

2(64)'2011

- Протиправцевий
імуноглобулін
- Кашлюк
- ВІЛ-інфекція
- Вірусні гепатити
- Лептоспіроз
- Туляремія
- Вакцинація

2(64)'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. Широбоков (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 № 12 від 26.04.2011 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 31.05.2011 р.

Видавець і виготівник:
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»
посилання на журнал обов'язкове.

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- Перехрестенко П.М., Назарчук Л.В. (Київ)
Протиправцевий імуноглобулін: виробництво та забезпечення населення України

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Усачова О.В., Андрейчин М.А. (Запоріжжя, Тернопіль)
Динаміка клініко-гормональних показників вагітних з активними формами герпесвірусних інфекцій на тлі терапії специфічними імуноглобулінами та хофітолом
- Подаленко А.П., Козлова С.С., Рижкова Н.В., Сербіненко Т.М., Москаленко Т.П. (Харків)
Вивчення протикашлюкового гуморального імунітету у вагітних та їхніх новонароджених
- Живиця Д.Г. (Запоріжжя)
Вміст сироваткового ІЛ-17 у хворих на ВІЛ-інфекцію
- Рябокоть Ю.Ю., Туманський В.О., Светличенко Т.Г. (Запоріжжя)
Особливості ураження нирок у хворих на хронічний гепатит С (сучасні уявлення про механізми розвитку, клінічні спостереження)
- Суремченко М.С., Шевченко О.П. (Дніпропетровськ)
Клініко-діагностичне значення активності протеолітичних процесів при гострих і хронічних вірусних гепатитах і цирозах печінки
- Когутич А.І. (Ужгород)
Вплив аміксину і галоаерозольтерапії на стан імунної системи хворих на хронічний гепатит С і хронічне обструктивне захворювання легень
- Лось-Яценко Н.Г., Карімов І.З., Козловський О.А. (Сімферополь)
Труднощі і помилки в діагностиці лептоспірозу
- Герасименко Т.В., Могілевський Л.Я., Хабло З.А. (Одеса)
Районування території України за ступенем епідеміологічного ризику зараження на туляремію
- Іваськів О.С., Коломійець М.П. (Хмельницьк)
Інфікованість учнів шкіл-інтернатів Хмельницької області вірусом гепатиту С
- Васильєва Н.А., Івахів О.Л., Качор В.О., Авсюкевич О.Є., Волошин С.Б., Продан А.М., Герасименко О.А., Величко С.В., Білецька Г.В., Семенишин О.Б. (Тернопіль, Львів)
Хвороба Лайма на Тернопільщині
- Андрейчин Ю.М. (Тернопіль)
Клінічна оцінка гіперекспресії фактора Віллебранда при верхньощелепному синуситі

CONTENTS

EDITORIAL

- Perekhrestenko P.M., Nazarchuk L.V. (Kyiv)
Antitetanitic Immunoglobulin: Production and Providing of Ukrainian Population

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Usachova O.V., Andreychyn M.A. (Zaporizhzhya, Ternopil)
Dynamics of Clinical and Hormonal Characteristics in Pregnant with Active Forms of Herpes Infectious on the Background of Therapy by Specific Immunoglobulin and Hofitol
- Podavalenko A.P., Kozlova S.S., Ryzhkova N.V., Serbinenko T.M., Moskalenko T.P. (Kharkiv)
Studying of Antipertussis Humoral Immunity in Pregnant and Their Newborns
- Zhyvytsia D.H. (Zaporizhzhya)
IL-17 Serum Levels in HIV-Infected Patients
- Ryabokon Yu.Yu., Tumansky V.O., Svetlychenko T.H. (Zaporizhzhya)
Peculiarities of the Lesion of Kidneys in Patients with Chronic Hepatitis C (Modern Considerations about Mechanisms Development, Clinical Observations)
- Suremenko M.S., Shevchenko O.P. (Dnipropetrovsk)
Clinico-Diagnostic Value of Activity of Proteolysis Processes at Acute and Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis
- Kohutych A.I. (Uzhgorod)
Effect of Amixin and the Rock Salt Microclimatotherapy on the Immune System of Patients with Chronic Hepatitis C and Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- Los-Yatsenko N.H., Karimov I.Z., Kozlovsky O.A. (Simferopol)
Difficulties and Errors in Diagnostics of Leptospirosis
- Herasymenko T.V., Mohilevsky L.Ya., Khablo Z.A. (Odesa)
Districting of Ukrainian Territory According to the Epidemiology Degree of Rabbit-Fever Infection Risk
- Ivaskiv O.S., Kolomiyets M.P. (Khmelnysk)
Infection of Boarding-Schools Students in Khmelnytsk Region by Hepatitis C Virus
- Vasylieva N.A., Ivakhiv O.L., Kachor V.O., Avsiukevych O.Ye., Voloshyn S.B., Prodan A.M., Herasymenko O.A., Velychko S.V., Biletska H.V., Semenyshyn O.B. (Ternopil, Lviv)
Lime-Disease in Ternopil Region
- Andreychyn Yu.M. (Ternopil)
Clinical Evaluation of von Willebrand Factor at Maxillary Sinusitis

ЗМІСТ

Малиш Н.Г., Чемич М.Д., Авдеєва Л.В. (Суми, Київ)
Захворюваність та етіологічна структура локальних форм гнійно-запальних уражень у новонароджених недоношених дітей

Мальцева Л.А., Бобровицька А.І., Яценко І.В., Заяць С.П., Заяць В.Ю. (Донецьк, Макіївка)
Оптимізація профілактики ГРВІ у дітей на етапі загрози підвищення захворюваності

Ковальчук М.Т., Шкільна М.І. (Тернопіль)
Оцінка протипаразитарної активності орнідазолу

Горбич Ю.Л. (Мінськ, Білорусь)
Фактори ризику карбапенем-резистентності нозокоміальних штамів *A. baumannii* у Республіці Білорусь

Голяр О.І. (Чернівці)
Експериментальне вивчення самовідновлення мікрофлори товстої кишки після перорального використання тетрацикліну гідрохлориду

Криворученко Ю.Л., Постнікова О.М. (Сімферополь)
Визначення чутливості мікроорганізмів до мірамістину сьогодні

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Бобровицька А.І., Біломеря Т.А. (Донецьк)
Вакцинація – реакції та ускладнення

Самарін Д.В. (Київ)
Сучасні перспективи лікування хворих на хронічний гепатит С

Волосовець Т.М. (Київ)
Роль асоціацій вірусно-бактерійних мікроорганізмів у виникненні та розвитку запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонту, асоційованих з персистентною вірусною інфекцією

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Ходан В.В., Литвинець Л.Я., Пастух О.В., Лупуляк Л.В. (Івано-Франківськ)
Педикульоз у педіатрії: реалії сьогодення

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

До 75-річчя професора, заслуженого діяча науки і техніки України Миколи Івановича Хижняка

CONTENTS

Malysh N.H., Chemych M.D., Avdeyeva L.V. (Sumy, Kyiv)
Morbidity and Etiological Structure of Local Forms of Pyo-Inflammatory Diseases in Premature Newborns

Maltseva L.A., Bobrovytska A.I., Yatsenko I.V., Zayats S.P., Zayats V.Yu. (Donetsk, Makiyivka Donetsk region)
Optimization of Prophylaxis ARVI in Children on the Stage of Morbidity Increase Threat

Kovalchuk M.T., Shkilna M.I. (Ternopil)
Evaluation of the Ornidazole Antiparasitogenic Activity

Horbych Yu.L. (Minsk, Belarus)
Risk Factors of the Carbapenem-Resistance in Nosocomial Isolates of *A. Baumannii* in the Republic of Belarus

Holyar O.I. (Chernivtsi)
Experimental Study of Microflora of Intestine after Peroral Use of Hydrochloride Tetracycline

Kryvorutchenko Yu.L., Postnikova O.M. (Simferopol)
Nowadays Evaluation of the Susceptibility of Microorganisms to Myramistin

REVIEWS AND LECTURES

Bobrovytska A.I., Bilomerya T.A. (Donetsk)
Vaccination – Reactions and Complications

Samarin D.V. (Kyiv)
Modern Approaches for Treatment of Patients with Chronic Hepatitis C

Volosovets T.M. (Kyiv)
A Role of Viral-Bacterial Microorganisms Associations in Origin and Development of Inflammatory and Dystrophic-Inflammatory Diseases of Paradontium Fabrics, which Associated with Persistent Viral Infection

BRIEF REPORTS

Khodan V.V., Lytvynets L.Ya., Pastukh O.V., Lupulyak L.V. (Ivano-Frankivsk)
Children's Pediculosis: Problem of the Present

JUBILEES AND EVENTS

To 75th Anniversary of Professor, Honoured Worker of Scitech of Ukraine Mykola Ivanovych Khyzhnyak

© Перехрестенко П.М., Назарчук Л.В., 2011
УДК 615.38

П.М. Перехрестенко, Л.В. Назарчук

ПРОТИПРАВЦЕВИЙ ІМУНОГЛОБУЛІН: ВИРОБНИЦТВО ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології НАМНУ», м. Київ



П.М. Перехрестенко



Л.В. Назарчук

На основі аналізу показників діяльності закладів служби крові України за 1990-2007 рр. визначені причини спаду виробництва протиправцевого імуноглобуліну та забезпечення ним населення України.

