgartner, J. Cohen // *Lancet*. – 1991. – № 338. – P. 732-736.

20. Vane J. Regulatory functions of the vascular endothelium / J. Vane, E. Anggard, R. Botting // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – № 323. – P. 27-36.

21. Анохин В.А. Патогенетическое значение эндотоксинемии и изменение активности систем антиэндотоксической защиты при ОРВИ у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Казань, 1994. – 40 с.

22. Знаменская Л.К., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Применение специфической иммунотерапии аллергенами бронхиальной астмы, пробиотики и антиэндотоксиновый иммунитет // *Имунологія та алергологія*. – 2010. – № 1. – С. 82-88.

23. Scheifele D.W. Endotoxemia and thrombocytopenia during neonatal necrotizing enterocolitis / D.W. Scheifele, E.M. Olsen, M.R. Pendray // *Am. J. Clin. Pathology*. – 1985. – № 83. – P. 227-229.

24. Нашахова В.Е. Роль системной и местной антиэндотоксиновой антителной защиты при различных вариантах течения хронического панкреатита // *Таврический мед.-биол. вестник*. – 2002. – Т. 11, № 1. – С. 46-49.

25. Gatrex J. Humoral immune responses to shigalike toxins and *Escherichia coli* O157 lipopolysaccharide in hemolytic-uremic syndrome patients and health subjects / J. Gatrex, G. Thorne // *J. Clin. Microbiol.* – 1994. – № 32. – P. 1172-1178.

26. Взаимосвязь между уровнями антител к липополисахариду и аутоантител к ДНК у больных вульгарной пузырчаткой / Гордиенко А.И., Притуло О.А., Белоглазов В.А. и др. // *Имунологія та алергологія*. – 2002. – № 4. – С. 67-72.

27. Marcus A. Vascular transcellular signaling / A. Marcus, D. Hajjar // *J. Lipid. Res.* – 1993. – № 34. – P. 2017-2031.

28. Sundaram S. Lipopolysaccharide-binding protein and bactericidal/permeability-increasing factor during hemodialysis: clinical determinants and role of different membranes / S. Sundaram, A. King, B. Pereira // *J. Am. Soc. Neph.* – 1996. – № 8. – P. 463-470.

29. Ильина А.Я. Состояние антиэндотоксинового иммунитета у женщин с кардиоваскулярной патологией и их новорожденных детей // *Педиатрия*. – 2004. – № 5. – С. 105-109.

30. Гордиенко А.И., Белоглазов В.О., Хімич Н.В. Метод визначення ендотоксин-зв'язувальних рецепторів на моноцитах і гранулоцитах периферичної крові // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 122. – К.: Укрмедпатентінформ, 2010. – 4 с.

31. Жабоедов Г.Д., Копаченко А.И. Антиэндотоксиновый иммунитет у больных диабетической ретинопатией с инсулинзависимым сахарным диабетом // *Офтальмолог. журнал*. – 2005. – № 2. – С. 4-7.

32. Патент 70193 А. Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій / А.И. Гордиенко, В.О. Белоглазов. – Заявл. 29.12.2003; опубл. 15.09.2004. – Бюл. № 9.

33. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Микротурбидиметрический метод определения IgG, IgM, IgA человека // *Имунологія та алергологія*. – 2000. – № 1. – С. 12-15.

THE SIGNIFICANCE OF ENDOTOXEMIA AND ANTIENDOTOXIC IMMUNITY IN PATHOLOGY

D.K. Shmoylov, A.I. Hordiyenko, T.M. Odinets, I.Z. Karimov

SUMMARY. *There are presented the modern data about main mechanisms of endotoxin action, as a possible etiopathogenic factor of development of different pathologic stages and basic links of antiendotoxin immunity (AEI). Actuality of further reserch of the markers of AEI as diagnistic indices is explained.*

Key words: *endotoxin, antiendotoxin immunity, pathogenesis.*

Отримано 16.06.2011 р.

О.О. Ярош, П.В. Кругліков

УСКЛАДНЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ», м. Київ

Представлено огляд літератури, присвяченої сучасним уявленням та концепціям щодо патогенезу та клініки, методик лікування пацієнтів з ускладненнями з боку нервової системи при хронічному гепатиті С (ХГС). Особливу увагу приділено ролі імунної системи, а саме інтерлейкінам, системі комплементу. Порушується питання щодо особливостей ведення таких хворих. Акцентується увага на необхідності подальшого дослідження патогенетичних чинників неврологічних ускладнень при ХГС.

Ключові слова: неврологічні ускладнення, органічні порушення, функціональні порушення, нейропатії, інтерлейкіни, система комплементу.

Останніми роками поширеність гепатиту С набуває все більшого розмаху. Згідно з даними літератури, в деяких регіонах світу кількість хворих на ХГС сягає 25-30 % від загальної кількості населення. На сьогодні до 2,5-3 % українців інфіковано ВГС. Кількість хворих невпинно зростає. Очікується, що ця тенденція буде лише набирати обертів і через 15-20 років може стати однією з головних проблем у галузі охорони здоров'я в Україні та світі [1].

Відомо, що понад 40 % хворих на ХГС мають позапечінкові прояви [2]. Такі клінічні особливості обумовлені кількома причинами. Серед них виділяють позапечінкову реплікацію вірусу, підвищення вмісту кріоглобулінів, аутосенсibiliзацію, зміни цитокінового профілю тощо [2-5].

Проте сьогодні лишається недостатньо вивченою проблема саме уражень нервової системи у хворих на ХГС. Цей факт має цілу низку пояснень. Зокрема, така патологія не є лідером серед позапечінкових проявів. Так, згідно з останніми повідомленнями, органічні ураження нервової системи при ХГС спостерігаються у 7-17 % хворих [2]. Водночас функціональні розлади нервової системи є більш поширеними, проте їх діагностика лишається низькою. Цьому сприяє відсутність належної уваги до такої патології з боку лікарів, не-

специфічність та строкатість клінічних проявів, небажання пацієнтів у багатьох випадках розповідати про свій психо-емоційний стан (на жаль, у нашій медицині ця проблема загалом притаманна відносинам «пацієнт-лікар»).

Отже, мова у статті піде саме про сучасні дані літератури стосовно ускладнень з боку нервової системи при ХГС, які, без сумніву, із плином часу будуть доповнюватись і розширюватись.

Насамперед відзначимо, що в даному огляді не будуть розглядатися досить поширені випадки функціональних порушень у хворих, які отримують протівірусну терапію (ПВТ). Не будуть включені також дані літератури, присвячені хворим, у яких мають місце початкові патологічні зміни при цукровому діабеті (діабетична нейропатія). Ми не будемо торкатися випадків уражень нервової системи вірусної природи (герпесвірусами тощо) та хворих з психічними розладами, які не пов'язані з позапечінковими проявами ХГС.

На сьогодні у хворих з ХГС виділяють функціональні та органічні ураження нервової системи.

До найбільш частих функціональних порушень належить астено-невротичний синдром, який діагностують майже у 50 % хворих [2, 6-8]. При цьому у клінічній картині домінують церебрас-тенічні, емоційно-вольові та астено-вегетативні порушення, а також субдепресивні розлади [2, 5, 6, 8, 9]. Великий вплив на розвиток функціональних захворювань нервової системи при ХГС має незадовільний стан навколишнього середовища, а також різноманітні стресорні ситуації серед працездатного населення. Подібні стани не є рідкістю і серед здорових людей. Тому у клінічній практиці на відзначені розлади лікарі рідко звертають увагу. Проте у хворих з астено-невротичним синдромом існує ризик виникнення та поглиблення різноманітних порушень з боку психо-емоційної сфери, особливо під час інтерферонотерапії. Важливою проблемою може стати погіршення порозуміння та взаємодії між

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

лікарем і пацієнтом, який проходить ПВТ. Це може призвести до порушення схеми лікування, ігнорування інструкцій лікаря та навіть до самовільного переривання лікувального процесу. Відзначені фактори не лише погіршують кінцеві результати лікування, а й можуть звести нанівець усі зусилля лікаря. Тому під час проведення ПВТ одночасно застосовують селективні антидепресанти оберненого захоплення серотоніна, що не лише покращує психо-емоційний стан пацієнта, але й відіграє помітну роль у досягненні позитивних клінічних результатів.

За останні роки у закордонній літературі з'явилися повідомлення про зв'язок між психічними порушеннями, зокрема глибокою депресією із суїцидальними думками, та безпосередньою реплікацією ВГС у нервових клітинах глії (астроцити, мікроглія) головного мозку [8, 10-12].

На сьогодні єдиної концепції патогенезу вищенаведених розладів нема. Щодо походження психо-емоційних розладів у хворих на ХГС, висунуто одразу кілька теорій. Серед них провідне місце посідає реплікація вірусу в клітинах глії [10-14], що призводить до порушення їх функціонального стану і навіть до загибелі. Від початку досліджень у полі зору знаходиться концепція автоімунних уражень, які викликані як реплікацією вірусу в астроцитах і мікроглії, так і великою кількістю циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в організмі хворого [2, 5, 7, 15]. Заслуговує на увагу, що останнім часом з'являються повідомлення про роль ВГС як можливого тригерного фактору при демієлінізуючих захворюваннях [6, 16]. Залишається актуальною версія про токсичний вплив продуктів цитолізу гепатоцитів та інших тканин (оскільки для ВГС притаманна позапечінкова реплікація), а також імунних реакцій [2, 6, 9, 13-16]. Недостатньо дослідженою залишається роль інтерлейкінового профілю у хворих з функціональними розладами при ХГС. Однак на сьогодні саме ця версія є однією з найцікавіших та перспективних, оскільки роль прозапальних цитокінів у ланці згаданих процесів (реплікація вірусу в астроцитах, мікроглії тощо) заперечувати важко.

Наведені дані є свого роду «містком», що патогенетично пов'язує функціональні та органічні ураження нервової системи у хворих на ХГС.

Вважають, що серед інших причин органічних уражень нервової системи велика роль належить кріоглобулінам та васкулітам, які вони спричиняють [2, 5, 16]. Кріоглобуліни утворюються внаслідок притаманної для цієї інфекції активізації та

проліферації В-лімфоцитів. При цьому підвищується продукція Ig та імунних комплексів, зростає вміст полі- та моноклонального IgM, активність ревматоїдного фактору, виникає змішана кріоглобулінемія. У результаті це призводить як до ураження судин периферійних нервів та головного мозку, так і до безпосереднього пошкодження структурних елементів нервових волокон та розвитку невропатії. Спрощено механізм кріоглобулінемічного васкуліту, асоційованого з ВГС, виглядає так: взаємодія ВГС та імунної системи (особливо з В-лімфоцитами) призводить до полі/оліго/моноклональної активації В-лімфоцитів, що викликає гіперпродукцію Ig. В свою чергу, це сприяє утворенню кріопреципітуючих імунних комплексів та порушує їх печінковий кліренс. Внаслідок цього відбувається відкладання імунних комплексів у тканинах та активація системи комплементу, який сприяє накопиченню лейкоцитів у місцях скупчення імунокомплексних депозитів. Описаний механізм лежить в основі пошкодження тканин [2, 17-19]. Звідси впливає важливе питання про роль системи комплементу у розвитку неврологічних ускладнень при ХГС, яка активно бере участь у запальних реакціях. При цьому слід підкреслити значення компоненту C2b, що відповідає за активацію кінінової системи та компоненту C4 [16].

Останнім часом у літературі з'явились публікації про розвиток нейропатії у деяких хворих з ХГС за відсутності у них кріоглобулінемії. У цих дослідженнях автори побачили зв'язок між віком пацієнтів та тривалістю захворювання [20, 21]. Це питання вимагає подальшого поглибленого дослідження.

Вважають, що на сьогодні в основі патогенезу таких органічних уражень нервової системи, як підгостра дистальна симетрична сенсомоторна нейропатія та менш поширена мононейропатія, є не тільки імунокомплексні (епіневральні васкуліти), але й імуноклітинні механізми (реєстрація активізованих Т-лімфоцитів в епіневральних інфільтратах за відсутності ознак васкуліту) [2, 4-7, 14, 22]. З'являються також повідомлення про розвиток при HCV-інфекції синдрому Гієна-Барре, високу частоту виникнення двобічної нейро-сенсорної туговухості і вестибулярних порушень з можливим імунокомплексним механізмом пошкодження присінково-завиткового нерва [22, 23]. Разом з тим роль імунної системи в патогенезі органічних уражень нервової системи при ХГС далека від свого остаточного вивчення.

Привертають увагу встановлені випадки поперечного мієліту у хворих на ХГС [21]. Поки реєструються лише поодинокі випадки цієї патології. Ймовірно, внаслідок недостатньої поінформованості лікарів щодо неврологічної патології, етіологічна діагностика залишається низькою.

Особливу увагу необхідно приділити досить проблемному питанню ведення та лікування таких хворих.

При домінуванні у клінічній картині помірно виражених астено-невротичних розладів лікування пацієнтів відповідними селективними антидепресантами можна поєднувати з противірусною терапією (ПВТ). Проте при тяжкій депресії із схильністю до суїцидальних вчинків проведення ПВТ категорично протипоказано. Такий пацієнт потребує попереднього лікування у психіатра.

Пацієнтам з органічними ураженнями нервової системи ПВТ протипоказана, так як інтерферонотерапія може спровокувати загострення їх клінічних проявів. Таким чином, з одного боку, пацієнт потребує лікування етіотропними засобами ПВТ, з іншого – викликане ВГС ускладнення заважає проведенню цього лікування. Це питання і досі тлумачиться неоднозначно та остаточно не вирішене. Проте останніми роками набуває широкого застосування попереднє призначення хворим нейротропних та вітамінних препаратів, а також препаратів α -ліпоєвої кислоти. Три-п'ятикурс такого лікування (протягом кількох місяців) дозволяє досягти помітного згасання клінічних проявів нейропатії та розпочати етіотропну ПВТ.

Представлені дані літератури показали, що на сьогодні багато аспектів патогенезу неврологічних ускладнень при ХГС вивчені недостатньо. У повсякденній клінічній практиці лікарі мало поінформовані щодо функціональних та органічних порушень у таких хворих. У результаті знижується ефективність лікування та зростає кількість неврологічних пацієнтів, у яких причина захворювання залишається невідомою. За останні роки зусиллями багатьох учених сформульована концепція неврологічних ускладнень при ХГС. Згідно з нею, головну роль у таких випадках відіграють імунологічні порушення, зокрема зміни у цитокіновому профілі та у системі комплементу. Разом з тим, багато питань стосовно етіопатогенезу, особливостей неврологічних проявів, перебігу, наслідків та ефективних методів лікування у хворих з ХГС потребують подальших досліджень.