Ключові слова: донори, плазма крові, протиправцевий імуноглобулін, виробництво, забезпеченість.

Правець – одне з найтяжчих інфекційно-токсичних захворювань, описане ще Гіппократом. Характерною особливістю правця є зональність захворювання, що залежить від географічних, кліматичних, ґрунтових, історичних і соціально-економічних факторів. Широке розповсюдження збудника правця у довкіллі зумовлює високу ймовірність зараження при будь-якому, навіть незначному, травматичному пошкодженні. Дані літератури свідчать, що при порівняно невисокій захворюваності на правець летальність становить 50-80 %. Щорічно від нього у світі вмирає близько 160 000 людей, що перевищує кількість померлих від холери, чуми, сказу та інших розповсюджених інфекційних захворювань [1].

Аналіз 40 випадків захворювань на правець у Донецькому регіоні показав, що летальність від правця складала 57,2 %. Виявлена невідпо-

відність даних про щеплення та фактичних рівнів специфічного антиправцевого імунітету у хворих: 65 % хворих мали відомості про щеплення, в той же час 76,4 % осіб не мали захисних рівнів анти-токсичних антитіл. Тільки 35,0 % хворих одержали активно-пасивну профілактику після травми за допомогою ксеногенної сироватки [2].

Відсутність природного імунітету до правця, тяжкість захворювання та висока летальність свідчать про актуальність заходів, спрямованих на зниження рівня заборгованості та запобігання цього тяжкого захворювання.

Для боротьби із захворюваністю на правець в Україні санітарно-епідеміологічною службою проводиться профілактика: активна – із застосуванням правцевого анатоксину; пасивна – із застосуванням протиправцевого людського імуноглобуліну (або ксеногенної протиправцевої сироватки); активно-пасивна – із застосуванням правцевого анатоксину і протиправцевого людського імуноглобуліну (або протиправцевої ксеногенної сироватки).

Найбільш ефективним методом профілактики правця є імунізація населення правцевим анатоксином, що може зменшити захворюваність до одиничних випадків. Між тим, проводити активну імунізацію всього населення практично неможливо. Тому особливо важливе значення має індивідуальна профілактика правця в травмованих осіб, особливо не щеплених або сенсibilізованих. Для цього використовують антитоксичну протиправцеву сироватку. Ще в 1890 р. E. Bering, S. Kitasato започаткували профілактику правця ксеногенною протиправцевою сироваткою, яка застосовується і сьогодні. Хоч ефективність сироватки не підлягає сумніву, але застосування її з метою профілактики не завжди запобігає захворюванню на правець, тому що антитоксин циркулює в організмі тільки 7-17 діб, а при повторних введеннях сироватки цей термін скорочується до 3-5 діб, що у більшості випадків менше за інкубаційний період правця. Крім того,

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ксеногенна кінська сироватка сенсibiliзує організм людини [2, 3].

Більш перспективний метод профілактики правця – активно-пасивна імунізація, тобто одночасне введення анатоксину і антитоксичної сироватки. Проте цей метод складний, недостатньо ефективний, сприяє алергізації населення до чужорідних білків і гальмує продукцію специфічних антитіл [2, 3]. Висока сенсibiliзація населення до ксеногенної сироватки та недостатня її ефективність зумовили необхідність замінити її алогенним протиправцевим імуноглобуліном.

Донорська кров – єдине джерело одержання алогенних компонентів і препаратів. Незважаючи на те, що донорство в Україні регламентоване чинними нормативними актами, воно переживає спад, пов'язаний зі складним соціально-економічним станом, погіршенням демографічних показників, значним зменшенням пропаганди донорства в засобах масової інформації, вкрай незадовільним фінансуванням закладів та установ служби крові [4-7].

Відповідно до рекомендацій Європейського Парламенту та Ради Європейського Союзу, для забезпечення держави кров'ю та її компонентами має бути 4,0-6,0 % донорів від загальної кількості населення країни. У нашій країні відсоток донорів в 1991 р. складав 2,83 % осіб, а у 2007 р. – 1,39 %. Тобто за 17 років цей показник зменшився вдвічі [6-9].

Відповідно до Закону України «Про донорство крові та її компонентів», донором може бути здорова людина віком від 18 років. Основною і найбільш повноцінною групою донорів є особи вікової категорії від 20 до 40 років, кровотворна система яких здатна швидко поновлювати кровотрату, а серцево-судинна, нервова, гормональна системи сформовані і стабільні. Донорами цієї вікової групи комплектуються основні категорії кадрових донорів: донорів плазми, в тому числі імунної, клітин крові, кісткового мозку та інші [7-9].

Імунні донори, як правило, активні донори віком 18-40 років, у сироватці крові яких визначаються специфічні антитіла відповідної активності. Це досягається імунізацією здорових людей антигенними препаратами: анатоксинами чи вакцинами відповідно до діючих нормативних документів. Імунним донором також може бути практично здорова особа, яка має в сироватці крові природні антитіла відповідної специфічності, активності, і деякі реконвалесценти інфекційних хвороб [7]. Слід наголосити, що у сироватці крові

практично здорових не імунізованих людей відсутні протиправцеві антитіла, а у перехворілих на правець осіб не створюється стійкий протиправцевий імунітет [1-3]. Проблема одержання високоактивного алогенного протиправцевого імуноглобуліну має важливе практичне значення.

На основі аналізу показників діяльності закладів служби крові України за 1990-2007 рр. з'ясовано стан виробництва протиправцевого імуноглобуліну та забезпечення ним населення.

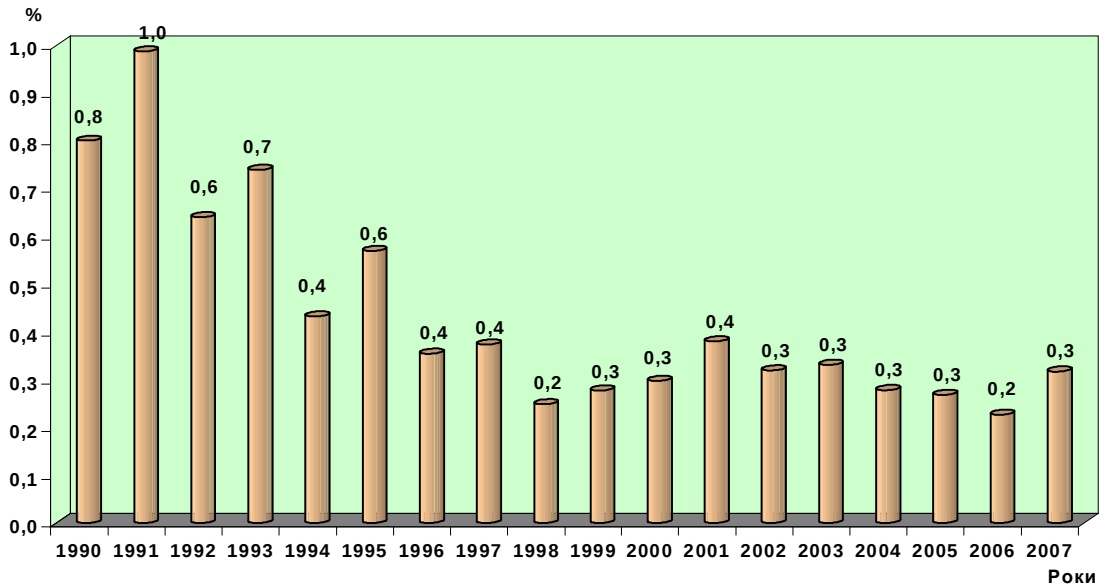
Були вивчені та проаналізовані дані офіційної статистики МОЗ України «Галузева статистична звітність – форма № 39-здоров», «Звіт центру крові (станції переливання крові), відділення трансфузіології лікувального закладу, установи, лікарні, яка проводить заготівлю крові» і показники діяльності закладів служби крові України за 1990-2007 рр. [6, 10].

Заклади служби крові України за 1990-2007 рр. для одержання алогенних білкових препаратів використовували від 38,4 до 62,2 % плазми від всієї заготовленої. За останні 10 років обсяги плазми для виробництва препаратів зменшилися більше ніж на 50 % [4-8].