Література

1. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 22-26.
2. Ворожбит О.Б. Проблема позапечінкових уражень при хронічному гепатиті С // Практична медицина. – 2003. – № 3. – С. 97-101.
3. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (27). – С. 20-29.
4. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. // Росс. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 13-18.
5. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика // Гепатит С – российский консенсус: Матер. конф. – М., 2005. – С. 63.
6. Khella S.L. Hepatitis C: a review of its neurologic complications / S.L. Khella, N. Souayah // Neurologist. – 2002. – Vol. 8, № 2. – P. 101-106.
7. McKee D.H. Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection / D.H. McKee, A.C. Young, A. Alonso-Dominguez // Neurology. – 2000. – Vol. 55, № 3. – P. 459.
8. Hepatitis C viral infection and depression / Lengyel G., Aszalos Z., Tulassay Z. [et al.] // Orv. Hetil. – 2007. – Vol. 148, № 1. – P. 11-15.
9. Sene D. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / D. Sene, N. Limal, P. Cocoub // Metabolic diseases. – 2004. – Vol. 19. – P. 357-381.
10. Wilkinson J. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells / J. Wilkinson, M. Radkowski, T. Laskus // J. Virol. – 2009. – Vol. 83, № 3. – P. 1312-1319.
11. Bednarska A. Central nervous system as a possible site of HCV replication / A. Bednarska, A. Horban, M. Radkowski // Przegl. Epidemiol. – 2007. – Vol. 61, № 4. – P. 739-745.
12. Detection of hepatitis C virus sequences in brain tissue obtained in recurrent hepatitis C after liver transplantation / Vargas H.E., Laskus T., Radkowski M. [et al.] // Liver Transpl. – 2002. – Vol. 8, № 11. – P. 1014-1049.
13. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Ramos-Casals, O. Irijo, M. Garcia Carrasco, J. Font // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42. – P. 818-824.
14. Zignego A.I. Extrahepatic manifestations of HCV-infection: facts and contraversions / A.I. Zignego, C. Brechot // J. Hepatology. – 2000. – Vol. 19, № 31. – P. 366-367.
15. Франциску С.А. Гепатит С – внепеченочные проявления // ППБТ. – 2005. – № 3. – С. 68-74.
16. Дранник Г.Н. Клінічна імунологія та алергологія. – Київ, 2006. – 342 с.
17. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов / Представительство компании «Хоффманн-Ля Рош Лтд.» в Украине // Мистецтво лікування. – 2006. – № 2. – С. 42-43.
18. Cryoglobulinemia vasculitis / P. Cacoub, N. Costedoat-Chalumeau, O. Lidove, L. Alric // Curr. Opin. Rheumatol. – 2002. – Vol. 14, № 1. – P. 29-35.
19. Lamprecht P. Cryoglobulinemic vasculitis / P. Lamprecht, A. Gause, W.L. Gross // Arthritis and rheumatism. – 1999. – Vol. 42, № 12. – P. 2507-2516.
20. The presentation of viral hepatitis C infection without cryoglobulinemia with a peripheral neuropathy. Five case reports /

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

M.A. Rafai, I. Gam, H. Fadel [et al.] // Rev. Neurol. (Paris). – 2006. – Vol. 162, № 5. – P. 623-627.

21. Transverse myelitis associated with chronic hepatitis C / G. Zandman-Goddard, Y. Levy, P. Weiss [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 111-113.

22. Tabor E. Guillain-Barre syndrome and other neurologic syndromes in hepatitis A, B, and non-A, non-B / E. Tabor // J. Med. Virol. – 1987. – Vol. 21, № 3. – P. 207-216.

23. Acharya J.N. Neurologic complications of hepatitis C / J.N. Acharya, V.H. Pacheco // Neurologist. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 151-156.

clinical signs, therapeutic methods in treatment of patients with neurological complications of chronic hepatitis C. Special attention is paid to the role of the immune system – interleucins, compliment system and necessity in research of another pathogenetic factors of the neurological complications of chronic hepatitis C.

Key words: neurological complications, organic violations, functional violations, neuropaties, interleukines, system of complement.

Отримано 22.04.2011 р.

COMPLICATIONS IN THE NERVOUS SYSTEM AT CHRONIC HEPATITIS C – THE MODERN STATE OF THE PROBLEM

O.O. Yarosh, P.V. Kruhlikov

SUMMARY. *This article contains the literature review about present-day conceptions of pathogenesis and*

© Дуда О.К., Жигарев Ю.О., 2011
УДК 616.986.7

О.К. Дуда, Ю.О. Жигарев

ЛЕПТОСПИРОЗ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА АСПЕКТИ ВІДОМОЇ ХВОРОБИ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Лептоспіроз вважається найбільш поширеним зоонозом у світі. Захворювання часто мають професійний характер. Ураження нирок при лептоспірозі визнано обов'язковим проявом інфекційного процесу. Своєрідним і патогномонічним проявом є ураження м'язів, особливо литкових. Останнім часом більше заговорили про персистуючі форми лептоспірозу.

Ключові слова: лептоспіроз, персистуючі форми, діагностика, профілактика.

Лептоспіроз вважається найпоширенішим зоонозом у світі, особливо у країнах з тропічним кліматом. Він найбільш розповсюджений у районах з густою річковою мережею, частими багаторазовими річними паводками та з високою щільністю

поголів'я сільськогосподарських тварин. Джерелами інфекції є різні тварини: полівка, землерийка, хатня миша, щури, собаки, свині, велика рогата худоба та ін. Людина, хвора на лептоспіроз, не є джерелом збудника [1].

Для лептоспірозу характерна виражена сезонність з максимумом захворюваності у серпні місяці. Захворюваність має спорадичний характер. В окремі роки реєструються групові спалахи інфекції. Результати епідеміологічного спостереження свідчать про те, що основним джерелом лептоспірозу є дрібні ссавці, сільськогосподарські та свійські тварини. Важлива роль у підтримці інфекції в природних осередках належить гризунам – сірим та чорним пацюкам, польовим мишам та ін. [2]

Передача інфекції у тварин відбувається через воду й корм. Зараження людини найчастіше здійснюється при контакті шкіри й слизових оболонок з водою, забрудненою виділеннями тварин, контакті з вологим ґрунтом, при забої заражених тварин, а також при вживанні продуктів, забруднених виділеннями інфікованих гризунів. Серед тварин періодично виникають епізоотії, під час яких захворювання часто призводить до їх загибелі. У тварин інфекція може набувати хронічну форму, що супроводжується тривалим виділенням лептоспір у довкілля. Мікроорганізми накопичуються переважно у нирках й виділяються з сечею, інтенсивно інфікуючи навколишнє середовище [3].

У вологих біотопах збудники тривалий час зберігають життєздатність у зовнішньому середовищі. Лептоспіри стійкі до дії низьких температур й довго виживають у воді, що забезпечує значне поширення інфекції серед тварин. Спостерігається постійна підтримка інфекції в природному осередку.

Захворювання часто мають професійний характер. Частіше хворіють дератизатори, особи, які працюють на заболочених луках, працівники тваринницьких ферм, боєнь, доярки, пастухи, ветеринари та ін. [4].

Збудники лептоспірозу належать до роду *Leptospira* родини *Spirochaetaceae*. В 1973 р. за пропозицією підкомітету ВООЗ рід *Leptospira* розділений на два види – паразитичний (*Interrogans*) й сапрофітний (*Biflexa*). У кожному виді за антигенними властивостями виділяють серотипи (серологічні варіанти). На даний час відомо близько 200 патогенних серотипів та близько 60 – сапрофітних. Патогенні серотипи об'єднані в 23 серологічні групи, які належать до одного виду – *L. interrogans*. Так, наприклад, патогенна лептоспіра серогрупи *grippotyphosa* позначається «*L. interrogans* var. *grippotyphosa*», але не «*L. grippotyphosa*». Однак у літературі та у практичній діяльності часто зустрічається «спрощене» найменування патогенних лептоспір, що не відповідає сучасній класифікації, (*L. icterohaemorrhagiae*, *L. pomona*, *L. grippotyphosa* та ін.) [5].

За період з 2000 по 2010 рр. рівень захворюваності на лептоспіроз в Україні коливався в межах від 1,2 до 3,12 на 100 тис. населення. За останні 5 років спостерігається стійка тенденція до зростання зазначеного показника. У 2007 р. зареєстровано 674 випадки лептоспірозу (1,44 на 100 тис.). Досить високим залишається показник смертності: у 2007 р. він становив 0,11 на 100 тис.

(11,6 %), в роки підвищення рівня захворюваності в окремих регіонах він досягав 0,6-0,8 на 100 тис. населення. У 2009 р. зареєстровано 442 випадки лептоспірозу (1,37 на 100 тис.).

За результатами епідемічного розслідування в Україні, основними шляхами передачі залишаються: водний – 42-45 %, контактний – 39-41 %, харчовий – 6-9 %.

Воротами інфекції частіше є шкіра. Для проникнення лептоспір досить порушень її цілісності. Зараження настає навіть при короткочасному контакті з водою, яка містить лептоспіри. Збудник може проникати також через слизові оболонки органів травлення і кон'юнктиву очей. На місці воріт інфекції ніяких запальних змін («первинного афекту») при цьому не виникає. Подальше просування лептоспір відбувається по лімфатичних шляхах. Ні в лімфатичних судинах, ні в регіонарних лімфатичних вузлах запальних явищ не розвивається. Бар'єрна роль лімфатичних вузлів виражена слабо. Лептоспіри легко їх долають і заносяться в різні органи й тканини: в печінку, селезінку, легені, нирки, центральну нервову систему. Там відбувається розмноження та накопичення лептоспір [2].

Початок хвороби, зазвичай гострий, пов'язаний з масивним надходженням лептоспір та їх токсинів у кров. Тяжкість хвороби й вираженість органних уражень залежать не тільки від серотипу збудника, а й від реактивності макроорганізму. Вторинна масивна бактеріємія призводить до обсіменіння різних органів, де продовжується розмноження збудників [6, 7].

У загинлих від лептоспірозу відзначаються численні крововиливи. Найбільш інтенсивні вони в ділянках нирок, надниркових залоз, печінки, скелетних м'язів, шлунка, селезінки й легень. Частина лептоспір гине, а їх токсини й продукти обміну призводять до вираженої інтоксикації. Вона швидко наростає в перші 2-3 доби від початку хвороби [8].

Перші клінічні прояви лептоспірозу відповідають масовому виходу збудника в кров'яне русло з вогнищ розмноження – повторна дисемінація. Оскільки на тлі первинної бактеріємії вже відбулася стимуляція системи імунітету та сенсibilізація організму продуктами розпаду й життєдіяльності патогена, то реакція на вихід збудника буває досить бурхливою. Це пояснює гострий початок захворювання і виражений з перших днів токсикоз [9].

Загибель лептоспір під впливом специфічних та неспецифічних елементів захисту супровод-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

жується надходженням в кров великої кількості факторів агресії збудника. Їх вплив на судини призводить до розвитку універсального капіляротоксикозу. Спостерігається дифузне пошкодження ендотелію капілярів, підвищення їх проникності та ломкості – це найважливіший патогенетичний фактор. Він є причиною розвитку універсального геморагічного синдрому й служить додатковим механізмом пошкодження різних органів [10, 11].

У цей період можливий розвиток інфекційно-токсичного шоку та ДВЗ-синдрому. Ендотоксин й токсичні продукти метаболізму збудника формують дегенеративні та некротичні зміни в печінці, нирках, м'язах та інших органах. Внаслідок цього в період розпалу захворювання створюються умови для розвитку тяжких поліорганних уражень. Серед них особливе місце займає гостра ниркова недостатність (ГНН) як найбільш частий прояв лептоспірозу. Вона може як ізолювано, так і в поєднанні з ураженнями інших органів та систем визначати летальний наслідок захворювання [12].

Ураження нирок при лептоспірозі визнано обов'язковим проявом інфекційного процесу. При легких формах захворювання клінічні ознаки порушення функції нирок можуть бути відсутніми або незначними. Проте при лабораторному обстеженні виявляють обов'язкове їх ушкодження [10, 13].

Встановлено, що екзотоксиноподібні речовини, які виділяються лептоспірами, мають прямий цитотоксичний ефект. Ендотоксиноподібні речовини відіграють роль додаткового фактора пошкодження ендотелію нирок. При своєчасному адекватному лікуванні ці пошкодження мають зворотний характер. В іншому випадку лептоспіри, незважаючи на вплив гуморального й клітинного імунітету, зберігаються у нирках у життєздатному стані.

Експериментальні дані свідчать про те, що мікроциркуляторні порушення сприяють некробіозу ниркового епітелію. Ураження нирок відбувається за типом розвитку гострого нефрозонефриту. При цьому порушуються практично всі функціональні параметри нефронів: клубочкова фільтрація, канальцева реабсорбція, концентраційна й секреторна активність [6].

Важливе значення у розвитку гострої ниркової недостатності належить нирковій гіперперфузії, яка сприяє розвитку преренальної форми ниркової недостатності. Розвивається інфекційно-токсичний шок, який призводить до розладу кровообігу, особливо в кортикальному шарі нирок. Спостерігається артеріальна гіпотензія, зниження обсягу циркулюючої крові й гідростатичного тис-

ку. Це викликає значне обмеження площі фільтрації та зменшення об'єму утвореної первинної сечі.

У розвитку гострої ниркової недостатності велику роль відводять циркулюючим імунним комплексам й високому ступеню сенсibilізації імунітетів до ниркового антигену, а також міоглобіну у пошкодженні ниркової тканини [10].

Жовтяниця при лептоспірозі носить змішаний характер. Має значення набряк печінкової тканини, деструктивні й некротичні зміни паренхіми, а також гемоліз еритроцитів. На відміну від вірусного гепатиту В, незважаючи на різко виражену жовтяницю, гостра печінкова недостатність розвивається рідко.

У частини хворих лептоспіри долають гематоенцефалічний бар'єр (від 10 до 35 %), що призводить до ураження центральної нервової системи, зазвичай у вигляді менінгітів. Крововиливи в наднирники можуть призвести до розвитку гострої недостатності кори надниркових залоз [7].

Своєрідним і патогномонічним проявом лептоспірозу є ураження м'язів, особливо литкових, де виявляються типові для лептоспірозу фокальні некротичні та некробіотичні зміни. За допомогою імунофлюоресцентного методу в цих вогнищах виявляється лептоспірозний антиген. Загоєння відбувається за рахунок формування нових міофібрил з мінімальним фіброзом. Розпад м'язової тканини і ураження печінки призводять до підвищення активності сироваткових ферментів (АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази та ін.). Іноді в результаті гематогенного заносу розвивається специфічне лептоспірозне ураження легень (пневмонія), очей (ірити, іридоцикліти, увеїти), рідше інших органів.

У процесі хвороби починає формуватися імунітет. До введення в практику антибіотиків у хворих на лептоспіроз антитіла з'являлися рано і досягали високих титрів. При ранньому призначенні антибіотиків антитіла з'являються пізно, іноді лише в періоді реконвалесценції, а титри – невисокі. Імунітет при лептоспірозі типоспецифічний, тобто тільки по відношенню до того серотипу, яким було обумовлено захворювання. Можливо повторне інфікування іншим серотипом лептоспір. Специфічний імунітет зберігається тривало.

У періоді ранньої реконвалесценції можливий рецидив хвороби з поновленням основних клінічних проявів хвороби. При адекватній антибіотикотерапії рецидиви не розвиваються. У процесі одужання настає повне очищення організму від лептоспір. Хронічних форм лептоспірозу, як

правило, не розвивається, хоча можуть бути резидуальні явища. Але останнім часом персистуючій формі лептоспірозу за кордоном почали приділяти все більшу увагу [13, 14].

Персистуючий лептоспіроз людини (ПЛЛ)

Останнім часом дослідники звернули увагу на той факт, що коли гостра фаза інфекції минає, окремі пацієнти продовжують повідомляти про наявність деяких клінічних й психологічних симптомів. Це трапляється принаймні до 20 % усіх випадків. Довгострокові наслідки перенесеного лептоспірозу можуть маніфестувати протягом декількох років й часто неправильно трактуються практичними лікарями.

У випадку, коли гостра фаза інфекції не була діагностована й пацієнт звертається до лікаря у фазі ПЛЛ, встановити правильний діагноз практично неможливо. Окремі дослідники вважають, що близько 10 % пацієнтів страждають від симптомів ПЛЛ. Лише поодинокі дослідження присвячені здатності лептоспір персистувати в організмі людини.

З огляду на те, що велика кількість випадків лептоспірозу не діагностується, можна вважати, що реальна кількість ПЛЛ становить від 25 до 40 % від усіх випадків захворювання. На даний час ми, на жаль, не маємо реальних даних про поширеність лептоспірозу серед населення як України, так і країн СНД. Скрінінгові серологічні дослідження в Україні не проводяться, а статистика заснована на кількості пацієнтів, які активно звертаються за медичною допомогою.