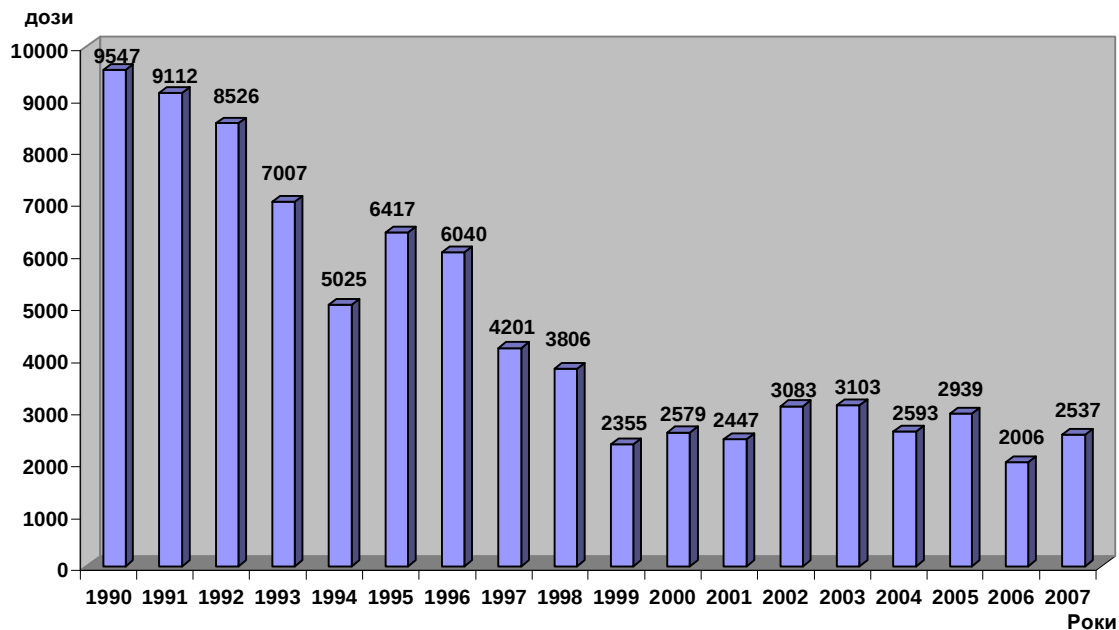
Аналіз стану одержання протиправцевої плазми до всієї заготовленої в Україні наведений на мал. 1. Дані свідчать, що найбільший відсоток (1,0) заготовленої імунної плазми був у 1991 р., найменший (0,2) – в 1998, 2006 рр. З 1996 до 2007 рр. цей показник перебував у межах 0,4-0,3. Тобто, виробництво протиправцевої плазми закладами служби крові України у 2007 р. порівняно з 1991 р. зменшилось у 3,3 рази.

Обсяги заготовленої протиправцевої плазми використовувались лише для виготовлення специфічного імуноглобуліну (мал. 2). «Імуноглобулін протиправцевий людини» належить до засобів екстреної профілактики правця, який значно зменшує ризик виникнення захворювання і застосовується замість ксеногенної (кінської) протиправцевої сироватки. За останні десятиріччя увага до правцевої інфекції загострилась, що зумовлено значним травматизмом у сільському господарстві, промисловості, побуті та ін.

Відомо, що у сироватці крові не щеплених людей та перехворілих на правець протиправцевого анатоксину немає. Отримати протиправцевий імуноглобулін можливо тільки з плазми крові донорів, імунізованих правцевим анатоксином. Для виготовлення протиправцевого імуноглобуліну потрібно відбирати імунних донорів, у сироватці крові яких є високий вміст анатоксину –



Мал. 1. Протиправцева плазма, відсоток від всієї заготовленої, 1990-2007 рр.



Мал. 2. Протиправцевий імуноглобулін, одержані дози, 1990-2007 рр.

вище 5-10 МО/мл. Виробництво його на сьогодні недостатнє. Так, якщо в 1990 р. препарат виготовляли 20 станцій переливання крові (СПК), які випускали 9 547 доз, то у наступні роки кількість доз зменшувалась від 9 112 в 1991 р. (18 СПК) до 5 025 доз у 1994 р. (11 СПК). В 1995 р. було виготовлено 6 417 доз з поступовим зменшенням виготовлення до 2 006 доз у 2006 р. (4 СПК).

Причинами спаду виробництва специфічного імуноглобуліну є відсутність належного фінансування закладів служби крові для закупівлі антигенного препарату (правцевого анатоксину), оплати донорів за проведення імунізації, компенсації за плазмоздачі тощо.

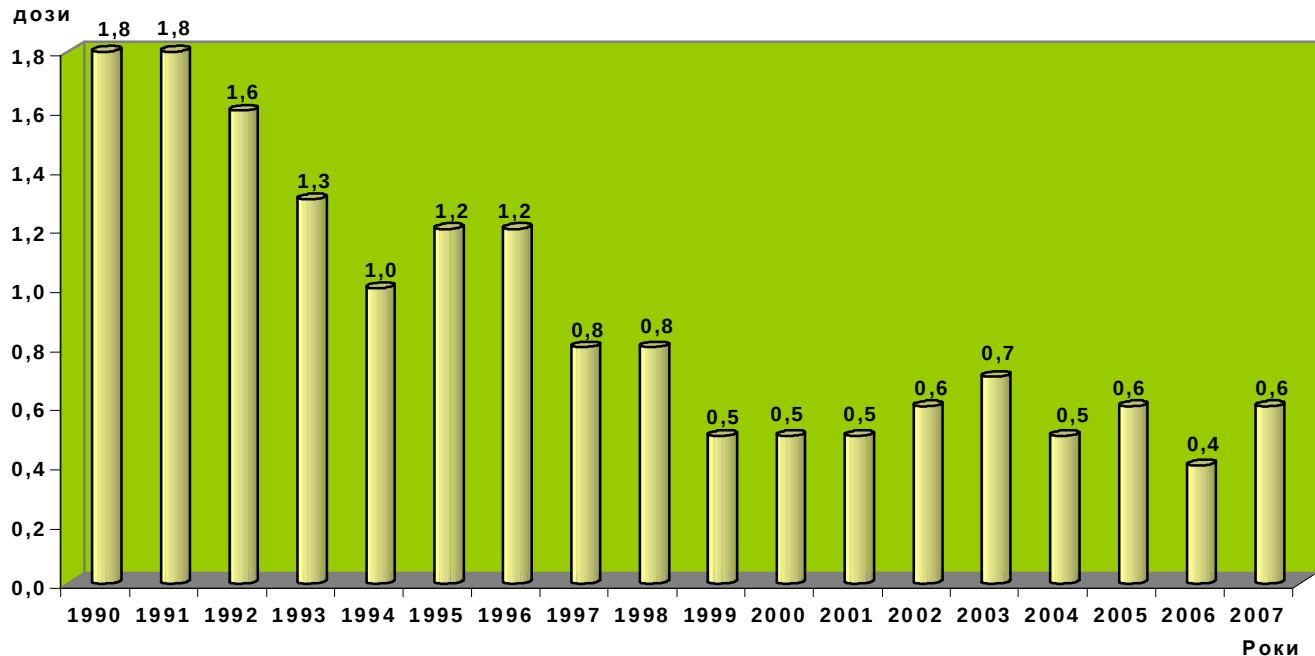
Як видно з даних, наведених на мал. 3, забезпеченість імуноглобуліном на 10 тисяч насе-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

лення України складала від 1,8 дози в 1990-1991 рр. з поступовим зменшенням забезпеченості до 0,4 дози в 2006 р.

Проблема одержання протиправцевого імуноглобуліну залежить від вирішення ряду організаційних проблем, найбільш важливі з

яких: комплектація донорських кадрів для імунізації, клінічне і лабораторне обстеження донорів до імунізації, проведення імунізації, комплектація групи імунних донорів плазми для проведення плазмаферезу; якість, стандартизація та безпека.



Мал. 3. Забезпеченість протиправцевим імуноглобуліном на 10 тис. населення, 1990-2007 рр.

На сьогодні необхідно відновити практику одержання протиправцевого імуноглобуліну, яка проводилась відповідно до Наказу МОЗ СРСР від 10 червня 1981 р. № 600 «О мерах по дальнейшему увеличению выпуска станциями переливания крови иммунных препаратов из плазмы донорской крови». Цим наказом санітарно-епідеміологічні станції були зобов'язані надавати центрам крові (станціям переливання крові) дані про ревакцинацію проти правця, яку проводять в організованих колективах, для формування кадрів імунних протиправцевих донорів.

Отже, для вирішення нагальних питань необхідно: підвищення престижу імунного донорства; виготовлення антигенних препаратів для імунізації та діагностики з визначення вмісту специфічних антитіл; організація при центрах крові (станціях переливання крові) груп донорів, які імунізовані правцевим анатоксином, для проведення віддаленої ревакцинації, при

цьому кров потрібно забирати за рівнем анти-токсину не нижче 5-10 МО/мл.