Симптоми ПЛЛ

Більшість дослідників наводять такі симптоми персистуючої форми лептоспірозу:

- біль голови – пацієнти скаржаться на періодичні головні болі, іноді з нудотою, подібні до мігрені;
- біль в очних яблуках; увеїт;
- хронічна втома – майже в усіх випадках пацієнти повідомляють про синдром хронічної втоми, часто рецидивний. Іноді через тривалий час після зараження пацієнти повідомляють про періоди, коли гостра втома примушує їх спати протягом декількох днів. Багато пацієнтів скаржаться, що їх загальний рівень енергії значно нижчий, ніж до захворювання. Це призводить до труднощів з роботою, занять спортом тощо;
- депресія – пацієнти досить часто повідомляють про почуття «нездоров'я» й пригнічений настрій, злість на свою «нездатність позбутися від цих симптомів»;

- зміни особистості – пацієнти та їхні рідні часто повідомляли про зміни характеру, перепади настрою, проблеми у спілкуванні й зміни у відносинах з іншими людьми;

- розсіяний енцефаломієліт;
- автоімунні прояви – процеси, аналогічні хореї Сіденхама (включаючи синдром Туретта).

На цей час існує декілька гіпотез щодо причин ПЛЛ. Найбільш обґрунтованою є гіпотеза про те, що лептоспіри протягом тривалого часу можуть зберігатися і навіть розмножуватися в деяких паренхіматозних органах (наприклад – нирках), головному та спинному мозку, де вони уникають імунних реакцій. Фізична присутність бактерій може призвести до деяких патогенних реакцій на фоні наявності нестерильного імунітету. Важливе дослідження було проведене в Індії, де лептоспіри були ізолювані в тканинах ока пацієнтів [15].

У ветеринарії, де персистенція лептоспір існує часто, також зазвичай зустрічаються клінічні протоколи, що підтверджують персистенцію. Наприклад, живі лептоспіри були виділені зі зразків склоподібного тіла, узятих з очей коней з хронічним увеїтом [16].

Діагностика ПЛЛ. Остаточний діагноз вимагає ізоляції активних лептоспір з крові. Через дифузний характеру симптомів надійний клінічний діагноз в таких випадках встановити важко. У випадку, коли пацієнт повідомляє про психологічні зміни, біль голови, млявість, втому й інші не локалізовані симптоми, клінічно діагноз встановити практично неможливо, якщо не було епізоду гострої інфекції в анамнезі.

Лікування ПЛЛ на цей час не розроблене, але слід рекомендувати повторний більш тривалий курс антибіотикотерапії.

У практикуючих лікарів відсутня інформація про довгострокові наслідки лептоспірозу, тому пацієнти, що мають в анамнезі перенесений лептоспіроз, повинні розглядатися як «кандидати» на діагноз ПЛЛ за наявності відповідних вищеперерахованих симптомів.

Таким чином, хворі на лептоспіроз повинні бути під диспансерним наглядом на строк до п'яти років після встановлення діагнозу з метою своєчасного виявлення симптомів ПЛЛ. Під час такого довготривалого нагляду було встановлено, що у періоді реконвалесценції довго зберігаються м'язова слабкість, підвищена стомлюваність, астено-невротичний синдром, ознаки внутрішньочерепної гіпертензії та частий біль голови, порушення функції нирок, печінки та інших органів.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Діагноз ПЛЛ встановлюється на підставі епідеміологічного анамнезу, клінічних та лабораторних даних. Слід пам'ятати, що захворювання реєструється в основному влітку й восени, найчастіше після купання та при контакті зі свійськими та дикими тваринами. Для специфічної лабораторної діагностики використовують бактеріологічний, бактеріоскопічний, біологічний і серологічний методи досліджень.

У практичній роботі найбільш прийнятні та інформативні серологічні методи специфічної діагностики з використанням реакції мікроаглютинації й лізису лептоспир (РМАЛЛ). Слід пам'ятати, що при тяжкому перебігу хвороби, імунodefіциті різного ґенезу РМАЛЛ може бути негативною. На тлі раннього початку антибактерійної терапії позитивні титри можуть з'являтися на 30-35-у добу від початку хвороби і пізніше.

Більш сучасними, чутливими й специфічними для виявлення антитіл або антигенів є реакція пасивної гемаглютинації (РПГА), реакція гальмування пасивної гемаглютинації (РГПГА), реакція імуноадгезивної гемаглютинації, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), імуноферментний аналіз та радіоімунні методи [17, 18].

Прогноз залежить від тяжкості клінічної форми і строків поступлення хворого до стаціонару. Так, у США за 1974-1981 рр. смертність складала в середньому 7,1 % (від 2,5 до 16,4 %), при жовтяничних формах вона коливалася від 15 до 48 %, а у чоловіків старше 50 років, особливо тих, хто зловживав алкоголем, дорівнювала 56 %.

Запобігання розповсюдженню лептоспірозу має забезпечуватися епідеміологічним наглядом. Він включає як стеження за захворюваністю людей й тварин, так і мікробіологічний моніторинг. Велике значення має обмін інформацією між ветеринарною та санітарно-епідеміологічною службами [2].

Профілактичні заходи спрямовані на профілактику та боротьбу з лептоспірозом серед сільськогосподарських й домашніх тварин та профілактику захворювань людей на території епізоотичного осередку. Значну частину загальних санітарних заходів проводить ветеринарна служба. Організаційно-методичне керівництво роботою з профілактики лептоспірозу серед людей здійснюють відділи особливо небезпечних інфекцій обласних (міських) центрів державного санітарно-епідеміологічного нагляду. Особливу увагу приділяють охороні водойм від забруднення їх хворими тваринами [16, 19].

З метою запобігання розповсюдженню лептоспірозу в найбільш заселених щурами об'єктах здійснюють дератизаційні заходи. Їх проводять у житлових забудовах, на тваринницьких фермах, продовольчих складах, звірофермах, підприємствах з переробки тваринницької сировини та продуктів, на шахтах, каналізаційних спорудах, звалищах, пустирях та ін. На неблагополучних об'єктах персонал повинен працювати у спеціальному одязі, що оберігає від проникнення лептоспир через пошкоджені шкірні покриви та слизові оболонки.

Специфічній профілактиці шляхом введення лептоспірозна вакцини підлягають особи високого ризику зараження: сільськогосподарські робітники, тваринники, працівники забійних цехів та ін. Профілактичну імунізацію проти лептоспірозу проводять населенню за епідемічними показаннями, в залежності від епідемічної та епізоотичної ситуації. Природна сприйнятливість людей висока. Перенесене захворювання залишає міцний, але серовароспецифічний імунітет. Можлива реінфекція іншими сероварами лептоспир.

Усі хворі з клінічними проявами або підозрілі на лептоспіроз в обов'язковому порядку підлягають негайній госпіталізації. Особи, які переохворіли на лептоспіроз, підлягають диспансерному спостереженню з обов'язковим клінічним обстеженням окулістом, неврологом й терапевтом [11].

Для екстреної антибіотикопрофілактики лептоспірозу особам, які зазнали ризику зараження, призначають доксициклін (вібраміцин) за схемою: 1 капсула (0,1 г) один раз на добу курсом 5 діб. В епідемічному осередку проводять заходи з винищування щурів.

Література

1. Васильєва Н.А. Клініко-патогенетична і епідеміологічна характеристика тяжких форм лептоспірозу та удосконалення лікування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2002. – 40 с.
2. Лобзин Ю.В., Иванов К.С. Клиника, диагностика и лечение лептоспироза // Воен.-мед. журн. – 1998. – № 2. – С. 15-20.
3. Возианова Ж.И. Лептоспироз // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 70-84.
4. ProMED-mail. Leptospirosis. – Philippines (02): background.
5. ProMED-mail 2009; 18 Oct: 2009. – 1018.3579.
6. Анисимова Ю.Н., Матяш В.И. Клинико-морфологическая характеристика летальных исходов при лептоспирозе // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 64-66.
7. Inada R. A report of the discovery of the causal organism (a new species of spirocheta) of Weil's disease / R. Inada, Y. Ito // Tokyo Ijishinshi. – 1998. – P. 351-360.

8. Васильєва Н.А., Мисула І.Р. Сучасні погляди на патогенез ураження нирок при лептоспірозі // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 62-67.
9. Матяш В.І. Екстремальні стани при лептоспірозі та їх корекція: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1999. – 38 с.
10. Антонова Т.В. Лептоспироз и острая почечная недостаточность // Нефрология. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 20-28.
11. Pasternak J.F. Steroid-responsive encephalomyelitis in childhood / J.F. Pasternak, D.C. De Vivo, A.L. Prensky // Neurology. – 1980. – Vol. 30, № 5. – P. 481-486.
12. Chih-Yang. Leptospirosis renal disease / Chih-Yang, Mai-Szu Wu // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2001. – Suppl. 15. – P. 73-77.
13. Мельник Г.В., Дегтярь Л.Д. Особенности поражения почек у реконвалесцентов после перенесенного иктерогеморагического лептоспироза // Клин. медицина. – 2001. – № 2. – С. 40-43.
14. Nicolescu M. May human leptospirosis develop as a chronic infection? / M. Nicolescu, N. Andreescu // Zbl. Bakt. Mikrobiol. Hyg. A. – 1984. – Vol. 257, № 4. – P. 531-534.
15. Identification of Leptospira species in the pathogenesis of uveitis and determination of clinical ocular characteristics in South India / K.M. Chu, R. Rathinam, P. Namperumalsamy, D. Dean // J. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 177, № 5. – P. 1314-1321.
16. Leptospirosis in the Andaman Islands, India / P. Vijayachari, A.P. Sugunan, S. Sharma [et al.] // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2008. – Vol. 102. – P. 117-122.
17. The etiology, mode of infection and specific therapy of Weil's disease / R. Inanda, Y. Ido, R. Hoke [et al.] // J. Exper. Med. – 2009. – № 377. – P. 1916-1925.
18. ProMED-mail. Leptospirosis, fatal – Ireland (02): background.
19. Pavli A. Travel-acquired leptospirosis / A. Pavli, H.C. Maltezou // J. Travel. Med. – 2008. – Vol. 15, № 6. – P. 447-453.

LEPTOSPIROSIS: THE MODERN APPROACH TO ASPECTS OF THE KNOWN DISEASE

O.K. Duda, Yu.O. Zhyhariev

SUMMARY. Leptospirosis is the most widespread zoonotic disease in the world. The disease often has a professional nature. Renal injury at leptospirosis is found out the necessary manifestation of infection process. A peculiar and pathognomonic manifestation is a lesion of muscles, especially calf. Recently, people say more about persistent forms of leptospirosis.

Key words: leptospirosis, persistent forms, diagnosis, prevention.

Отримано 29.04.2011 р.

Шановні колеги!

Асоціація інфекціоністів України у 2012 році буде проводити такі наукові форуми.

1. Всеукраїнська науково-практична конференція на тему: «Природно-осередкові інфекції», 17-18 травня, м. Ужгород.

2. Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів і Пленум Асоціації інфекціоністів України на тему: «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД», 10-11 жовтня, м. Судак, АР Крим.

Оргкомітет

Телефони для довідок:

президент АІУ, чл.-кор. НАМН України, проф. **Андрейчин Михайло Антонович** – тел. сл.: +38 (0352) 52-47-25; E-mail – mandre@meta.ua;

секретар правління АІУ, доц. **Івахів Олег Любомирович** – тел. моб.: +38-050-377-59-85; E-mail – olivakhiv@ukr.net

А.М. Бондаренко

ВЕКТОРНІ ТЕХНОЛОГІЇ І БІОЕКОБЕЗПЕКА

Криворізька інфекційна лікарня № 1

У статті проведений аналіз застосування сучасних векторних біотехнологій. Детально проаналізовані можливості обміну генетичною інформацією між штучними векторами і вірусами. Наведені можливі наслідки взаємодії векторів і вірусів. Показано можливий негативний вплив застосування векторних технологій на екосистеми. Обґрунтована можливість появи нового виду інфекційних хвороб – векторних інфекцій. Показана необхідність розробки системи захисту від векторних технологій – екобіобезпеки.

Ключові слова: векторні технології; екобіобезпека.

Вже давно стало очевидним, що за останні десятиліття з'явилися нові інфекційні захворювання, а більшість відомих нам інфекцій сьогодні перебігають далеко не за «класичним» типом. Важливо відзначити те, що ці зміни відбулися саме за останні кілька десятиліть – дуже короткий відрізок часу, що викликає особливе занепокоєння у зв'язку з тим, що до цього періоду протягом декількох тисячоріч (за даними збережених інформаційних джерел) істотних і глобальних змін у взаємодії збудників інфекційних хвороб і людства не відбувалося. Безсумнівно, що еволюція таких взаємин мала місце і раніше, але незаперечно й те, що її темпи та швидкість у цей час стали фактично «загрозливими» і перейшли на новий якісний етап, змінивши еру бактерійних інфекцій на вірусні, превалювання яких останнім часом стало очевидним, що повністю погоджується з основними законами розвитку діалектики. Не слід також забувати і про активну еволюцію збудників паразитозів і появу нових «гравців» мікросвіту в інфектології – збудників пріонових інфекцій, які за своєю суттю є білками, здатними в макроорганізмі індукувати свій синтез, блокуючи клітинний метаболізм із наступною загибеллю клітини-хазяїна. Однак попередній «лідер» інфектології (бактерії) не поспішають повністю поступатися місцем новим «фаворитам» – вірусам і пріонам. Підтвердженням і яскравим прикладом цьому є епідемія ешерихіозу в Німеччині, викликана новим штамом *E. coli* O104:H4.

Таким чином, еволюція збудників інфекційної патології людини, що відбулася за дуже короткий часовий відрізок – незаперечний і багаторазово доведений факт [1-4]. Якщо темпи і швидкість цієї еволюції не будуть знижені, дуже швидко людство може прийти до критичної межі свого існування як біологічного виду, що з очевидністю відбито в одній з недавніх робіт проф. І.В. Богадельнікова «Людина і мікроорганізми – за ким майбутнє?» [1], хоча автор роботи поки ще не втрачає оптимізму. Співзвучні цій статті і дослідження член-кор. НАН, АМН України та Росії проф. А.Ф. Фролова, опубліковані кілька років назад [2-4], в яких розглядається необхідність подальшого дослідження взаємин людини і мікроорганізмів з позиції молекулярної епідеміології, а саме молекулярно-генетичної біології мікроорганізмів і людини. Саме ці роботи і епідемія «нового» ешерихіозу 2011 року, викликана високовірулентним антибіотикорезистентним мутантним штамом раніше «необразливої» *E. coli*, стали відправною мотивацією для аналізу, оцінки і можливої перспективи взаємовідносин у біоекосистемі мікроорганізм-людина [5-8].

Зіставляючи темпи еволюції біомікросвіту та людини, треба особливо вказати, що людина як біологічний вид за останні кілька тисяч років фактично не еволюціонувала. Однак темпи розвитку і досягнення науково-технічного прогресу в другій половині 20 сторіччя – вражаючі, особливо в молекулярній біології та її продуктах – біотехнологіях, які вже сьогодні завойовують одну з лідируючих позицій у забезпеченні життєдіяльності людства та збереженні його як біооб'єкту біосфери на планеті [9-12]. Цікавим і вкрай важливим фактом є те, що бурхлива еволюція у мікросвіті збіглася в часі з активним розвитком біотехнологій і впровадженням їх досягнень практично в усі сфери діяльності людини. Такий збіг не може бути випадковим, тому що має чіткі і відомі нам причинно-наслідкові зв'язки.