Література

1. Боротьба з правцем в Українській РСР / Мельник М.Н., Чорна Л.О., Ковтунович Л.Г., Сокол О.С. – К.: Здоров'я, 1972. – 132 с.
2. Литвиненко Л.М., Біломеря Т.А. Сучасний правець: клінічні, епідеміологічні та серологічні особливості // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 4. – С. 62-69.
3. Назарчук Л.В. Экспериментальное изучение гомологичного противостолбнячного гамма-глобулина: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – К., 1972. – 20 с.
4. Назарчук Л.В. Вітчизняна виробнича трансфузіологія: етапи розвитку, досягнення та перспективи // Укр. журн. гематол. трансфузіол. – 2007. – № 1. – С. 35-41.
5. Перехрестенко П.М., Назарчук Л.В. Служба крові України: підсумки та завдання // Укр. мед. часопис. – 2006. – № 4/54. – С. 40-44.
6. Перехрестенко П.М., Назарчук Л.В. Діяльність закладів служби крові України у 2007 році: Довідник. – К., 2008. – 72 с.
7. Перехрестенко П.М., Назарчук Л.В. Імунне донорство: розвиток та перспективи // Укр. журн. гематол. трансфузіол. – 2009. – № 5 (9). – С. 19-22.

8. Перехрестенко П.М., Назарчук Л.В., Терещук Т.О. Плазма крові донорів: виробництво та використання в Україні // Укр. мед. часопис. – 2010. – №3 (77). – С. 1-3.

9. Перехрестенко П.М., Назарчук Л.В. Донорство крові, її компонентів: проблеми та шляхи вирішення // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 6(80). – С. 44-46.

10. Сафонова В.Н., Кочемасов В.В. Расчет показателей эффективности производственной деятельности учреждений службы крови: Метод. рекомендации – М., 1982. – 30 с.

ANTITETANIC IMMUNOGLOBULIN: PRODUCTION AND PROVIDING OF UKRAINIAN POPULATION

P.M. Perekhrestenko, L.V. Nazarchuk

SUMMARY. On the basis of the analysis of the Ukrainian blood donations service for 1990-2007 years, there were determined the reasons of falling of the antitetanic immunoglobulin production and its providing of the Ukrainian population.

Key words: donors, blood plasma, antitetanic immunoglobulin, production, providing.

Отримано 29.03.2011 р.

Інформаційне повідомлення

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі всеукраїнської науково-практичної конференції на тему: «Нові діагностичні і лікувальні технології в клінічній інфектології», яка відбудеться 22-23 вересня 2011 року в м. Рівне. Її проведення внесено до Реєстру з'їздів, симпозиумів і науково-практичних конференцій, які плануються на 2011 р., затвердженому Міністром охорони здоров'я України і Президентом НАМН України (№ 133).

Програма конференції присвячена обговоренню шляхів розв'язання актуальних питань клінічної інфектології і паразитології. Розглядатимуться особливості перебігу інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах, труднощі діагностики та диференційна діагностика їх у дітей і дорослих, раціональне застосування нових противірусних, антибактерійних, імуноотропних, дезінтоксикаційних та інших засобів. У дні роботи конференції відбудеться спеціалізована виставка медикаментів, медичного обладнання та інформаційних матеріалів.

Оргкомітет

Телефони для довідок:

президент АІУ, чл.-кор. НАМН України, проф. **Михайло Антонович Андрейчин** – тел. сл.: +38 (0352) 52-47-25; E-mail – mandre@meta.ua;
секретар правління АІУ, доц., канд. мед. н. **Олег Любомирович Івахів** – тел. моб.: +38-050-377-59-85; E-mail – olivakhiv@ukr.net;
позаштатний обласний інфекціоніст ГУОЗ Рівненської облдержадміністрації **Сергій Васильович Дорошенко** – тел.: моб. +38-050-903-15-00; E-mail – drdoroshenko@ukr.net

О.В. Усачова, М.А. Андрейчин

ДИНАМІКА КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ВАГІТНИХ З АКТИВНИМИ ФОРМАМИ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ НА ТЛІ ТЕРАПІЇ СПЕЦИФІЧНИМИ ІМУНОГЛОБУЛІНАМИ ТА ХОФІТОЛОМ

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

На підставі аналізу динаміки клініко-гормональних проявів активних форм герпетичних інфекцій (герпесвірусної 1-го, 2-го типів та цитомегаловірусної) у 121 вагітної на тлі комплексної етіопатогенетичної терапії специфічними імуноглобулінами та хофітолом показаний її вплив на стан фетоплацентарного комплексу (УЗ ознаки ураження та рівень хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, естріолу та кортизолу).

Ключові слова: вагітні, герпесвірусні інфекції, лікування, ультразвукові ознаки материнсько-плодової інфекції, хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, естріол, кортизол.

Основними завданнями сучасної перинатології є збереження здоров'я вагітної, зниження репродуктивних втрат і забезпечення народження здорової дитини [1-3]. Переважна роль внутрішньо-утробних інфекцій серед причин негативних перинатальних наслідків визначає актуальність всебічного вивчення цієї проблеми [2-4]. В останні роки зростання значимості вроджених інфекцій у перинатології пов'язано як із появою сучасних інформативніших методів діагностики, так і з підвищенням рівня інфікованості жінок фертильного віку, перш за все, персистуючими збудниками, серед яких домінують віруси простого герпесу 1-го, 2-го типів (ВПГ) та цитомегаловіруси (ЦМВ) [3-5].

Плід розвивається у складних умовах взаємовідносин з організмом матері через систему вагітна-плацента-плід, тому наявність у жінки вогнищ хронічної інфекції, тим більше її реактивація, є фактором ризику для різних патологічних станів плоду через ураження фетоплацентарного комплексу [2, 6]. Ряд вчених домінуючим етіологічним чинником хронічного ендометриту називають віруси [6-8]. Крім того, вірусні інфекції як гострого, так

і латентного перебігу здатні спричиняти в організмі розвиток тромбофілічного стану внаслідок ураження ендотелію судин, вторинного антифосфоліпідного синдрому та/чи імунологічні патологічні зсуви [8-10]. Комплекс усіх цих змін порушує процес інвазії та розвиток трофобласту, чинить пряму та опосередковану ембріотоксичну дію, призводить до формування первинної та вторинної фетоплацентарної дисфункції [10, 11].

Враховуючи наведене вище, вагітність, яка перебігає в умовах активації герпесвірусних інфекцій, потребує проведення комплексного етіопатогенетичного лікування [3], яке повинне бути спрямованим як на етіологічний чинник, так і на покращення функції фетоплацентарного комплексу і не мати токсичного впливу на організм вагітної та плоду.

З метою припинення реплікації персистентних вірусів в останні роки використовується імунотерапія специфічними імуноглобулінами, які містять переважно IgG і дозволені для призначення у вагітних. Препарат має як прямий противірусний ефект за рахунок зв'язування антигену збудника, так і опосередкований через вплив на систему резистентності організму [12].

Одним з напрямків покращення функціонування фетоплацентарного комплексу є призначення препаратів рослинного походження, які мають антиоксидантну та цитопротективну дію. Таким препаратом є хофітол, що містить сухий водний екстракт із соку свіжого листа артишоку. Фармакологічна дія хофітолу обумовлена комплексом біологічно активних речовин, що входять до складу листа цієї рослини. Він має жовчогінну, цитопротективну, антиоксидантну дію. Аскорбінова кислота, каротин, вітаміни B₁ та B₂, інулін, які містить артишок, покращують обмінні процеси в організмі [13, 14].

Мета роботи – оцінити вплив комплексної терапії специфічними імуноглобулінами та хофітолом на показники функціонування фетоплацентарного комплексу вагітних з активними формами герпесвірусних інфекцій.

Пацієнти і методи

Для реалізації мети ми провели динамічне клініко-лабораторне обстеження 121 вагітної, які звернулися до консультативного центру обласної інфекційної клінічної лікарні (м. Запоріжжя) з приводу герпесвірусних інфекцій. Жінки були віком від 19 до 39 років і їх середній вік склав $(26,7 \pm 3,4)$ року. На час первинного обстеження в першому триместрі вагітності була 31 жінка (25,6 %), в другому – 67 (55,4 %), в третьому – 23 (19,0 %).

До комплексу обстеження, крім загальноклінічних методів та ультразвукового дослідження плоду і компонентів плодового яйця, було включено і додаткові. Так, у крові всіх вагітних за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) визначали рівні плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну та естріолу. Крім того, для підтвердження факту інфікування ЦМВ та/чи ВПГ і встановлення стадії хвороби в сироватці крові за допомогою ІФА визначали рівні антицитомегаловірусних (анти-ЦМВ) та протигерпетичних (анти-ВПГ) імуноглобулінів класу G (IgG) і наявність специфічних до відповідних вірусів IgM. За необхідності обстеження проводилося в динаміці спостереження – двічі з інтервалом не менше 2 тижнів.

За результатами такого специфічного імунологічного дослідження на підставі зареєстрованої сероконверсії (зміна IgG– на IgG+) за наявності специфічних IgM у 10 жінок було встановлено первинну цитомегаловірусну інфекцію, при тому що серед обстежених не було жодної з первинною ВПГ-інфекцією. Ще у 52 вагітних ми діагностували реактивацію хронічної цитомегаловірусної інфекції та у 19 – герпесвірусної 1-го, 2-го типів. Таким чином, у 62 жінок було діагностовано гострі форми цитомегаловірусної і у 19 – герпесвірусної 1-го, 2-го типів інфекції.

Серед вагітних, які не мали серологічних і клінічних ознак гострої форми ЦМВ чи ВПГ інфекції, не було жод-

ної з негативними протигерпетичними IgG, а у 17 можливо було діагностувати латентну форму герпесвірусної інфекції. Щодо ЦМВ, то до нього були серонегативними 17 жінок, а у 23 захворювання перебігало в латентній формі.

З урахуванням наведених вище даних щодо патогенезу герпесвірусних інфекцій вагітним, з яких 36 хворі на активні форми ЦМВ-інфекції та 18 – на ВПГ-інфекції, було призначено комплексну терапію специфічними імуноглобулінами (проти ЦМВ і анти-ВПГ) та хофітолом. Специфічні до виявленого вірусного чинника імуноглобуліни призначали у вигляді 5 внутрішньом'язових ін'єкцій по 1,5 мл один раз на три доби, хофітол – по 2 пігулки три рази на добу перед їдою впродовж 3 тижнів. З метою оцінки ефективності наведеної терапії та частоти побічної дії препаратів жінки, які її отримували, були під динамічним клінічним спостереженням і через 2 тижні після закінчення лікувального курсу в них визначали специфічний імунологічний профіль, рівень досліджуваних гормонів сироватки крові, проводили контрольне УЗД.

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

Результати досліджень та їх обговорення

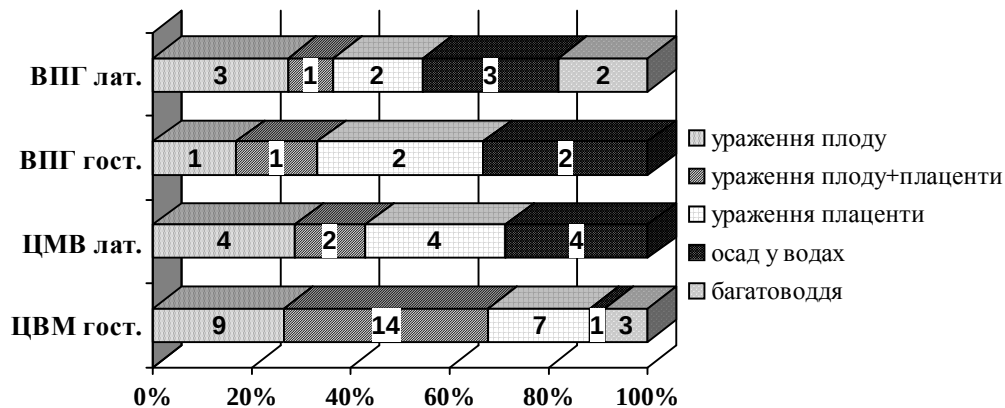
Першим етапом нашої роботи було вивчення частоти та тяжкості сонографічних проявів материнсько-плодової інфекції (МПІ) у вагітних залежно від форми герпесвірусних інфекцій – ЦМВ чи ВПГ (табл. 1, мал. 1). Як показав аналіз отриманих результатів, тільки у третини серонегативних до ЦМВ вагітних (у 5 з 15 – 33,3 %) були зареєстровані УЗ ознаки МПІ, які проявлялися компенсованим ураженням компонентів фетоплацентарного комплексу (ФПК). На тлі активних форм хвороби частота ураження ФПК та плоду була значно вищою, ніж у жінок, які переносили латентні форми інфекції (69,4 проти 50,0 %). В той же час у групі інфікованих ВПГ вагітних відповідні УЗ ознаки зустрічалися з однаковою частотою як на фоні латентного перебігу, так і при активації інфекції (по 50 % відповідно).

Таблиця 1

Частота реєстрації УЗ ознак материнсько-плодової інфекції у вагітних з різними формами герпесвірусних інфекцій

УЗ ознаки материнсько-плодової інфекції		ЦМВ-інфекція (n=92)			ВПГ-інфекція (n=34)	
		серонегативні (n=15)	латентна фаза (n=28)	активна фаза (n=49)	латентна фаза (n=22)	активна фаза (n=12)
Є	n	5	14	34	11	6
	%	33,3	50,0	69,4	50,0	50,0
Немає	n	10	14	15	11	6
	%	66,7	50,0	30,6	50,0	50,0

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Частота реєстрації ультразвукових ознак материнсько-плодової інфекції у вагітних на тлі гострих і латентних форм цитомегаловірусної та герпесвірусної 1-го, 2-го типів інфекції.

Як видно з малюнку 1, ознаки тяжких уражень, які стосуються не лише плацентарного комплексу, а й плоду, частіше реєструвалися при активних формах ЦМВ-інфекції (більш ніж в 60 % випадків), тоді як на тлі латентного перебігу цієї вірусної хвороби вони були зафіксовані у 42,8 % (6 з 14) вагітних з ознаками МПІ. У групах обстежених жінок, які були інфіковані ВПГ та мали УЗ прояви МПІ, переважали ознаки ураження плацентарного комплексу як при активних, так і латентних формах хвороби.

У таблиці 2 наведені статистичні дані щодо рівнів кортизолу і гормонів ФПК (плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну та естріолу) в обстежених пацієнток. Рівень хоріонічного гонадотропіну зазнає найбільших фізіологічних коливань протягом вагітності, із суттєвим зростанням на тлі збільшення терміну вагітності. На його продукцію, перш за все, впливає площа хоріонічної поверхні плаценти, тому його середні показники є менш чутливими до наявності помірної фетоплацентарної дисфункції.

Статистично значущі відхилення рівня плацентарного лактогену, які, перш за все, характеризують стан плацентарного комплексу, були отримані у вагітних з активними формами герпетичної інфекції 1-го, 2-го типу – він був зниженим відносно відповідного показника жінок всіх інших груп обстеження. Щодо естріолу, вміст якого переважно характеризує стан плоду, то у групах вагітних з активними формами різних герпесвірусних інфекцій його рівень у крові відрізнявся. На тлі активних форм ЦМВ-інфекції (табл. 2) був зареєстрований високий вміст естріолу крові – $(6,4 \pm 1,0)$ проти $(4,1 \pm 1,9)$ pg/ml при латентному перебігу

($p < 0,05$), а при ВПГ – відзначено тенденцію до його зниження – $(3,4 \pm 1,4)$ проти $(4,7 \pm 3,1)$ pg/ml відповідно. Такий дисбаланс «плацентарних гормонів», на нашу думку, вказує на напруження фізіологічних механізмів функціонування ФПК на тлі активних форм герпесвірусних інфекцій. Слід також звернути увагу на тенденцію до зростання рівня «стресового» гормону кортизолу крові вагітних з активними формами ЦМВ-інфекції – $(270,9 \pm 72,2)$ проти $(201,2 \pm 58,2)$ ng/ml при латентному перебігу.

Аналіз кореляції між УЗ проявами материнсько-плодової інфекції та рівнем гормонів крові вагітних на тлі активної фази герпесвірусних інфекцій (мал. 2) показав, що найтяжчі ураження плоду і плацентарного комплексу асоціювалися з високими рівнями кортизолу та естріолу, які були зареєстровані при ЦМВ-інфекції.

Таким чином, при активації цитомегаловірусної та герпесвірусної інфекції 1-го, 2-го типів у вагітних на фоні тенденції до зростання рівня «стресового» гормону кортизолу відмічається напруження функціонування фетоплацентарного комплексу. Це проявляється як дисбалансом продукції плацентарного лактогену і естріолу, так і формуванням УЗ ознак ураження плаценти та плоду. Найбільш суттєві ознаки цих процесів були відмічені в групі жінок, які переносили активні форми ЦМВ-інфекції.