Одним з перших революційних досягнень біотехнологій було створення антибіотиків і початок

нової ери (ери антибіотиків) у взаєминах біомікросвіту і людства. Існуюча до цього десятки тисяч років рівновага в цих взаєминах у біосфері була порушена, як здавалося людині, «незворотно та назавжди» і природно на її користь. Дійсно, у перші кілька років людині вдалося нанести відчутну втрату «армії» патогенних бактерій, але вже через десятиліття вони з успіхом почали контрнаступ, що триває та розвивається і у цей час. Успішність бактерій у їх боротьбі проти засобів антибактерійного захисту безсумнівна, тому що сьогодні практично повністю вичерпані можливості сучасної науки і біотехнологій у створенні нових антибіотиків. Взаємини людства і патогенних бактерій сьогодні ще перебувають у стані динамічної рівноваги, але поступово людина втрачає свої позиції, відвойовані у мікросвіту кілька десятиліть тому. Мікроорганізми сьогодні дуже швидко розвивають антибіотикорезистентність, навіть до ще не створених етіотропних препаратів, швидко передають цей генетичний матеріал не тільки «нащадкам», але й іншим, навіть не близькородинним, видам мікроорганізмів, обмінюються факторами патогенності, створюючи високовірulentних, поліантибіотикорезистентних збудників інфекційних хвороб [5, 6, 13]. Яскравою ілюстрацією цьому може слугувати все та ж епідемія «нового» ешерихіозу (*E. coli* O104:H4) в Європі [6-8]. На жаль, те, що сьогодні мікроорганізми вже мають механізми і фактори захисту від ще не існуючих етіотропних засобів, як це не здається дивним – не помилка, а об'єктивна реальність. Це досить просто пояснити. Адже кардинально нових видів антимікробних препаратів, що мають істотну відмінність від вже існуючих фармакологічних груп, об'єднаних у ці групи за механізмом дії – нема. Тому мікросвіт «навчився» розвивати механізми резистентності не до окремих етіотропних препаратів, як раніше, а до групи або навіть декількох груп в цілому, що не суперечить еволюційній доцільності і закономірній економії «сил і засобів» (генетичного матеріалу) у біосфері. Прикладом цьому можуть служити бактерійні β -лактамази, що забезпечують стійкість бактеріям відразу мінімум до двох груп антибіотиків – пеніцилінів і цефалоспоринових, а також і до інших груп β -лактамних антибіотиків.

Тому що біотехнології 20 століття в першу чергу були спрямовані проти збудників бактерійних інфекційних хвороб, створивши антибактерійні препарати, людина вступила не тільки в еру антибіотиків, а створила і пріоритетні умови для збудників вірусних інфекцій. У кінці 20 сторіччя відбу-

лася логічна зміна провідних патогенних мікроорганізмів для людини і тварин. На зміну бактерійним інфекціям прийшли вірусні, спочатку у вигляді гострих форм інфекційних хвороб, які потім також закономірно змінилися на латентні, малосимптомні і хронічні форми вірусних інфекцій, що повністю погоджується з основними законами розвитку епідемічного процесу, тісно пов'язаного з еволюцією збудників і їх взаємовідносин з чутливими до них макроорганізмами [2, 3, 14].

Еволюція в біосфері – це насамперед поява або «створення» нових генів (різні види мутацій, зміна рамок зчитування при транскрипції, посттранскрипційні та посттрансляційні генетично обумовлені трансформації і-РНК і спеціалізованих білків), рекомбінація із уже існуючих наборів генів з наступною передачею зміненого геному потомству [3, 5, 14, 15]. Таким чином, основою еволюції біооб'єктів є наслідувані та стійкі зміни їх геному [16-18].

До одержання людством глибоких знань з молекулярної біології така еволюція відбувалася в основному природним шляхом за рахунок природного відбору за винятком випадків втручання людини, яка проводила протягом декількох тисячоліть штучну селекцію при виведенні нових порід тварин і нових сортів культурних рослин. Слід зазначити, що, незважаючи на успіхи такої селекції, людина ще донедавна не спромоглася створити нові біологічні види. Однак сьогодні, з розвитком молекулярних генетичних технологій, одержання кардинально нових видів біооб'єктів вже цілком можливе, виправдане та навіть нагально необхідне. Прикладом цьому можуть служити досить велика кількість ГМО (генмодифікованих організмів), у тому числі і у тваринному світі, хоча переважають сьогодні серед ГМО ще віруси, бактерії та рослини. Основним і найбільш використовуваним способом створення ГМО є векторні технології – метод переносу необхідної генетичної інформації в певний біооб'єкт, здатний цю інформацію закріпити у своєму геномі і передавати її надалі своєму потомству [9-11].

Сьогодні вектори можна розділити на декілька груп: 1 – плазмідні вектори; 2 – вірусні вектори, у тому числі бактеріофаги, човникові фаги-вектори, здатні інфікувати одночасно кілька видів бактерій; 3 – комбіновані фаг-плазмідні вектори; 4 – косміди [9-11, 15].

Плазміди – генетичні елементи, які автономно реплікуються в клітині (в основному прокариоти). Вони можуть бути низькокопійними (1-4 шт. на

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

клітину) і висококопійними (від 10 до 100 шт. на клітину). Одночасно в клітині можуть перебувати до 8-10 різних плазмід, що містять до 8-10 генів. Плазмідні вектори, на відміну від плазмід, досить рідко можуть бути природними. Практично всі плазмідні вектори є штучними генно-інженерними продуктами. Чим більше за розміром такі вектори (розмір плазмід коливається від 2 до 100 тис. пар нуклеотидів (п.н.), тим складніше з їх допомогою здійснити генний перенос. За допомогою плазмідних векторів можна проводити генний перенос ДНК розміром не більше 10 тис. п.н. Плазмідні вектори в ГМО досить нестійкі, можуть швидко дезінтегруватися, у тому числі і з вектора, та передавати свою генетичну інформацію іншому виду клітин або іншому вектору в процесі генетичних рекомбінацій [11]. Вектори на основі фагів можуть вже здійснювати більш ефективний перенос генів з розміром більше 20 тис. п.н. Векторикосміди є гібридом ДНК плазміди з ДНК фага. Фактично це фаг, в геном якого інтегрована плазмідна ДНК. Косміди здатні до активної реплікації в клітині та можуть здійснювати ефективний перенос генів розміром більше 40-50 тис. п.н.

Також існують векторні системи, створені на базі вірусів і фагів, здатні до інтеграції в їх геном з наступним переносом ДНК розміром в 100-300 тис. п.н., що вже порівняно з розміром генів людини і тварин. Однак такими векторами можуть бути і бактерійні генно-інженерні низькокопійні плазміди. Вектори, які здатні до інтеграції у свій геном дуже великих фрагментів, називають «штучною хромосоною» через великий розмір та здатність нести одночасно інформацію відразу декількох генів (наприклад вірус SV 40) [11].

Для оцінки сучасних можливостей векторного переносу як приклад можна навести розмір гена людського α -інтерферону (він не містить інтронів), котрий складається всього з 0,7-0,8 тис. п.н. [11], що зробило ці білки одними із найдоступніших і найрозповсюдженіших біотехнологічних продуктів, які продукуються генномодифікованими мікроорганізмами. Середній розмір людських генів становить близько 50 тис. п.н. [11, 15, 18], цілком порівнюваний з можливістю переносу генномодифікованими векторами.

Найпоширенішими і часто використовуваними векторами є генномодифіковані фаги та окремі групи вірусів людини і тварин. Найбільш універсальними векторами є віруси, що містять декілька «контейнерних» зон, в які можна вводити різноманітну генетичну інформацію певного розміру, що

визначається властивостями самого вектора [11, 19]. У даному зв'язку слід особливо зазначити, що більшість генів людини і тварин, на відміну від бактерій, мають мозаїчну структуру, в якій чергуються ділянки, що кодують (екзони) із вставками, які не кодують (інтрони), а і-РНК, зчитана з цих генів, потім піддається сплайсингу («дозріванню»), при якому в і-РНК залишаються тільки ті ділянки, що кодують, а отже розмір зрілої і-РНК стає істотно меншим за розміри первинного гена. Це дозволяє за допомогою технології зворотної транскрипції (ферменту зворотної транскриптази) вбудовувати у вектор вже власне зменшену «працюючу» ДНК-ову копію гена, розмір якого дає реальну можливість його переносу в різні біоб'єкти за допомогою векторів-фагів.

Вище були наведені основні варіанти реально існуючих, ефективних і універсальних біотехнологічних інструментів – векторів, наведені їх можливості, що дозволяють вже сьогодні здійснювати реальний штучний перенос генетичного матеріалу у вигляді цілісних генів або їх «зменшених» робочих копій практично в будь-який біологічний об'єкт. Однак ми зовсім забули про їх можливу негативну взаємодію один з одним, у тому числі й між самими векторами, з існуючим біосвітом і можливий незворотний вплив на нього. Сьогодні нас цікавлять і є видимими тільки «позитивні» сторони нових біотехнологій. Але не слід забувати і про вислів, що став афоризмом або навіть прислів'ям – «Що б не створювали вчені, однаково в остаточному підсумку виходить зброя», який є результатом історичного досвіду багатьох людських поколінь і грізним застереженням нам вже сьогодні. На жаль, доступність і ефективність біотехнологій уможлиблює їх використання не тільки в мирних цілях. У даній ситуації основну і провідну роль відіграє людський фактор, але не слід забувати і про більш реальну, вкрай небезпечну й актуальну можливість – вихід з-під «контролю» (якого сьогодні фактично немає) самих векторів і їх продуктів. Це реальна і насувна небезпека.

Ми сьогодні вже стали «творцями» нових біологічних видів, затративши на це дуже короткий період часу. Те, на що Природа раніше витратила тисячі, сотні тисяч і мільйони років (створення нових біологічних видів), для нас вже стало реально доступним за останні 30-40 років. Ми прискорили процес еволюції в сотні тисяч разів, але поки ця еволюція носить локальний і мозаїчний характер на планеті. У даній ситуації виникає ло-

гічне запитання – ми використаємо Природу або вона нас? Ми активно почали змінювати біосферу і, можливо, рано або пізно, їй прийде нас зупинити, можливо – замінивши нас новим «розумним» біологічним видом, можливо – на певний час різко скоротити число людських особин до «безпечного» для біосфери рівня, а можливо – і знищити нових «творців». Такі варіанти розвитку подій цілком реальні та з огляду на закони діалектики, можливо, не один раз на планеті вже повторювалися. Швидше за все, людство на нашій планеті – одна з низки цивілізацій, на зміну яким закономірно прийде наступна, кардинально відмінна від попередньої, яка проте зберегла її окремі властивості, у тому числі й біологічну циклічність.

Чи можуть бути небезпечними для нас і біосфери векторні технології, які знаходяться сьогодні у «вільному плаванні» і чи не той це інструмент Природи, який підводить нашу «нерозумну» цивілізацію і людину як біологічний вид до останньої межі існування? Ми сьогодні активно проводимо штучну і активно стимулюємо природну еволюцію мікроорганізмів, в першу чергу вірусів і бактерій, використовуючи їх і як інструмент, і як продукт біотехнологій у створенні ГМО. У порівнянні кількісних показників у біоекосистемі «людини-бактерії» є дуже показовими такі характеристики. Так, на кожну із приблизно 10^{13} клітин людини припадає 10-100 бактерійних клітин, що населяють порожнини і покриви людини. Сумарне число генів людини становить менш ніж 1 % від сумарних генів цих бактерій, які нараховують від 5 до 35 тисяч видів! [1, 5]. Треба особливо відзначити, що це тільки бактерії. З урахуванням вірусів бактерій, акумульований геном вірусів у вигляді плазмід, хромосомних генних інтеграцій і вірусів людини, у тому числі й тих, які передаються вже в спадщину раніше вбудованих в геном людей, рівень яких у геномі людини продовжує неухильно зростати (тільки ендемічні ретровіруси становлять близько 3 %) більш ніж на порядок збільшує масу мікробних генів у системі «людина-мікроорганізми». Варто також вказати, що реально в людини властиво інформаційних генів не більше як 5 % від усього геному і, навпаки, у бактерій цей показник наближається до 80-90 %! [11, 16]. Таким чином, стає очевидним, що людський геном навіть у співвідношенні з генами мікроорганізмів, які населяють людину, – мізерний і, навіть можна стверджувати, статистично незначущий! Зміна покоління у бактерій відбувається в середньому кожні

20-30 хвилин, людині ж для цього необхідно не менш 30-60 років [1, 5]. Крім цього, нам сьогодні відомо не більше 3-15 % видів мікроорганізмів, що населяють біосферу [1, 5].

Наведені вище дані вірогідно й дуже ілюстративно свідчать, що всі еволюційні й пристосувальні переваги в системі «людина-мікроби» – за мікроорганізмами! Не випадково кілька років тому з'явилися роботи, які присвячені і доводять здатність багатоклітинних мікробних асоціацій (не тільки бактерійних, але й вірусних асоціацій) до «прийняття рішень», появи в них ознак, характерних для єдиного багатоклітинного організму, і прояви в них навіть окремих «ознак інтелекту та соціальної свідомості» [10, 20]. В цих роботах показано, що мікробні асоціації за своїми характеристиками і найголовніше функціями не є простим скупченням однорідних елементів, а в асоціації здобувають нові, не характерні для окремих бактерій ознаки і функції. Треба також відзначити, що в цих роботах вивчалися характеристики і функції в межах мікробної асоціації, отриманої з однієї клітини попередника (тобто тільки одного бактерійного штаму). Однак якщо врахувати реальні мікробні «співтовариства» і розмаїтість видів мікроорганізмів, що населяють тільки людину, імовірність прояву мікробами властивостей багатоклітинного окремого «єдиного організму» дуже велика. Тут також є доречним питання і напрямок подальших досліджень – «Хто ким керує? Людина мікроорганізмами, чи вони людиною?». Тепер вже можна відповісти на запитання проф. І.В. Богадельнікова – «За ким майбутнє?» Наведені вище дані та реальна безпорадність людства перед багатьма бактерійними і вірусними інфекціями, незважаючи на його активну боротьбу з ними, явно поки не на користь людини.

Виходячи з цього, стає очевидним, що активно міняючи та спрямовано змінюючи наше мікробіологічне оточення, а також ще досить убогі наші знання про мікросвіт планети, ми можемо за допомогою біотехнологій мимоволі активувати незворотні процеси в біосфері, які закономірно приведуть до зміни його видового складу. Чи буде в цій системі місце для людини як для біологічного виду? Або ми, виконавши роль каталізатора еволюції, повинні зійти з біологічної арени планети? На жаль, це не звичайна необґрунтована «страшилка», а один із цілком реальних сценаріїв розвитку наших взаємин з біосферою, від якого ми намагаємося позиціонуватись і яким ми намагаємося «керувати».

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Вихід з-під контролю векторних технологій цілком очевидний з врахуванням природних процесів, що забезпечують вірусам передачу спадкової інформації, мінливість, а також природні процеси генетичної і негенетичної взаємодії між ними. Фактично ми нічого нового не придумали. Векторні технології Природа давно використовує в еволюційних процесах, забезпечуючи видоутворення та наділяючи біооб'єкти новими властивостями, які згодом контролюються відбором. Так, багато видів бактерій набули нових властивостей за допомогою генетичної інформації, привнесеної їм вірусами, які в даній ситуації є природними векторами (бактеріофаги). Дуже часто продуктом таких векторів є бактерійні плазмиди, що забезпечують бактеріям здатність до токсиноутворення, синтезу антибіотиків, факторів захисту, адгезії, антибіотикорезистентності. За допомогою таких природних векторних технологій бактерії мають змогу передавати привнесenu їм векторами генетичну інформацію не тільки усередині виду, але й здатні до міжвидової передачі. Але це тільки продукти природних векторних технологій.

На що «здатні» самі вектори й чи можуть вони самостійно взаємодіяти один з одним? Вектори не можна розглядати лише як «контейнер» з необхідною генетичною інформацією з можливістю її точної адресної доставки. За своєю природою вони є вірусами і мають практично всі притаманні ним властивості. У першу чергу, це стосується здатності до інвазії в клітину та відтворення в ній окремих або повномасштабних фаз вірусної репродукції. Як правило, завданням вектора є інтеграція привнесеної ним нової генетичної інформації в геном клітини-реципієнта, збереження нового геному і подальша його передача клітиною своєму потомству. Таким чином, у процесі векторної вірусної інвазії в клітині відбувається збереження повного або частини векторного геному у вигляді провірусу, який за певних умов може дезінтегруватися з геному клітини-хазяїна і закінчити повну фазу репродукції з утворенням пула первинного вектора, здатного надалі до векторної передачі «контейнерного» геному новим, чутливим до даного вектора клітинам. Це найбільш сприятливий сценарій розвитку подій. Однак, з врахуванням тих же природних біологічних особливостей вірусів необхідно розглянути й інші варіанти розвитку подій.

Сьогодні вже доведено, на противагу раніше існуючому постулату «один тип вірусу – в одній клітині», що в клітині можуть одночасно репліку-

ватися кілька різних видів вірусів [2, 11, 13, 15]. Це вкрай важлива можливість для вірусів, у тому числі і представників різних вірусних родин, обмінюватися генетичною інформацією за рахунок звичайних генетичних рекомбінацій між вірусами. Так, відомий феномен «множинної реактивації», який дає можливість повноцінній репродукції вірусам з раніше ушкодженими геномами [11, 13, 21]. При множинній реактивації віруси здатні обмінюватися не тільки частинами генів, але й цілими генами (навіть декількома). Таким чином, у вірусів є можливість відновлення штучно ушкодженого геному. Також у вірусу-вектору є можливість реверсії до первинного «дикого» стану або придбання ним нових генів, включаючи гени, відповідальні за фактори патогенності, що наділяють раніше «безпечний» вектор новими патогенними властивостями і здатністю інфікувати нові типи клітин (навіть інших біологічних видів), раніше до нього нечутливі. Це не просто імовірний процес, а реальний природний механізм генетичної взаємодії між вірусами. Так відбувається природна адаптивна зміна хазяїна для вірусу, дуже ілюстративна на прикладі групи вірусів грипу, які досить часто змінюють навіть види біологічних хазяїв («пташиний» H5N1 і «свинячий» H1N1 грип у людини).

Створення вірусів-векторів – це процес модифікації геному первинного вірусу із введенням у нього найчастіше повноцінних «чужорідних» генів. Фактично це не що інше, як штучна рекомбінація, яка у природних умовах може бути як внутрішньогенною, так і міжгенною. У процесі репродукції такого вектора в його геномі нерідко виникають різні види мутацій. Це генні мутації – від точкових (вставки; випадання і заміна окремих або декількох нуклеотидів) до більше масштабних (транслокації, дуплікації та інверсії різних частин генів) [14, 21]. Ці мутації також нерідко залишаються стійкими і створюють нові типи вірусів з новими властивостями.

Одним з видів генетичних рекомбінацій між вірусами є і *пересортування генів*, що дозволяє вірусам, які мають сегментований геном, до яких і належать вектори, обмінюватися цілими генами. Продукти такого пересортування зветься «реасортантами». Ще одним типом рекомбінацій є *перехресна реактивація*, при якій може відновлюватися ушкоджений геном дефектного вірусу за рахунок донорства частини геному повноцінного вірусу [14, 15, 21]. Така рекомбінація може відновлювати сконструйований вектор до його первинного

варіанту. Нерідким при генетичному обміні у вірусів є і явище *гетерозиготності*, коли при репродукції в одній клітині декількох вірусів відбувається не обмін, а доповнення або повне об'єднання їх геномів з появою гібридного вірусного потомства та нова вірусна генерація може нести в собі гени вже обох батьківських штамів [14, 21]. Така ситуація не виключена і при введенні вектора в клітинні системи, вже раніше інфіковані іншими вірусами. У результаті такої взаємодії ми можемо одержати вірусні генерації векторів з абсолютно новими властивостями, у тому числі й патогенними.

Близьким за механізмом до множинної реактивації та гетерозиготності є й феномен вірусної *комплементації* – різновид негенетичного обміну між вірусами [11, 14, 21]. У цій ситуації один з вірусів у даній клітинній системі може повноцінно репродукуватися («вірус-помічник»), а другий («вірус-сателіт») не може самостійно розвиватися в даному типі клітин і має потребу в структурних або неструктурних продуктах репродукції «вірусу-помічника». Як приклад можна привести систему вірусів гепатиту В («помічник») і D («сателіт»). У цьому зв'язку «дефектний» у даному типі клітин вектор у присутності «вірусу-помічника» може активно розвиватися і будувати в геном клітини свої «контейнерні гени», споконвічно не призначені для векторного переносу. Нова генетична програма також може й істотно знизити біологічну активність клітини, аж до її загибелі або дозволить конкретному типу клітин придбати не характерні для них властивості та функції, які не завжди можуть бути корисні багатоклітинному макроорганізму в цілому.

Існує й інший тип негенетичної взаємодії вірусів – *фенотипічне змішування*, що дозволяє вірусам обмінюватися не генами, а структурними білками. Так, геном одного типу вірусу може бути укладений у капсид іншого вірусу або капсид одного з вірусів може містити компоненти оболонки другого [14, 21]. Такий феномен може істотно спростити процес проникнення векторів у не чутливі до них клітини. Можливі наслідки такої інвазії описані вище.

Також варто вказати ще на один вид негенетичної взаємодії вірусів – *модифікації* вірусної ДНК або РНК клітиною-хазяїном за рахунок її ферментних систем, що адаптують вірус до клітини [11, 14, 21, 22]. Клітинна модифікація геному вектора може створити нові різновиди генерацій вектора, більш адаптовані до даного типу клітин і клітинних систем, а також модифікувати внесені в клітину віру-

сом гени, створивши зовсім нові гени з невідомими і найважливіше – непрогнозованими властивостями.

Багатовіковий досвід показав, що Природа дуже «ощадлива» і створює свої «продукти» з мінімальними витратами, даючи їм споконвічно можливість для необмеженого розвитку і удосконалювання. Поряд з можливостями генетичної і негенетичної взаємодії вірусів, Природа створила ще декілька вже відомих нам способів збільшення ємності вірусного геному, що дозволяє вірусам при використанні того ж геному одержувати продукти значно більшого числа генів, ніж фактично містить їх геном. Незважаючи на гадану неможливість існування такого генетичного процесу, він реально існує і може здійснюватися за рахунок різних механізмів реалізації генетичної інформації в клітині. Значна кількість цих механізмів вже відома: *зрушення рамки транскрипції*; *зрушення рамки трансляції*; *сплайсинг* (дозрівання вірусної і-РНК); *модифікація* (дозрівання) вірусних білків за рахунок клітинних і вірусних протеаз. І це далеко не повний перелік таких механізмів. Зрушення рамки транскрипції дозволяє зчитувати (транскрибувати) з тої ж ділянки ДНК декілька і-РНК. Це так звані зони вірусної ДНК, що «перекриваються», які дозволяють у тому ж відрізку ДНК містити інформацію декількох генів. Досягається це дуже простим способом – на ДНК тільки зрушується точка початку транскрипції і в результаті виходить нова і-РНК, що кодує цілком новий білок. За допомогою зрушення рамки трансляції також, але вже опосередковано, без порушення вірусного геному, можна одержувати з однієї і-РНК декілька різних білків. Механізм цей також простий – процес синтезу білка на і-РНК починається з 5'-кінця, але з різних ініціюючих трансляцію кодонів (які складаються всього з 3 нуклеотидів, зазвичай А-У-Г). Однак можливе зрушення рамки трансляції не тільки по ініціюючим кодонам, а всього лише на 1-2 нуклеотиди, що змінює практично повністю «триплетний» код для зчитування рибосомами, в результаті чого знову виходить абсолютно новий білок. Також, як і в першому випадку, з ділянки одного гена виходить не один, а декілька різних продуктів, але не за допомогою властиво «маніпуляцій» з вірусним геномом, а вже з його продуктом – і-РНК, хоча за механізмом вони фактично ідентичні, лише з тією різницею, що в одному випадку це ДНК, а в іншому – і-РНК. Є ще одна відмінність. ДНК-віруси можуть використовувати обидва варіанти «зрушення», а РНК-ові віру-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

си (крім ретровірусів) – тільки зрушення рамки трансляції [14, 21].

Особливе місце в життєдіяльності клітини займає «сплайсинг» – процес, що відбувається в ядрі клітини, за допомогою якого з і-РНК вирізаються некодуючі ділянки, розмір РНК істотно зменшується, що спрощує надалі процес синтезу білків. Зважаючи на те, що віруси практично повністю залежні від клітини, у тому числі і від її ферментних систем, багато вірусів використовують і цей механізм збільшення ємності свого геному, «уміло» сполучаючи його зі зрушеннями рамок транскрипції та трансляції. Надалі, після синтезу вірусних білків вони можуть піддаватися протеолізу або так званій «нарізці», коли великий поліпептид, який не проявляє активності, «розрізається» у місцях «особливих точок», які розпізнають або клітинними або вірусними раніше синтезованими протеазами. Продуктом такої нарізки є кілька білків вже зі спеціалізованою активністю або структурні вірусні білки.

Також варто сказати і про «стрибаючі» або мобільні гени, які ще називають транспозонами геному. Ці гени містяться як у вірусному, так і в людському геномі. Як правило, це невеликі за розміром ділянки ДНК (від 2 до 20 тис. п.н.) складаються з повторюваних нуклеотидних послідовностей [11, 14, 16, 21]. Відомо 2 види транспозонів – ретротранспозони та ДНК-транспозони. Останні кодують власний фермент транспозазу, який і забезпечує транспозонам мобільність із використанням механізму генетичної рекомбінації. Транспозони в процесі реплікації ДНК досить вільно можуть переміщатися по її нитці, змінюючи порядок нуклеотидних послідовностей, тим самим міняючи структуру коду в триплетах н.п., результатом чого є поява нового білка, але з однієї ділянки ДНК. Фактично переміщення мобільних генів може створювати нові гени, як і при зрушенні рамки транскрипції, але цей механізм мінливості забезпечується вже зміною самої ДНК і первинних генів. Треба однак відзначити, що мобільні гени в основному відіграють роль регуляторів транскрипції сусідніх генів, істотно її прискорюючи. Таким чином, ці гени виконують відразу дві функції, що робить процес мінливості вірусного геному ще більш ефективним.

Наведене вище свідчить про те, що можливості мінливості вірусів, одних з найпростіших біологічних об'єктів на планеті – фактично безмежні, а створені людиною численні, у тому числі й «універсальні» вектори з їх нестійким геномом,

включившись у природний процес генетичної еволюції вірусів і бактерій, з високою ймовірністю можуть стати патогенами нового типу – збудниками «векторних інфекцій». Крім цього вектори-фаги вже сьогодні з урахуванням високої ймовірності генетичних рекомбінацій векторів з «дикими» фагами, що несуть у своєму геномі більшість факторів патогенності бактерій, можуть з високою ефективністю здійснювати перенос факторів патогенності від одного виду бактерій іншому або наділяти раніше «безпечні» бактерії, у тому числі й представників нормальної мікрофлори, факторами патогенності, в результаті створюючи також новий тип уже бактерійних інфекцій, які раніше не існували в природі. Саме можливість появи векторних інфекцій стає вкрай актуальною проблемою, що вимагає вже сьогодні невідкладних заходів і зусиль світового співтовариства для забезпечення заходів безпеки від такого виду біологічної небезпеки.

У цьому зв'язку, з урахуванням доступності, невисокої вартості і досить простого відтворення та повторюваності методів і методик створення нових векторів і векторних технологій, не слід забувати і про актуальність можливості появи нових видів «біотероризму», можливості продовження створення нових видів «біологічних» озброєнь, як локального, так і масового ураження, незважаючи на існуючий сьогодні у світі мораторій на такий тип озброєнь і його розробку (прийнята ООН 10.04.1972 р. «Конвенція про заборону розробки, виробництва і нагромадження запасів бактеріологічної (біологічної) і токсинної зброї та про їх знищення»). Дуже цікавим фактом у цій «Конвенції» є те, що про вірусну зброю в ній фактично взагалі не згадується. Швидше за все, це пов'язано з давниною підписання цього безстрокового документа та низьким рівнем на той період розвитку вірусних біотехнологій, а також самої молекулярної біології і вірусології. Цей факт вже сьогодні може створити юридичну колізію, незважаючи на всі юридичні та процесуальні складності, і може дати можливість для продовження розробок вже більш досконалої вірусної зброї. На щастя, це тільки припущення і хочеться вірити, що вони ніколи не зможуть бути реалізованими.

На жаль, це також не чергова «страшилка», а реально можливий варіант розвитку подій і наслідків активного використання сучасних і новітніх векторних біотехнологій. Доказом цьому може служити аналіз останньої епідемії «нового» ешерихіозу, викликаного в Європі *E. coli* O104:H4.

Для цього необхідно спочатку провести ретроспективний аналіз. Так, наприкінці 70-х років минулого століття з'явився тяжкий ешерихіоз, викликаний *E. coli* O157:H7, за класифікацією ентерогеморагічна кишкова паличка (ЕГКП). Родоначальником цього збудника був «безпечний» штам кишкової палички, який шляхом генного переносу (у тому числі і векторного за допомогою фагів і плазмідної передачі) у процесі обміну з іншими близькородінними кишковими бактеріями «придбав» потужні фактори патогенності – гени, які кодують білки секреторної системи T3SS, що забезпечують адгезію і трансмембранний обмін між бактерією і клітиною, і гени шигаподібного токсину [5]. Те, що цей генний перенос має векторну природу – не підлягає сумніву. Питання тільки в тім – чи природний це процес обміну генною інформацією? З урахуванням того, що тільки в кишечнику людини і тварин можуть «спілкуватися» одночасно майже 35 тис. видів бактерій, багато ознак яких є мобільними векторними генами, можна стверджувати, що це цілком природний процес обміну генами. Однак необхідно сказати, що саме в 70-х роках 20 століття були розроблені й активно впроваджені в широку практику біотехнологій методи генного переносу за допомогою векторів (розробили цей метод в 1973 р. Стенлі Кoen і Герберт Бойер), а головною моделлю і основним продуцентом продуктів векторного переносу стали саме ешерихії [11]. На цей же період припадає і «бум» застосування еубіотиків, основним компонентом яких також була *E. coli*. Таким чином, з великою ймовірністю причиною утворення генетичного рекомбінанта *E. coli* O157:H7 були біотехнологічні вектори, які замість переносу «корисних» генів стали переносниками генів патогенних бактерій, що за своєю споконвічною природою є вірусними фаговими генами.

У 2011 році історія повторилася. У природі з'явився новий мутант – генетичний рекомбінант *E. coli* O104:H4, але який має вже одночасно фактори патогенності відразу 2 груп ешерихій – ентерогеморагічної і ентероадгезивної, а також є поліантибіотикорезистентним [6-8]. Це високовірулентний і високоприспосований до несприятливих факторів збудник. Як і у разі з *E. coli* O157:H7, *E. coli* O104:H4 – продукт векторного переносу. Але в цьому випадку ймовірність причетності до цього біотехнологічних векторів істотно вища, ніж з *E. coli* O157:H7, тому що протягом періоду, який розмежовує в часі ці ешерихіози (більше ніж 20 років), рівень векторних технологій став значно вищим,

а сфера застосування значно ширша, істотно збільшилася кількість біотехнологічних векторів, багато з яких сьогодні є універсальними і «невибагливими» до генної інформації, яку вони переносять, а самі вектори поступово стають особливою групою або навіть родиною вірусів, які поки що ще зберігаються у вигляді провірусів у продуктах біотехнологій – ГМО. Саме така особливість векторів, можливість їх дезінтеграції із ГМО з подальшою вільною циркуляцією в біосфері робить їх універсальним, створеним людиною, активним засобом еволюції в мікросвіті, що також з високою ймовірністю може створювати патогенні і високовірулентні вірусні та бактерійні генетичні рекомбінанти.