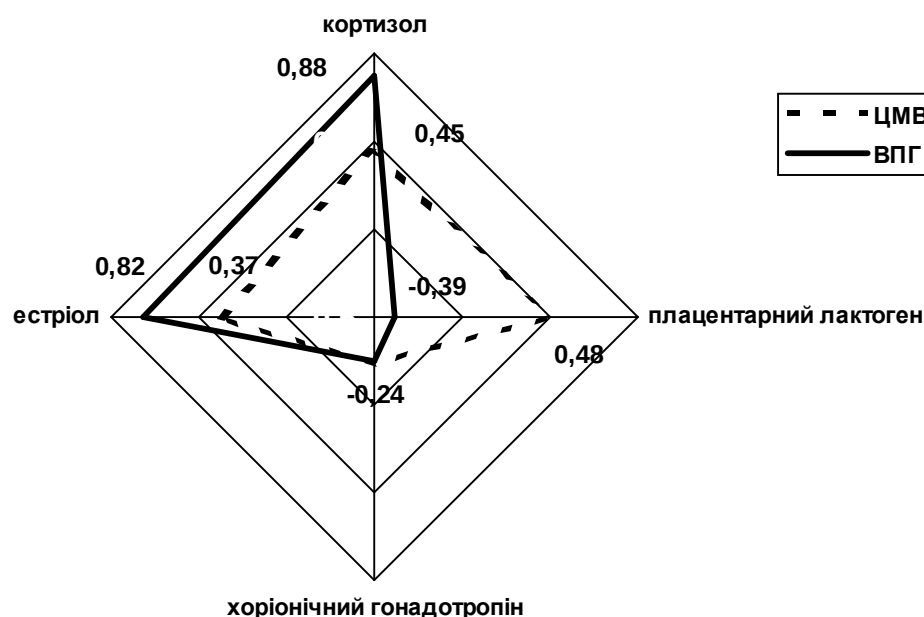
Наступним етапом нашої роботи було вивчення специфічного імунного профілю та клініко-гормональних зсувів, що відбувалися у вагітних з активними формами ЦМВ- і ВПГ-інфекцій на тлі комбінованої етіопатогенетичної терапії специфічними імуноглобулінами та хофітолом. Результати

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Гормональний статус вагітних залежно від форми інфікування герпесвірусами (M±m)

Вірус	Форма інфікування	Кортизол (ng/ml)	Плацентарний лактоген (mg/l)	Хоріонічний гонадотропін (mIU/ml)	Естріол (pg/ml)
ЦМВ	Серонегативні (n=17)	247,1±89,1	4,6±2,4	3923,8±932,4	5,9±3,1
	Латентна інфекція (n=19)	201,2±58,2	4,2±1,9	4803,5±1536,4	4,1±1,9
	Активна форма (n=30)	270,9±72,2	4,5±1,9	4416,1±1420,1	6,4±1,0
ВПГ 1/2	Латентна інфекція (n=18)	242,2±99,7	3,1±1,2	4968,2±1098,8	4,7±3,1
	Активна форма (n=17)	210,1±55,8	1,9±0,9	5027,2±1497,5	3,4±1,4



Мал. 2. Сила кореляції (r) між УЗ проявами материнсько-плодової інфекції та рівнем гормонів крові вагітних з активними формами герпесвірусних інфекцій.

порівняльного аналізу специфічного до вірусного чинника хвороби імунологічного профілю, визначення якого проводилося до початку лікування та через 2 тижні після його припинення, вказують на позитивний вплив такої терапії. Так, у більш ніж третини вагітних (36,4 %) з гострими формами ЦМВ- та у половини з ВПГ-інфекцією відмічено поступове зниження рівня специфічного IgG і сероінверсію IgM. Крім того, майже у третини пролікованих обох груп (27,3 % інфікованих ЦМВ та 33,3 % – ВПГ) було зареєстровано зниження рівня антивірусного IgG на тлі персистенції позитивних IgM і ще в 1/4 сероінверсія IgM супроводжувалася поступовим зростанням концентрації IgG. Усі

зазначені зміни специфічного імунного профілю є серологічними маркерами припинення реплікації вірусів і переходу хвороби в латентну фазу, при якій зменшується вірогідність ураження ФПК з трансмісією вірусу до плоду.

Як показав аналіз контрольного УЗ обстеження, проведеного після курсу лікування (табл. 3), в обох групах вагітних мали місце позитивні зсуви. Перш за все, в жодному випадку спостереження не виникло нових УЗ ознак ураження фетоплацентарного комплексу та плоду. Крім того, після курсу лікування у 19 з 34 вагітних з активними формами ЦМВ-інфекції, які мали прояви МПІ, було відмічено позитивну динаміку. Це проявлялося у

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

9 ліквідацією патологічних змін з боку плаценти, у 3 – багатоводдям та ще у 3 – розсмоктуванням кіст судинних сплетінь плоду. Таким чином, результатом проведеного комплексного етіопатогенетичного лікування вагітних з цитомегалією стало нівелювання патологічного впливу вірусу на компоненти ФПК, і кількість вагітних без УЗ ознак МПІ

збільшилася до 24 (проти 15 з 49 до лікування), а ще у 10 – вони стали легшими. Лише в одному випадку гострої маніфестної форми цитомегаловірусної інфекції з моновірусним синдромом було відмічено поглиблення проявів МПІ у вигляді ураження плаценти.

Таблиця 3

Динаміка УЗ ознак материнсько-плодової інфекції у вагітних з активними формами герпесвірусних інфекцій на тлі комбінованої терапії специфічними імуноглобулінами та хофітолом

Термін обстеження	Ознаки МПІ	ЦМВ (n=49)		ВПГ (n=12)	
		n	%	n	%
Перед лікуванням	Є	34	69,4	6	50,0
	Немає	15	30,6	6	50,0
Після лікування	Зникли	9	18,4	1	8,4
	Зменшилися	10	20,4	2	16,6
	Без динаміки	14	28,6	3	25,0
	Посилилися	1	2,0	0	0
	Не з'явилися	15	30,6	6	50,0

Відповідний позитивний вплив терапії на функціонування ФПК був зареєстрований і при активних формах ВПГ-інфекції, результатом якої стало зникнення ознак МПІ в 1 та їх зменшення ще у 2 з 6 вагітних цієї групи, які до лікування мали такі прояви.

Результати дослідження рівнів гормонів (табл. 4) свідчать про те, що на тлі комплексної етіопатогенетичної терапії відбулася стабілізація рівнів естріолу у хворих на активну форму ЦМВ-інфекції та плацентарного лактогену – у вагітних з гостри-

ми формами герпесвірусних інфекцій 1-го, 2-го типу. Концентрація саме цих гормонів була суттєво змінена до лікування у жінок відповідних груп і відмічені після лікування зміни фактично повернули ці показники до рівнів таких, що були зареєстровані на фоні латентного перебігу хвороби. Про напруження фізіологічних компенсаторних антистресових механізмів, які залишалися і після курсу терапії, свідчать високі концентрації кортизолу в крові вагітних обох груп.

Таблиця 4

Гормональний статус вагітних з активними формами герпесвірусних інфекцій на тлі комплексної етіопатогенетичної терапії

Збудник	Термін дослідження	Кортизол (ng/ml)	Плацентарний лактоген (mg/l)	Хоріонічний гонадотропін (mIU/ml)	Естріол (pg/ml)
ЦМВ	До лікування (n=30)	270,9±72,2	3,5±1,4	4277,8±1313,5	6,4±4,0
	Після лікування (n=13)	278,1±87,2	4,7±2,1	4507,6±1112,5	4,9±1,7
ВПГ 1/2	До лікування (n=17)	210,1±55,8	1,9±0,9	5027,2±1497,5	3,4±1,4
	Після лікування (n=12)	334,8±98,1	4,5±2,8	4740,2±1633,9	6,3±3,1

Слід зазначити, що під час спостереження за жінками, які отримували терапію, лише у двох па-

цієнток було зареєстровано підвищення температури тіла до субфебрильних цифр (після перших

2-3 введення специфічного імуноглобуліну) та у трьох – короткочасна нудота. В жодному випадку не виникло необхідності для припинення терапії.

Висновки

1. Активні форми герпесвірусних інфекцій у вагітних супроводжуються ураженням фетоплацентарного комплексу та плоду, що проявляється як ультразвуковими ознаками, так і змінами у гормональному профілі.

2. Ультразвукові прояви материнсько-плодової інфекції частіше реєструвалися при активних формах ЦМВ-, ніж ВПГ-інфекції (69,4 проти 50,0 %), і були тяжчими з високою частотою ураження плоду.

3. На напруження фізіологічних механізмів функціонування фетоплацентарного комплексу на фоні активних форм герпесвірусних інфекцій вказує дисбаланс продукції плацентарного лактогену (зниження концентрації при ВПГ-інфекції) та естріолу (високий вміст гормону крові при ЦМВ-інфекції), що корелює з тяжчими УЗ ознаками МПІ.