Детальний аналіз епідемії ешерихіозу і дослідження його збудника в Німеччині і Китаї, показав, що викликаний він штамом *E. coli* O104:H4, який за класифікацією по О-антигену належить до групи ЕГКП, причому саме цей збудник містить у своєму геномі гени двох різних груп бактерій – ентерогеморагічної (ген цитотоксичного шигаподібного токсину 2-го типу, або веротоксину) і ентероадгезивної (плазмідопосередкований синтез адгезинів, які дозволяють ешерихіям утворювати на ентероцитах бактерійну біоплівку), а отже є генетичним рекомбінантом. Крім цього, цей штам володіє ще однією властивістю бактерійних генетичних рекомбінантів – поліантибіотикорезистентністю. Необхідно відзначити, що раніше такі рекомбінанти не були відомі [6-8].

На можливий тісний зв'язок цієї епідемії із сучасними векторними біотехнологіями вказує: 1) етіологія епідемії, а саме те, що *E. coli* – найбільше часто використовуваний об'єкт для генетичних досліджень, експериментів і біотехнологій; 2) гени факторів патогенності та резистентності збудника практично повністю представлені в бактерії генетичним матеріалом фагів у вигляді плазмід, інтегрованих у хромосому бактерії у вигляді профагів або частин геному бактеріофагів, який транслюється; 3) генетичні вектори для створення ГМО в більшості є модифікованими людиною фагами; 4) генетично модифіковані фаги можуть бути піддані генетичній множинній і перехресній реактивації, реасортації і комплементации, з наступною передачею нових патогенних генів бактерії-хазяїнові; 5) передбачуване джерело інфекції – культурні сільськогосподарські рослини, що використовують в їжу, які на сьогодні в багатьох випадках є ГМО, отриманими за допомогою векторних технологій; 6) часте використання

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

при вирощуванні генмодифікованих рослин мікроелементів і стимуляторів росту розчинних солей двовалентних металів, які є високоефективними стимуляторами вірусної (фагової) множинної генетичної реактивації. Тому ешерихіоз, викликаний *E. coli* O104:H4, можна з високим ступенем ймовірності вважати однією з *перших біотехнологічних «векторних інфекцій»*. Варто відзначити, що імунітету – ні вродженого, ні набутого до цього виду інфекцій у людини нема, що робить їх вкрай небезпечними патогенами, здатними до швидкої мінливості і адаптації до несприятливих умов, які ще може для них створити наукова медицина.

Однак більш серйозною проблемою для людей можуть стати власне вірусні «векторні інфекції», тому що в людини фактично немає і еволюційно не створені ефективні системи захисту від інвазії в клітину чужорідної генетичної інформації. Можна заперечити, що ми маємо таку потужну захисну систему – систему інтерферонів. Однак ця система неспецифічна, багатоконпонентна та має складну каскадну систему регуляції [21, 23]. Крім цього, багато відомих вірусів вже давно «навчилися» пригнічувати активність цієї системи. Деякі з них несуть у своєму геномі гени, що кодують супресори транскрипції генів системи інтерферонів, тобто вимикають захист людини на генному рівні [14, 21, 23]. Варто також особливо вказати, що сам генетичний матеріал у вигляді ДНК і РНК не може бути чужорідним для клітини, адже це по суті тільки інформаційні програми, якими користується сама клітина. Тому будь-яка жива клітина абсолютно сприйнятлива до генетичної інформації, введеної в неї в «чистому вигляді» незалежно від способу транспортування. Потрапивши в клітину, і ДНК і РНК сприймаються нею як власні «програми». У цьому може таїтися схований і глибинний зміст та доцільність. У такий спосіб ми відкриті для можливих генетичних модифікацій і за допомогою біотехнологій можемо штучно надалі еволюціонувати як біологічний вид. Є й «зворотна сторона медалі». Ми фактично беззахисні перед потужними високовірулентними вірусними патогенами. Хочеться все ж таки вірити, що ми маємо систему генетичного захисту, яка поки нам ще невідома. Можливо, ми самі самотійно зможемо її створити в майбутньому. Але сьогодні такої захисної системи в нас немає. Тому нові вірусні «векторні інфекції» стають для нас вкрай актуальною проблемою та небезпекою. Їх реальність вже неодноразово підтверджувалася. Як приклад можна на-

вести епідемії грипу типу А з високим рівнем летальності, викликані вірусними реасортантами – це «пташиний» (H5N1) і «свинячий» грип (H1N1). Віруси грипу досить швидко адаптуються до нового хазяїна і така адаптація різко прискорюється при спільній реплікації в клітині різних типів вірусів грипу, за рахунок генетичних рекомбінацій. Не складно припустити, що відбудеться при рекомбінації «нешкідливого» вектора з високовірулентним вірусним збудником. Рано чи пізно результатом такої взаємодії буде утворення нового, але вже патогенного вектора, до якого, як до вектора, будуть високо сприйнятливі чутливі до нього клітини макроорганізму. У цьому зв'язку також варто вказати, що можливості нашої імунної та інтерференової систем в плані швидкості реагування на нові, особливо векторні, патогени значно поступаються наступальним і адаптивним можливостям мікроорганізмів, обумовленим тим, що сукупне генетичне «програмне забезпечення» тільки мікробів, які нас населяють, перевищують можливості нашого геному щонайменше більше ніж в 100 разів (з врахуванням фактичної відсутності у прокаріотів і вірусів мозаїчності геному цю цифру можна подвоїти). Також необхідно врахувати і можливості до самовідтворення, час якого у мікроорганізмів обчислюється хвилинами, а в людини – роками, що більш ніж у мільйон разів довше! Метаболічні й синтетичні можливості у мікробів також значно перевищують такі в людини. Все це у сукупності ще раз ілюструє серйозність ситуації і можливу небезпеку безконтрольного «вільного плавання» сучасних біотехнологій.

Розробляючи нові види біоорганізмів (ГМО) і активно впроваджуючи їх в існуючі екосистеми, створюючи для них пріоритетні умови, ми порушуємо тісні, сформовані тисячоріччями, рівноважні взаємини між біологічними складовими цих систем. Саме пріоритетні умови життєдіяльності ГМО вносять значні порушення в існуючі екосистеми. Спочатку ці зміни мінімальні, але згодом можуть лавиноподібно зростати і викликати незворотні зміни у структурі й діяльності цих систем. Достатній негативний досвід втручання в екосистеми людство має вже досить давно, але, незважаючи ні на що, це його не зупиняє. Варто також вказати, що такий досвід, який приніс своїм «творцям» багато проблем, був раніше пов'язаний тільки з переміщенням природних видів біоорганізмів, які вже існували у природі, але були взяті з інших екосистем (активна колонізація Америк, Австралії, інших континентів). У даній ситуації екосистеми об-

мінювалися не тільки макроорганізмами, але й збудниками інфекційних хвороб. Так, наприклад, з Америк в Європу був завезений сифіліс, а з Європи в Америки – раніше невідомі для останніх «дитячі» та «нешкідливі» для європейців інфекції, які згубили не одну тисячу життів корінного населення.

Сьогодні ж людина вводить в існуючі екосистеми зовсім нові, саме нові, раніше неіснуючі в природі види біоорганізмів, штучно наділяючи їх властивостями і здатністю для заняття у своєму біотопі екосистеми пріоритетного положення, що приводить до витискання її близькородинних організмів разом з їх симбіонтами та природними антагоністами. Людина, яка по своїй суті є однією (не рідко другорядною) зі складових екосистем, забуває про це, необґрунтовано, вважає себе Творцем і вершителем долі у біосфері. Сьогодні людина активно змінює світ навколо себе і зі всіх сил намагається «під себе» ж його пристосувати, викликаючи серйозні, часом незворотні порушення в існуючих екосистемах біосфери. Але не слід забувати те, що будь-яка система завжди «прагне» до рівноваги і будь-які привнесені в неї порушення або компенсує, або усуває наслідки та причину таких порушень. Тому не слід забувати про те, що сьогодні основною причиною змін у біосфері планети є саме людина, але домінуючими біологічними видами все ж таки є мікроорганізми. Людина вже активно втрутилася і у цю, фактично провідну сферу діяльності Природи. Ми активно боремося з патогенними мікроорганізмами, створюючи все нові засоби їх знищення, генетично модифікуємо мікроорганізми, ведемо їх активний штучний відбір, повсюдно поширюємо «корисні» для нас види таких мікробів і також активно використовуємо їх у боротьбі з іншими шкідливими для людини та її діяльності видами мікро- та макроорганізмів, створюючи тим самим всі умови для активної лавиноподібної еволюції в біомікросвіті. Наведений вище процес і його наслідки ми фактично абсолютно не можемо контролювати, що ставить під загрозу нас самих як біологічний вид!

Хотілося б сподіватися на оптимістичний результат взаємодії векторних технологій з існуючим біосвітом і, у першу чергу, з людством. Однак, якщо сьогодні кардинально не змінити систему безпеки і подальшого контролю при створенні ГМО і використанні векторних технологій, з великою ймовірністю можна чекати абсолютно передбачувані негативні наслідки для екосистеми планети

в цілому у вигляді виникнення зовсім нового класу високовірулентних патогенних мікроорганізмів – збудників інфекційних хвороб, до яких існуючі в біосфері «природні» механізми захисту (у тому числі імунні і генетичні) не будуть готові і, швидше за все, не зможуть адекватно адаптуватися.

Векторні продукти та самі вектори сьогодні вже перебувають у «вільному плаванні» в біосфері. Вони не відрізняються від нас і оточуючого біосвіту за своєю першоосновою – структурою, принципам організації геному і його продуктів, а отже при сприятливих умовах у процесі відбору вільно можуть утворювати нові, які не існували до цього в природі, види патогенів, модифікувати геноми інших організмів, у тому числі і наш геном. Отже, при активному використанні векторних технологій їх дія на живі об'єкти планети може істотно перевищувати по силі, тривалості і поширеності наслідки радіаційного забруднення після можливих аварій на атомних станціях і при застосуванні атомної зброї масового ураження. Така біоєкобезпека вже сьогодні порівняна з небезпекою аварій на об'єктах атомної енергетики.

Наведені дані свідчать про те, що процес появи нових «векторних інфекцій» вже почався, а описані імовірні події виникнення і формування нових інфекцій досить грізне і об'єктивно попередження для вчених і фахівців в галузі генної інженерії та медицини, що зобов'язує нас вже сьогодні створити активно і постійно діючу систему біоєкобезпеки та захисту від наслідків і продуктів векторних технологій.

Однак, незважаючи на всі можливі негативні аспекти застосування біотехнологій, їх активний розвиток, ефективність, реальні досягнення, можливості та перспективи не дозволять людству від них відмовитися. Необхідні лише розумне і безпечне застосування біотехнологій, позитивні аспекти яких для медичної науки і практики будуть відбиті в наступних публікаціях, присвячених проблемі створення нового покоління антивірусних препаратів, яка базується на реальних, суто практичних досягненнях сучасної науки і біотехнологій.

Література

1. Богадельников І.В. Людина і мікроорганізми – за ким майбутнє? // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 4. – С. 78-81.
2. Фролов А.Ф., Задорожна В.І. Віруси та їх вплив на генофонд популяції людини // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 3. – С. 97-101.
3. Фролов А.Ф. Молекулярная эпидемиология – неотъемлемая часть эпидемиологии инфекционных болезней // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 555-569.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

4. Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Мойсеева Г.В. Імунопрофілактика грипу та її перспективи в сучасних умовах // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 3. – С. 67-71.
5. Брет Финлей. Боевые искусства бактерий // В мире науки. – 2010. – № 4. – С. 44-51.
6. Эпидемия ОКИ, вызванной *E. coli* O104:H4, Германия, май-июнь 2011 г. (обзор) / Топорков В.П., Шиянова А.Е., Меркулова Т.К. и др. // Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», 2011. – <http://www.bio.su/upload/medialibrary/2c6/ecoli2011.pdf>
7. Энтерогеморрагическая *Escherichia coli* (EHEC) : Информационный бюллетень № 125. – Сайт <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs125/ru/index.html>
8. Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* in humans, food and animals in the EU/EEA, with special reference to the German outbreak strain STEC O104 ECDC/ EFSA JOINT TECH-NICAL REPORT. – <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/166e.pdf>
9. Нанотехнологии. Азбука для всех. / Под ред. Ю.Д. Третьякова. – М. : Физматлит, 2008. – 368 с.
10. Биофабрики будущего / Д. Бейкер, Р. Вейс, Д. Джекобсон и др. // В мире науки. – 2006. – № 9. – С. 26-34.
11. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение : Пер с англ. – М. : Мир, 2002. – 589 с.
12. Лещинская И.Б. Современная промышленная микробиология // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 14-18.
13. Скрипаль І.Г. Теорія і практика створення антисигнальних олігодезоксирибонуклеотидів як універсальних антимікробних засобів // Мікробіол. журнал. – 1997. – Т. 39, № 5. – С. 67-82.
14. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. – М. : Медицина, 1991. – 256 с.
15. Стайер Л. Биохимия: в 3-х т. : Пер. с англ. – М. : Мир, 1985. – Т. 3. – 400 с.
16. Янковский Н.К., Боринская С.А. Человек и его гены : в начале нового тысячелетия // Биология в школе. – 2001. – № 4. – С. 5-11.
17. Baker M. Synthetic genomes: The next step for the synthetic genome // *Nature*. – 2011. – Vol. 473, № 7347. – P. 403-408.
18. Джордж Черч. Каждому по геному // В мире науки. – 2006. – № 4. – С. 30-39.
19. Научные разработки НИУ РАМН – практическому здравоохранению / Под ред. М.И. Давыдова. – М., 2004. – Вып. 4. – 224 с.
20. Deadly competition between sibling bacterial colonies / A. Be'er, H.P. Zhang, E.L. Florin [et al.] // *Proc. National Acad. Science*. – 2009. – Vol. 106, № 2. – P. 428-433.
21. Луис Вилляреал. Вирус : существо или вещество // В мире науки. – 2005. – № 3. – С. 61-65.
22. Букринская А.Г. Основы вирусологии. – М. : Медицина, 1986. – 336 с.
23. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М. : Медицина, 1996. – 240 с.

VECTOR TECHNOLOGIES AND BIOECOLOGICAL SAFETY

A.M. Bondarenko

SUMMARY. In the article the analysis of application of modern vector biotechnologies is made. The opportunities of an exchange by the genetic information between vectors and viruses are analysed. Possible consequences of interaction between vectors and viruses are given. Possible negative influence of application of vector technologies on ecosystems is shown. The opportunity of occurrence of a new type of infectious diseases – vector infections is proved. Necessity of creation of system of protection against vector technologies – ecobiosafety is shown.

Key words: vector technologies, ecobiosafety.

Отримано 1.08.2011 р.

© Гунько Б.А., Онищенко М.А., Матковський І.А., 2011
УДК 616.002.828

Б.А. Гунько, М.А. Онищенко, І.А. Матковський ІМУННІ ФЕНОМЕНИ І ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Описаний клінічний випадок ВІЛ-інфекції у дитини відображає один з імунних феноменів цієї хвороби. Якщо у дітей молодше 3 місяців на фоні антиретровірусної терапії вдалося пригнітити реплікацію вірусу, то, як наслідок, імунна відповідь на вірус ВІЛ-інфекції у них може не сформуватися.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, антиретровірусна терапія, імунний феномен, діагностика.

ВІЛ-інфекція є однією з найбільш серйозних проблем з тих, що постали перед людством у ХХ ст. За роки свого існування вона перетворилася із захворювання, яке вражає окремі контингенти населення, на повномасштабну епідемію, що охопила всі країни. За висновками міжнародних експертів з проведення «Комплексної зовнішньої оцінки національної відповіді на епідемію ВІЛ/СНІДу в Україні», епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні залишається найтяжчою у Східній та Західній Європі. Розміри епідемії ВІЛ постійно зростають [1].