4. Комплексне етіопатогенетичне лікування специфічними імуноглобулінами та хофітолом вагітних з активними формами герпесвірусних інфекцій приводить до зниження вірусного навантаження та позитивно впливає на функціонування фетоплацентарного комплексу. Це проявляється як зменшенням кількості УЗ ознак МПІ, так і стабілізацією рівнів естріолу у хворих на активну форму ЦМВ-інфекції і плацентарного лактогену у вагітних з гострими формами герпесвірусних інфекцій 1-го, 2-го типу.

Література

1. Синдром потери плода / Шакина И.А., Пилипенко М.А., Полторако Е.А., Любавина А.Е. // Новости медицины и фармации. – 2010. – №16. – С. 20-22.
2. Возианова Ж.И. TORCH-инфекции // Сучасні інфекції. – 2008. – № 4. – С. 4-10.
3. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода. – М.: МЕД пресс-информ, 2008. – 160 с.
4. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: пер.с нем. А.В. Розанова. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
5. Pattern of Epitope – Specific IgG Response Against CMV in PCR Positive and Negative Samples / Obriadina A., Ulanova T., Sviridova N. et al. // The 2nd IAS Conference on Pathogenesis and Treatment. – Paris, 2003.
6. Левкович М.А., Дударева М.В. Иммунологические аспекты плацентарной недостаточности при урогенитальной инфекции // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. XI Конгресса педиатров России (5-8 февраля 2007 года). – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 393.
7. Poma P.A. Effects of obstetrician characteristics on cesarean delivery rate: A community hospital experience // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 180, N 6. – P. 89-94.
8. Корчинська О.О. Особливості формування фетоплацентарної недостатності у вагітних, інфікованих цитомегаловірусом // Наук. віс. Ужгород. ун-ту. Сер. медицина. – 2003. – Вип. 19. – С. 74-77.
9. Preconceptional primary human cytomegalovirus infection and risk of congenital infection / Revello M. et al. // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 193, N 6. – P. 783-787.
10. Киш Е.И., Бурмистрова Т.И., Пилясова А.А. Ультразвуковые и морфологические маркеры внутриутробного инфицирования // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. XI Конгресса педиатров России (5-8 февраля 2007 года). – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 302.
11. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – Vol. 15, N 4. – P. 680-715.
12. Teeling J., Bleeker W., Hack C. History, biological mechanisms of action and clinical indication of intravenous immunoglobulin preparation // Rev. Med. Microbiol. – 2002. – Vol. 13. – P. 91-100.
13. Коломийцева А.Г., Павловская Т.Л., Лысакова И.В. Применение препарата Хофитол для лечения фетоплацентарной недостаточности // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. – 1999. – № 5-6. – С. 25-29.
14. Juzyzyn Z., Czerny B., Pavlik A. The effect artishoke (Cynara Scolymus L.) extract on ROS generation in HUVEC cell // Phytother. Res. – 2008. – Vol. 22, N 9. – P. 1159-1161.

DYNAMICS OF CLINICAL AND HORMONAL CHARACTERISTICS IN PREGNANT WITH ACTIVE FORMS OF HERPES INFECTION ON THE BACKGROUND OF THERAPY BY SPECIFIC IMMUNOGLOBULIN AND HOFITOL

O.V. Usachova, M.A. Andreychyn

SUMMARY. On the basis of dynamic analysis of clinical and hormonal signs of active forms of herpes viral infectious (herpesviral of the 1st, 2nd types and cytomegaloviral) in 121 pregnant on the background of complex etiopathogenetic therapy by specific immunoglobulin and hofitol it has been shown its influence on the state of feto-placental complex (ultrasonic signs of lesion and a level of chorial honadotropin, placental lactogen, oestriol, cortisole).

Key words: pregnant, herpes viral infections, treatment, ultrasonic signs of mother-fetus infectious, chorial honadotropin, placental lactogen, oestriol, cortisole.

Отримано 22.04.2011 р.

**А.П. Подаваленко, С.С. Козлова, Н.В. Рижкова, Т.М. Сербіненко,
Т.П. Москаленко**

ВИВЧЕННЯ ПРОТИКАШЛЮКОВОГО ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ВАГІТНИХ ТА ЇХНІХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Московська районна
санітарно-епідеміологічна станція, міська дитяча поліклініка № 23, м. Харків

Протикашлюкові аглютиніни трансплацентарно передаються від матері новонародженому. Однак незначна частина новонароджених з умовно захисними титрами антитіл усе ж хворіла на кашлюк. Виявлені патологічні процеси у жінок під час вагітності, можливо, сприяли зниженню рівня протикашлюкових антитіл у них після трансплацентарної передачі аглютинінів. Це обумовило виявлення новонароджених з рівнями протикашлюкових антитіл вищими, ніж у породіль. Очевидна необхідність вжиття заходів щодо покращання лабораторної діагностики кашлюку серед дорослих, а також щодо посилення профілактичних і протиепідемічних заходів відносно захисту дітей раннього віку від кашлюку.

Ключові слова: кашлюк, гуморальний імунітет, вагітні, новонароджені.

Виникнення, розвиток і припинення епідемічного процесу кашлюку залежать від багатьох факторів, у тому числі від стану протикашлюкового імунітету серед населення, який формується завдяки циркуляції *Bordetella pertussis* та штучній імунізації дітей. Слід зазначити, що післявакцинний імунітет не тривалий, щеплені проти кашлюку втрачають його через 4-6 років [1]. Після захворювання на кашлюк утворюється тривалий, напружений специфічний імунітет. Це дає змогу за допомогою серологічних методів дослідження ретроспективно діагностувати кашлюк в осіб з атиповим або легким перебігом хвороби [2]. Збудник кашлюку має складну антигенну структуру. Однак протективними властивостями володіють далеко не всі антигени. Так, аглютиногени є поверхневими білками *Bordetella pertussis*, вони стимулюють синтез антитіл і тісно зв'язані з білками фімбрій, які захищають від інфікування. Тому наявність протикашлюкових аглютинінів, індукованих аглютиногенами збудника кашлюку, може свідчити про ступінь захисту від цього захворювання [3].

До кашлюку сприйнятливі всі вікові групи населення. Однак тяжкий ступінь хвороби та летальні випадки частіше трапляються у дітей перших місяців життя, тоді як легкі та атипові форми кашлюку – у старших вікових групах та у дорослих, які є основним джерелом збудника для дітей раннього віку [4]. Новонароджених і дітей першого року життя від багатьох інфекційних хвороб захищають материнські специфічні антитіла, перенесення яких через плаценту залежить від наявності антитіл у матері, стану її здоров'я, гормональної перебудови організму тощо [5]. У джерелах фахової літератури висвітлюються суперечливі дані щодо трансплацентарного перенесення протикашлюкових антитіл і ролі пасивного природного специфічного імунітету в захисті дітей у перші місяці життя [6-8].

Зважаючи на вищезазначене, метою роботи стало вивчення протикашлюкового гуморального імунітету у вагітних і природного пасивного імунітету у їхніх новонароджених для встановлення їх ролі у захисті немовлят від кашлюку.

Пацієнти і методи

Дослідження проводили на базі двох пологових будинків м. Харкова. Стан протикашлюкового імунітету вивчали у 136 вагітних та їхніх новонароджених. Група вагітних сформована методом випадкової вибірки. Аналіз вікової структури вагітних, їх стану здоров'я, впливу шкідливих професійних і соціальних факторів протягом життя, анамнезу життя жінок і стану здоров'я їхніх новонароджених проводився за допомогою анкетування згідно з розробленими нами картами медико-соціологічного обстеження вагітних та їхніх новонароджених.

Вік вагітних становив 18-42 роки, серед яких переважала вікова група 20-30 років (79,4 %). Жінки, які підлягали обстеженню, мали задовільні житлово-комунальні умови, впливу шкідливих професійних факторів на їх стан здоров'я не виявлено.

У 88 (64,7 %) жінок спостерігали патологічні процеси під час вагітності, а саме: анемія (30,7 %), загроза викидня (29,5 %), кольпіт (28,4 %), носійство *S. aureus* (17,0 %), TORCH-інфекції (15,9 %), дифузний зоб (14,8 %), пієлонефрит (13,6 %), ожиріння (10,2 %), хронічний аднексит (5,7 %), а також алергія, імуноконфлікт за резус-фактором, вульвіт, токсикоз та ін. Згідно з даними амбулаторних карт (ф. 025/о) та при опитуванні 136 вагітних, перехворілих на кашлюк в минулому не було виявлено.

Діти народилися при фізіологічних пологах у 128 (94,1 %) випадках, при кесарському розтині – у 8 (5,9 %) випадках. Пологи з ускладненнями реєстрували у 36 жінок (26,5 %). У 32 (23,5 %) новонароджених виявляли асфіксію, ураження центральної нервової системи, внутрішньоутробне інфікування та недоношеність.