Запровадження профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ допомогло зменшити кількість інфікованих від матерів дітей. У 2008 р. в Україні народилося від ВІЛ-інфікованих жінок 3 635 дітей (у 2007 р. – 3 430, у 2006 – 2 822 дитини). Таким чином, спостерігається стійка тенденція до збільшення кількості народжених дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в Україні, передача інфекції від матері до новонародженої дитини (вертикальна трансмісія) – один із домінуючих шляхів інфікування дітей молодшого віку. Як відомо, при цьому ВІЛ в організм дитини попадає: трансплацентарно, гематогенно, через навколоплідні води та амніотичні оболонки і при грудному вигодовуванні. Встановлено, що внутрішньоутробне інфікування може мати місце в будь-якому триместрі вагітності [2, 3].

Перед фахівцями, які спостерігають ВІЛ-інфікованих дітей, стоїть подвійна задача: розібратися, як вірус діє на імунітет дорослої людини, та пристосувати ці знання до дитини, чия імунна система навіть в нормі незріла і продовжує розвиватися. Якщо лікар володіє знаннями з фізіології імунної системи та її особливостями у дітей, якість наданої їм медичної допомоги буде значно краща. Ці знання дозволяють вірно тлумачити результати аналізів, виділяти групи ризику, правильно трактувати клінічну картину хвороби і робити прогноз [4].

Описуємо окремих клінічний випадок, який яскраво висвітлює особливості дитячої імунної системи та як вони можуть відобразитися на перебігу ВІЛ-інфекції.

Хвора К., віком 2 р. 2 міс., народилась 11.11.2008 р. від другої вагітності, пологи перші, маса тіла при народженні 3 250 г, довжина тіла 50 см. ВІЛ-статус матері та дитини був встановлений під час пологів швидким тестом, і дитині була призначена профілактика вертикальної трансмісії згідно клінічного протоколу з акушерської допомоги «Попередження передачі ВІЛ від матері до дитини» №716 від 14.11.07 (зидовудин 4 мг/кг + ламівудин 2 мг/кг протягом 4 тижнів + невірапін 2 мг/кг одноразово у перші 72 години життя), а також 14.11.08 з діагнозом: R-75 взята на облік в Центр СНІДу. Дані обстеження представлені на малюнку 1.

Обстеження при народженні: дослідження зі зразком сироватки крові дитини (пуговинна кров) методом ІФА (ВІЛ) – виявлено АТ до ВІЛ (щільність +3,7).

09.12.08 Провірусна ДНК ВІЛ – результат позитивний (лабораторія Українського Центру СНІДу).

12.01.09 (вік 3 місяці). Провірусна ДНК ВІЛ – результат позитивний (лабораторія Українського Центру СНІДу). 12.01.09. CD4+ 37.6%, 2528 кл./мкл. 22.01.09. Враховуючи дані анамнезу, клінічного огляду, а також результати аналізів дитині, було встановлено діагноз: Z-21.

З 10.03.09 по 28.03.09 пацієнтка перебувала на лікуванні в Центрі УДСЛ «Охматдит» з діагнозом: B23.1 ВІЛ-інфекція, імуносупресія легкого ступеня, генералізована лімфаденопатія, грудноперековий сколіоз.

12.03.09. CD4+ 28 %, 3405 кл./мкл.

Імуноферментні дослідження: Знайдено антитіла класу IgG до капсидного антигену EBV. IgG та IgM до токсоплазми, HSV 1/2 не знайдено.

Отримувала лікування: З 11.03.09 призначено антиретровірусну терапію за схемою – AZT/3ТС/NVP. карсил, сульперазон, кіндербіовіталь (дозування ліків проводилося відповідно до віку).

14.09.09 (вік 9 міс.). CD4+ 45.3 %, 4082 кл./мкл. Вірусне навантаження (РНК ВІЛ-1) – 88 РНК копій/мкл

10.12.09 (вік 1 рік). Вірусне навантаження (РНК ВІЛ-1) – 10⁷ РНК копій/мкл. 01.12.10 Дослідження зі зразком сироватки крові дитини методом ІФА (ВІЛ) – зразок крові затриманий для подальшого дослідження.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

11.03.10 (вік 1 рік 3 міс.). Вірусне навантаження (РНК ВІЛ-1) <40 РНК копій/мкл. 05.03.10. CD4+ 37.0 %, 2067 кл./мкл.

06.05.10 (вік 1 рік 6 міс.). CD4+ 49.7 %, 2044 кл./мкл.

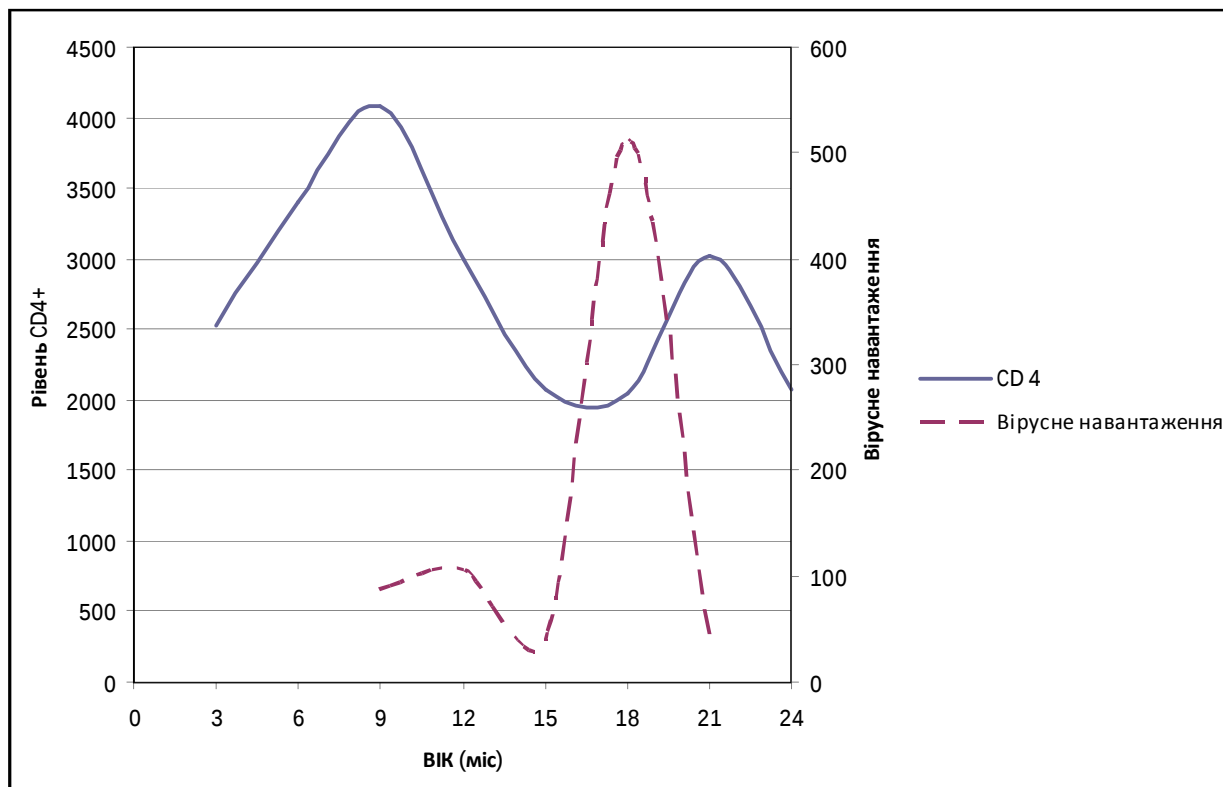
14.09.10 (вік 1 рік 9 міс.). CD4+ 48.8 %, 3023 кл./мкл.

22.09.10. Вірусне навантаження (РНК ВІЛ-1) – 513 РНК копій/мкл.

02.12.10 (вік 2 роки). CD4+ 42.4 %, 2075 кл./мкл.

21.12.10. Вірусне навантаження (РНК ВІЛ-1) – <40 РНК копій/мкл.

24.01.11. Дослідження зі зразком сироватки крові дитини методом ІФА (ВІЛ) – АТ до ВІЛ не виявлено.



Мал. 1. Динаміка показників вірусного навантаження та рівня CD4+ залежно від віку.

У зв'язку з негативним результатом ІФА на антитіла до ВІЛ були проведені дослідження гуморального імунітету з метою виключення можливого первинного імунodefіциту. 11.02.11. Дослідження зі зразком сироватки крові дитини методом ІФА:

загальний IgE – 7.73 МО/мл (норма 1-5 років до 60,0), сироватковий IgA – 0.29 г/л (норма 1-3 роки 0,20-1,00), сироватковий IgM – 0.9 г/л (норма 1-3 роки 0,19-1,46), сироватковий IgG – 5.49 г/л (норма 1-3 роки 4,53-9,16).

Таким чином очевидно, що первинного імунodefіциту в дитини не було.

Оцінюючи результати лабораторних досліджень, можна зробити висновок, що цей клінічний випадок описує один з багатьох імунних феноменів, що трапляються при ВІЛ-інфекції. За даними В.В. Покровського, типові імунні феномени, що виникають при ВІЛ-інфекції, були старанно описані вже при відкритті збудника. Зни-

жають відповіді на мітогени, проліферативна відповідь на розчинні антигени та алогенні лімфоцити, знижується продукція інтерлейкіну-2 та активність натуральних кілерів, продукція цитотоксичних лімфоцитів, здатність розпізнавати антигени та відповідати на них [5].

Наведений приклад, а саме зникнення у ВІЛ-інфікованої дитини антитіл до ВІЛ, більшість провідних вчених [1-6] пояснює наступним чином. Якщо у дітей молодше 3 місяців на фоні антиретровірусної терапії вдалося пригнітити реплікацію вірусу, то, як наслідок, у них не спостерігалась імунна відповідь на вірус ВІЛ-інфекції. При обстеженні таких дітей у віці 12-15 місяців у них не виявлено ні гуморального, ні клітинного імунітету до ВІЛ-інфекції, тоді як реакція на інші антигени була нормальна. Тим не менше, у таких дітей можлива імунна відповідь на ВІЛ-інфекцію – після відміни антиретровірусної терапії в них швидко з'являються специфічні до

ВІЛ антитіла. Також дані літератури свідчать, що у дітей, яким лікування було призначене у віці 3-6 місяців, виявляють більшу кількість специфічних цитотоксичних лімфоцитів CD8 і великий рівень антитіл до ВІЛ [6].

Цим описом хотілося б звернути увагу практичного лікаря до проблеми ВІЛ-інфекції в педіатрії. При проведенні планових обстежень ВІЛ-інфікованих дітей, у разі виявлення відсутності антитіл до ВІЛ у дітей з раніше діагностованою ВІЛ-інфекцією, а також дітей, які приймають антиретровірусну терапію, ні в якому разі не слід припиняти лікування, а провести додаткові обстеження (визначення вірусного навантаження та полімеразну ланцюгову реакцію) з метою виявлення провірусної РНК, а також виключити у дитини інші імунодефіцитні стани. Це дасть змогу вчасно розібратися з перебігом недуги, за необхідності призначити етіотропне лікування і тим самим зберегти якість життя пацієнта.

Література

1. ВІЧ-інфекція: клініка, діагностика і лікування / В.В. Покровский, Т.Н. Ермак, В.В. Беляева, О.Г. Юрин. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2003. – 522 с.
2. Всесвітня організація охорони здоров'я. Імунізація людей, що живуть з ВІЛ/СНІДом, та людей з високим ризиком ВІЛ-інфекції. – WHO Regional Office for Copenhagen, 2006.

3. Державний протокол «Попередження передачі ВІЛ від матері до дитини» № 716 від 14.11.07.р.

4. Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям / Под ред. С. Зайхнера и Дж. Рид. – М.: Мед, 2008. – 124 с.

5. Возможности клинико-лабораторной диагностики лимфаденопатической стадии инфекции вирусом иммунодефицита человека / Ирова Т.И., Резников Ю.П., Покровский В.В. и др. // Терапевт. архив. – 1988. – № 7. – С. 14-16.

6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астро Принт, 1999. – 340 с.

IMMUNE PHENOMENA AND HIV-INFECTION

B.A. Hunko, M.A. Onyshchenko, I.A. Matkovsky

SUMMARY. There is adduced clinical the case of HIV infection in the child that displays one of the immune phenomena of the disease. If the viral replication is suppressed against the background of antiretroviral therapy in children up to 3 months, then as a result, the immune response to the HIV virus infection can be absent.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, immune phenomenon, diagnostics.

Отримано 17.05.2011 р.

© Єлоєва З.В., 2011

УДК 616.36-002.1-002.6-053-07:616.36-008.8-036

З.В. Єлоєва

РОЛЬ ХОЛЕСТАЗУ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ ГЕПАТИТУ А У ДІТЕЙ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Проведене фізико-хімічне вивчення жовчі у дітей з циклічним і ациклічним варіантами гепатиту А з метою розробки діагностичних критеріїв біліарних порушень у вислідах захворювання. У 105 із 150 обстежених дітей гепатит А перебігав циклічно, а у 45 – ациклічно, з переважанням холестазу. Результати проведених досліджень свідчать про патогенетичну роль холестазу у формуванні холецистохолангітів і холелітазу у вислідах гепатиту А у дітей.

Виявлення в жовчі факторів холестазу, запалення та літогенезу є показанням для проведення антихолестатичної, протизапальної та літолітичної терапії.

Ключові слова: наслідки гепатиту А, холестаз, літогенез, біліарна патологія.

Гепатит А є частим інфекційним захворюванням дитячого віку і може бути причиною розвитку біліарних порушень у його наслідках [1-5].

У наш час захворювання біліарної зони у дітей становлять 10 % (А.М. Запруднов, 1991). Найбільш вірогідним способом виявлення групи ризику щодо розвитку постхолестатичних порушень біліарної системи серед хворих на гепатит А є аналіз перебігу захворювання:

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

при гострому циклічному перебігу спостерігається одужання без ускладнень, при затяжному ациклічному – розвиток або поглиблення біліарних порушень [6, 7].

Таким чином, питання профілактики та корекції біліарних порушень у вислідах гепатиту А майже не розроблені, що пов'язано з труднощами ранньої діагностики. Найбільш перспективним шляхом розвитку методів ранньої діагностики є фізико-хімічне дослідження жовчі [2-4].

Враховуючи теоретичні припущення, метою роботи була розробка діагностичних критеріїв запальних і літогенних порушень біліарної зони при гепатиті А у дітей.

Фізико-хімічне дослідження жовчі проводилось у 150 дітей 5-14 років з різними варіантами перебігу гепатиту А: 105 – з циклічним перебігом і 45 – з ациклічним. Контрольну групу склали 17 здорових дітей.

Для дослідження біофізичних властивостей жовчі використано мікроскопію в поляризованому світлі з метою визначення фазового складу жовчі та механізму кристалізації ліпідів за методом Кононенка-Запецького (1986) і коагуляційну пробу за методом Макі і Suzuki в модифікації Мансурової і Шоджонова (1990) як тест на літогенність. При біохімічному дослідженні жовчі визначались такі ком-

поненти: загальний холестерин (за Енгельгардтом-Смирновою), сумарні жовчні кислоти (за Рейнхольдом-Вільсоном), фосфоліпіди (за Фіске-Субароу).

Ураховуючи велику кількість показників міхурової порції жовчі, вважаємо доцільним ввести список скорочень: зХС – загальний холестерин; сЖК – сумарні жовчні кислоти; ФЛ – фосфоліпіди; ХХК – холатохолестериновий коефіцієнт; ІНХ – індекс насичення холестерином; МКЛ – механізм кристалізації ліпідів; РК – реакція коагуляції.

Кількісні показники жовчі наведені в таблиці 1, з якої видно, що зХС вірогідно вищий, ніж у контрольній групі, тільки при ациклічному перебігу гепатиту А; у дітей з циклічним перебігом – мають місце незначні відхилення від норми ($p > 0,05$). При ациклічному перебігу сЖК практично не відрізняються від норми. Рівень ФЛ при циклічному перебігу хвороби вищий від контрольних значень, при ациклічному перебігу ця тенденція зберігається, але абсолютні значення ФЛ ще вищі. Підвищення рівня зХС і ФЛ, а також незначні коливання сЖК мають місце за рахунок значного застою жовчі при вірусному гепатиті А, особливо при ациклічних варіантах його.

Таблиця 1

Кількісні показники жовчі у дітей з різними варіантами перебігу гепатиту А

Група	Контроль (n=17)	Перебіг ВГ		p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
		ациклічний (n=45)	циклічний (n=105)			
зХС, мМ/л	1,59±0,09	5,26±0,39	2,32±0,19	<0,001	>0,05	<0,01
сЖК, мМ/л	21,10±1,60	22,48±2,73	21,58±1,06	>0,05	>0,05	>0,05
ФЛ, мМ/л	5,70±0,30	13,32±1,15	10,15±0,60	<0,001	<0,01	<0,05

Обчислені літогенні індекси та якісні показники жовчі наведені в таблиці 2, з якої видно, що при ациклічному перебігу захворювання ХХК знижений, а ІНХ, МКЛ і РК – підвищені, що свідчить про відсутність колоїдної стабільності та значне підвищення літогенних властивостей жовчі. Відсутність міцелярної стабільності у свою чергу призводить до випадання нерозчинного у воді холестерину і його кристалізації з наступним літогенезом у жовчному міхурі та жовчних протоках. При затяжному перебігу гепатиту А МКЛ – аномальний дисклінаційний, з фібрилярними кристалами ефірів холе-

стерину (показник запального процесу) та твердими кристалами моногідрату холестерину. Що стосується коагуляційної реакції, то при ациклічному перебігу гепатиту А відзначалась позитивна проба; яскравий стійкий опад жовто-зеленого кольору. При циклічному перебігу хвороби МКЛ переважно дендритний, близький до нормального, з рідкими кристалами у всіх полях зору з одиничними на препарат ромбоподібними кристалами моногідрату холестерину; реакція коагуляції мала сумнівні результати: при струшуванні жовч лише втрачала прозорість.

Таблиця 2

Літогенні індекси й якісні показники жовчі у дітей з різними варіантами перебігу гепатиту А

Група	Контроль (n=17)	Перебіг ГА		p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
		ациклічний (n=45)	циклічний (n=105)			
ХХК	13,99±0,93	4,62±0,45	10,50±0,40	<0,001	<0,01	<0,001
ІНХ	2,35±0,15	3,61±0,17	2,47±0,07	<0,05	>0,05	<0,05
МКЛ (ум.од.)	0,59±0,12	3,77±0,22	0,45±0,08	<0,001	>0,05	<0,001
РК (ум.од.)	0,0	2,66±0,10	0,56±0,08	<0,001	>0,05	<0,001

Висновки

1. Фізико-хімічне дослідження жовчі дозволяє діагностувати запальні та літогенні порушення при гепатиті А у дітей залежно від перебігу захворювання.
2. Холестаз може бути тригерним агентом літогенезу, а також ініціатором запальних процесів у жовчних шляхах, тобто холелітазу та холецистохолангіту.
3. Ациклічні (затяжні) варіанти перебігу гепатиту А у дітей прогностично небезпечні для розвитку в їх віддалених наслідках біліарної патології.
4. Виявлення в жовчі факторів холестази, запалення та літогенезу є показанням для проведення антихолестатичної, протизапальної та літолітичної терапії.

Література

1. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТTV у детей. – М.: Новая Волна, 2003. – 432 с.
2. Гунякова В.К. Вирусный гепатит у детей: клинико-эпидемиологические и социальные аспекты // Росс. педиатр. журн. – 2005. – №3. – С. 21-25.
3. Сучасний стан проблеми вірусних гепатитів в Україні / Гураль А.Л., Шагінян В.Р., Сергеева Т.А. та ін. // Сімейна медицина. – 2006. – №1. – С. 14-16.
4. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. – М: Мир, 2000. – 469 с.
5. Крамарев С.А. Вирусные гепатиты у детей // Клініч. імунол., алергол., інфектол. – 2005. -- №1. – С. 17-20.
6. Майер К.Л. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар-Медицина, 2004. – 720 с.
7. Мансурова Ф.Х., Олимова С.О., Тухтаева Н.С. Опыт дифференцированной диагностики холестатических поражений печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 10, № 5. – С. 83.

THE OUTCOMES OF CHOLESTATIC VARIANTS OF HEPATITE A IN CHILDREN

Z.V. Yeloyeva

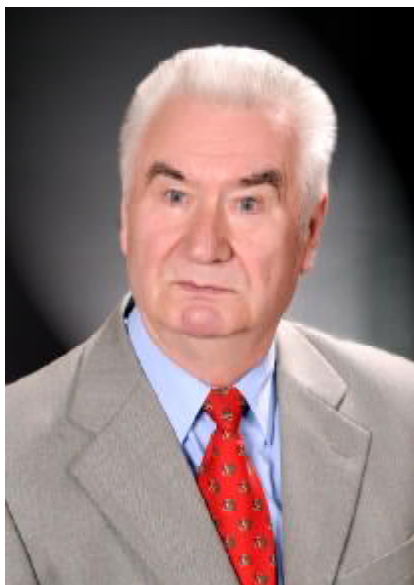
SUMMARY. Phisico-chemical bile study of children who suffer from viral hepatitis A with cyclic and acyclic course have been carried out as well as the diagnostic criteria of biliary disorders in the termination of disease has been worked out.

The results of investigation carried out the pathogenetic role of cholestasis in the formation of cholecystocholangitis and cholelithiasis in the termination of viral hepatitis A in children. The cholestasis, lithogenesis and inflammation factors, revealed in bile, based the necessity of prescription of anticholestatic, contrinflammatory and litholytic therapy.

Key words: hepatitis A outcomes, cholestasis, lithogenesis.

Отримано 17.05.2011 р.

ДО 75-РІЧЧЯ ПРОФЕСОРА ГОРДІЯ КІНДРАТОВИЧА ПАЛІЯ



Академік Академії наук вищої школи України, Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Гордій Кіндратович Палій – один з видатних вчених України, який здобув визнання в країні та за її межами. Він – талановитий керівник, організатор вищої медичної освіти та науки в Україні, багатогранна особистість. Його поважають за чуйне ставлення до людини, високу педагогічну та наукову кваліфікацію.

Гордій Кіндратович народився 9 серпня 1936 р. в селі Лотівка Шепетівського району Хмельницької області. Закінчив Рівненське медичне училище в 1955 р. і за державним направленням завідував фельдшерсько-акушерським пунктом в Рівненській області. В 1955-1958 рр. служив у лавах Радянської Армії. В 1958-1964 рр. – студент Чернівецького державного медичного інституту, який закінчив з відзнакою і направлений на наукову роботу на кафедру мікробіології.

В 1964-76 рр. займав посади старшого лаборанта, асистента, доцента, завідувача кафедри мікробіології. З 1976 р. Гордій Кіндратович – завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького державного медичного університету ім. М.І. Пирогова. З 1980 р. по теперішній час працює проректором з науково-педагогічної (міжнародні зв'язки) роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Г.К. Палій має значні наукові здобутки. Він є автором 323 наукових праць, трьох галузевих нововведень, 62 авторських свідоцтв і патентів, 6 монографій, співавтор підручника «Мікробіологія, вірусологія, імунологія» (Вінниця, 2011); редактор розділу «Бактеріологія» БМЭ (Москва), посібників «Мікробіологія, вірусологія, імунологія, інфекційні хвороби» (К.: Здоров'я, 2004), «Мікробіологія (практикум)» (Вінниця, 2009). Наукові роботи присвячені дослідженню нових антисептиків, які успішно розробляють його учні. Редактор монографії «Антисептики у профілактиці й лікуванні інфекцій» (К.: Здоров'я, 2004).

Дослідження антисептиків увінчалися цікавими теоретичними узагальненнями з антисептикопрофілактики та антисептикотерапії інфекційних захворювань, механізмів дії антисептиків, антимікробних препаратів на мікробну клітину, формування резистентних до антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів варіантів мікроорганізмів.

У незалежній Україні створено вітчизняну індустрію медичної промисловості. Від початку діяльності Фармакологічного комітету МОЗ України з 1992 р. до 1996 р. Г.К. Палій очолював експертну комісію з протимікробних, противірусних та фунгістатичних засобів. Під керівництвом Г.К. Палія розроблено і затверджено АНД на лікарські антимікробні препарати амосепт, антифунгін, аурісан, горостен, декасан, отоцид, палісан, палісепт, риносепт, септефрил, противірусний рекомбінантний α_2 -інтерферон з комерційною назвою віаферон для ін'єкцій, один сорбент, один промисловий штам пропіонової палички Шермана та антимікробні матеріали.

У співавторстві з вченими Чернівецького національного університету ім. Юрія Федьковича Г.К. Палій вперше провів дослідження антисептичних властивостей препаратів різних хімічних груп. У співдружності з академіком НАН України В.В. Скопенком вперше описав антимікробні препарати серед оригінальних органічних сполук, що містять метали.

Багаторічні дослідження Г.К. Палія і його учнів завершилися розробкою і впровадженням в медичну практику вітчизняного оригінального лікарського антисептичного препарату декаметоксину, який не має аналогів. Важливе значення мають дослідження наукової школи мікробіологів Г.К. Палія властивостей протимікробних матеріалів. Перспективним науковим напрямом

вченого стало визначення впливу антисептиків на мікроорганізми, макроорганізм.

Багато уваги Г.К. Палій приділяє розробці, вдосконаленню методів мікробіологічного дослідження мікроорганізмів. Так, створено поживні середовища для виділення мікроорганізмів, пристрої для визначення чутливості бактерій до лікарських засобів, апарат для виготовлення антимікробних шовних ниток та матеріалів.

Багатопланове різнобічне вивчення антибіотиків, нових антисептиків, які віднесено до багатьох нових хімічних груп, дозволило довести, що антисептик декаметоксин підвищує чутливість мікроорганізмів до антибіотиків і покращує ефективність цих ліків.

Під керівництвом Г.К. Палія пройшли підготовку по мікробіології тисячі лікарів. Г.К. Палій підготував 9 докторів і 42 кандидатів наук.

Плідну педагогічну діяльність Г.К. Палій постійно поєднує з науковою і громадською роботою. Протягом тривалого часу був членом Експертної ради ВАК України, працював членом спеціалізованих рад із захисту докторських дисертацій при Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України, Інституті мікробіології та імунології ім. Мечникова НАМН України. Г.К. Палій є членом редакційних рад Державної Фармакопеї України, Мікробіологічного журналу НАН України, Вісника Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, журналу «Ан-

тибіотики и химиотерапия» (Москва), всеукраїнського науково-практичного журналу «Інфекційні хвороби», науково-теоретичного журналу «Загальна патологія та патологічна фізіологія», членом президій Українського наукового товариства мікробіологів, епідеміологів, паразитологів ім. Д.К. Заболотного, Українського мікробіологічного товариства ім. В.І. Вернадського НАН України, головою Вінницької обласної філії наукового товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів.

Г.К. Палій нагороджений ювілейними медалями Д.К. Заболотного, Л.В. Громашевського, Луї Пастера, преміями М.І. Пирогова, фонду «Професіонал», знаками «Відмінник охорони здоров'я», «Винахідник СРСР», бронзовою медаллю ВДНГ СРСР та ін.

Гордій Кіндратович є гарним сім'янином, батьком і дідушем. Донька Ірина і син Віктор продовжили лікарську і наукову династію.

Численні учні, вчителем яких є Гордій Кіндратович, щиро зичать ювіляру міцного здоров'я, довгих років життя, творчої наснаги і подальших успіхів у почесній праці науковця, педагога і лікаря.

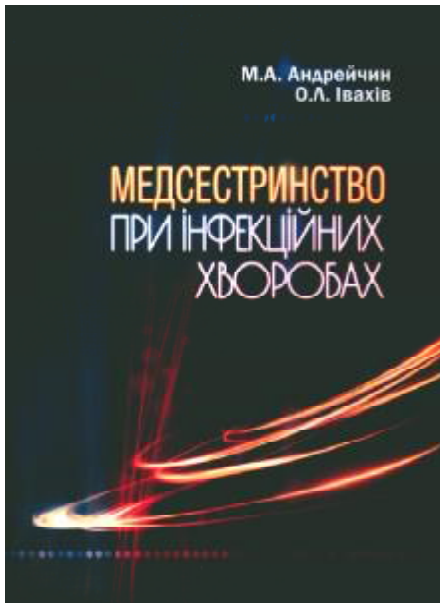
*Колектив Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова,
редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
друзі, колеги.*

Отримано 22.06.2011 р.

РЕЦЕНЗІЇ

© Денисевич М.М., Харитонюк Р.О., 2011
УДК 616.9-083(075.3)

Андрейчин М.А. Медсестринство при інфекційних хворобах : підручник / М.А. Андрейчин, О.Л. Івахів. — 2-ге вид., переробл. і доповн. — Тернопіль : ТДМУ, 2011. — 472 с.



Підручник розрахований, у першу чергу, на студентів вищих медичних навчальних закладів I-II рівнів акредитації. Він може бути також корисним для медсестер-бакалаврів, медсестер-магістрів, післядипломної освіти медичних працівників. Це друге, доповнене і виправлене видання підручника. Перше видання було рекомендоване Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України як навчальний підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів I і II рівнів акредитації і вийшло у 2002 році. Воно отримало високу оцінку серед фахівців, схвальні відгуки студентів.

Підручник складається з двох частин: загальної та спеціальної. У загальній частині викладено основні поняття про інфекційні хвороби, їх особливості, класифікацію, принципи діагностики, лікування хворих. Автори детально висвітлили порядок прийому інфекційних хворих у стаціонар, режим роботи інфекційного відділення, основи догляду за інфекційними хворими, протиепідемічні та профілактичні заходи.

У спеціальній частині наведено основні нозологічні форми інфекційних хвороб. Кожну інфекційну хворобу описано за єдиним планом: визначення, етіологія, епідеміологія, патогенез, клінічні прояви, лабораторна діаг-

ностика, лікування та догляд хворих, профілактичні заходи. Особливу увагу приділено догляду за інфекційними хворими, ролі медсестри в організації і проведенні забору матеріалу від хворих для дослідження, функцій її при виконанні діагностичних і лікувальних маніпуляцій.

Незаперечним достоїнством підручника є те, що у кожному розділі виділено алгоритми надання невідкладної медичної допомоги інфекційним хворим, порядок забору матеріалу на дослідження, виконання різних медсестринських маніпуляцій. Позитивним є й наголошення на можливості виникнення у хворого різних симптомів, що свідчать про розвиток критичних станів, які потребують від медсестри проведення невідкладних заходів.

Підручник відповідає програмі, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України, й адресується студентам медичних навчальних закладів I і II рівнів акредитації за спеціальністю «Медсестринство при інфекційних хворобах».

Друге видання доповнене значною кількістю ілюстрацій, що сприятиме кращому засвоєнню матеріалу. У спеціальну частину підручника включено нову, актуальну сьогодні тему «Вірусні діареї», новий розділ «Робота медичної сестри з хворими на гельмінтози», захворюваність на які зростає. У цьому виданні також наведено нові дані щодо деяких інфекційних хвороб, які суттєво змінились протягом останніх років, зокрема про вірусні гепатити, ВІЛ-інфекцію/СНІД та ін., замінено низку медикаментів, які зараз не використовуються, на нові, подано сучасні методи діагностики.

У цілому підручник справляє гарне враження, написаний сучасною літературною українською мовою, доступно, багато ілюстрований рисунками, схемами, таблицями.

Підручник може бути рекомендований до друку для студентів медсестринських факультетів I-II рівнів акредитації вищих медичних навчальних закладів. Видання підручника сприятиме підвищенню якості викладання інфекційних хвороб, засвоєнню матеріалу студентами, підготовці висококваліфікованих медичних кадрів.

*Викладачі інфекційних хвороб
Рівненського базового медичного коледжу
М.М. Денисевич
Р.О. Харитонюк*

Отримано 12.09.2011 р.