Забір венозної крові у роділь та пуповинної – у їхніх новонароджених проводили за інформованою згодою. Одержані сироватки крові до проведення серологічних досліджень зберігали за температури -20 °С.

Новонароджені, які підлягали дослідженню, були розділені на три групи залежно від співвідношення їх рівнів протикашлюкових антитіл з рівнями у їхніх матерів. До I групи (81 дитина) увійшли новонароджені з рівнями протикашлюкових антитіл, які збігалися з рівнями у їхніх матерів; до II групи (25 дітей) – новонароджені з рівнями протикашлюкових антитіл, які були нижчими, ніж у їхніх матерів; до III групи (30 дітей) – новонароджені з рівнями протикашлюкових антитіл, які були вищими, ніж у їхніх матерів.

Аналіз захворюваності на кашлюк, дифтерію та кір серед дітей Харківської області проводився згідно з картами епідеміологічного обстеження осередку інфекційного захворювання (ф. №357).

Реакцію аглютинації проводили з використанням кашлюкового діагностикуму ОАТ «Біомед» ім. І.І. Мечникова мікрометодом в 96-лункових полістиролових планшетах з круглим дном. За умовно захисний приймали титр протикашлюкових антитіл – 1:160. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз серологічних досліджень показав, що серед 136 вагітних у 57 (41,9 %) обстежених у сироватках крові виявили протикашлюкові антитіла, і тільки 13 (9,6 %) вагітних мали умовно захисні рівні аглютинінів. Це може свідчити про високу частоту контакту з кашлюковим антигеном та низьку захищеність від кашлюку жінок дітородного віку. Протикашлюкові аглютиніни мав 51 (37,5 %) новонароджений, а з умовно захисними рівнями

антитіл було 23 (16,9 %) дитини. У 79 (58,1 %) вагітних та у 85 (62,5 %) новонароджених не виявили протикашлюкових аглютинінів, при цьому у 92,4 % випадків відзначали збіг серонегативних результатів у зразках сироваток крові вагітних та їхніх дітей.

Аналізуючи захворюваність на кашлюк серед дітей різних вікових груп, виявлено найвищі показники захворюваності серед дітей 0-2 років (122,8 на 100 тис. дітей цієї вікової групи), порівняно з іншими віковими групами – 3-6 років та 7-14 років (46,6 та 15,8 на 100 тис. населення цих вікових груп). Тяжкий перебіг хвороби у дітей 0-2 років життя відмічався частіше у 3,6 та у 5,8 разу, ніж у вікових групах 3-6 та 7-14 років відповідно [9].

Природний пасивний імунітет, обумовлений материнськими антитілами, є основним механізмом захисту від багатьох інфекцій, у тому числі від кору, дифтерії та кашлюку [7]. Зважаючи на це, був проведений порівняльний аналіз захворюваності на кашлюк, дифтерію та кір серед дітей вікової групи 0-3 місяці, який показав, що у Харківській області з 2001 по 2009 рр. щорічно реєстрували у середньому до 13 (9 % від хворих на кашлюк) випадків кашлюку, тоді як діти цього віку не хворіли на дифтерію та кір.

Отже, трансплацентарна передача протикашлюкових аглютинінів має місце, але відсутність у 62,5 % немовлят гуморального протикашлюкового імунітету та незначна частка (16,9 %) новонароджених з умовно захисними титрами антитіл свідчать про високу сприйнятливості до кашлюку дітей раннього віку. Захворюваність на кашлюк дітей дошкільного та шкільного віку при високому рівні щепленості проти кашлюку можна пояснити недостатньою ефективністю кашлюкового компоненту в адсорбованій кашлюково-дифтерійно-правцевій вакцині.

При вивченні протикашлюкового імунітету у 81 (59,6 %) випадку був виявлений збіг рівнів протикашлюкових аглютинінів у новонароджених з результатами у їхніх матерів, у 25 (18,4 %) випадках рівні протикашлюкових антитіл у новонароджених були нижчими, а у 30 (22,1 %) випадках – навіть вищими, ніж у їхніх матерів, що узгоджується з даними інших авторів [8]. У 45 (78,9 %) дітей, які народилися від 57 серопозитивних матерів, виявляли протикашлюкові аглютиніни, при цьому рівень антитіл у 8 (14,0 %) дітей збігався з рівнями материнських антитіл, у 13 (28,9 %) дітей був нижчим, а у 24 (42,1 %) новонароджених виявився вищим, ніж у матерів. У 12 (21,0 %) роділь, які

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мали протикашлюкові антитіла в концентраціях 1:20-1:160, народилися немовлята з негативни-

ми результатами щодо протикашлюкових антитіл (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні протикашлюкових аглютининів у матерів та їхніх новонароджених

Роділлі, n=136			Новонароджені, n=136		
Титр аглютининів	абс. ч.	(M±m) %	Титр аглютининів	абс. ч.	(M±m) %
0	79	62,5±3,4	0	73	92,4±2,9
			1:40	5	6,3±2,7
			1:80	1	1,3
1:20	3	2,2±1,2	0	1	33,3
			1:40	2	66,7±27,2
1:40	21	15,4±3,0	0	6	28,6±9,8
			1:40	5	23,8±9,2
			1:80	3	14,3
			1:160	3	14,3
			1:320	4	19,0±8,5
1:80	20	14,7±3,0	0	4	20,0±8,9
			1:40	6	30,0±10,2
			1:80	1	5,0
			1:160	4	40,0±10,9
			1:320	5	25,0±9,7
1:160	10	7,4±2,2	0	1	10,0
			1:40	2	20,0±12,6
			1:80	2	20,0±12,6
			1:160	2	20,0±12,6
			1:320	3	30,0±14,4
1:640	3	2,2±1,2	1:40	1	33,3
			1:160	1	33,3
			1:320	1	33,3

Одержані результати можуть свідчити про вплив різноманітних факторів на ступінь трансплацентарного перенесення протикашлюкових антитіл, у тому числі наявність патологічних процесів у вагітних. Тому далі наші дослідження були спрямовані на виявлення конкретних клінічних станів у вагітних, які могли б вплинути на їх протикашлюковий імунітет та на якість трансплацентарного перенесення аглютининів.

Розподіл новонароджених за ступенем перенесення антитіл показав, що у 81 немовляти (I група) рівень протикашлюкових антитіл збігався з материнським. Оцінюючи стан здоров'я матерів цих дітей, було виявлено, що у 27,2 % роділля він був відносно задовільним, у 93,8 % випадків відбулися фізіологічні пологи, кесарський розтин проводили 5 (6,2 %) роділлям. У 25 новонароджених (II група) рівень протикашлюкових антитіл був нижчим, ніж у їхніх матерів. Серед матерів цих дітей у 20,0 % роділь стан здоров'я був задовільним, фізіологічні пологи відбулися в усіх жінок. У 30 немовлят (III група) рівні протикашлюкових антитіл виявилися вищими, ніж у їхніх матерів. У

100 % їх матерів під час вагітності були виявлені комбіновані патологічні процеси. Фізіологічні пологи спостерігали у 27 (90,0±5,5 %) роділля, кесарський розтин – у 3 (10,0 %) жінок (табл. 2).

Оцінюючи стан здоров'я жінок, які народили дітей I групи, було виявлено, що найчастіше у них під час вагітності виявляли загрозу викидня (22,2 %), анемію (22,2 %), кольпіт (14,8 %) та пієлонефрит (9,8 %); у жінок, які народили дітей II групи, – загрозу викидня (24,0 %), анемію (20,0 %) та носійство *S. aureus* (16,0 %), а в жінок, які народили дітей III групи, – кольпіт (33,3 %), анемію (23,3 %) та TORCH-інфекції (16,6 %). Проведений порівняльний аналіз цих показників не виявив достовірної різниці між часткою різних патологічних процесів (загроза викидня, анемія та TORCH-інфекції) у жінок, які народили дітей I та III груп ($p>0,05$); між часткою патологічних процесів у жінок (загроза викидня, анемія та TORCH-інфекції), які народили дітей I та II груп ($p>0,05$), а також між часткою патологічних процесів (загроза викидня та анемія) в осіб, які народили дітей II та III груп ($p>0,05$).

Розподіл матерів за супутньою патологією та рівнями протикашлюкових аглютининів у їхніх новонароджених

Стан здоров'я матерів	I група дітей (рівні антитіл збігалися), n=81		II група дітей (рівень антитіл був нижчим), n=25		III група дітей (рівень антитіл був вищим), n=30	
	абс. ч.	(M±m) %	абс. ч.	(M±m) %	абс. ч.	(M±m) %
Відносно здорові	22	27,2±4,9	5	20,0±8,0	0	0
Кесарський розтин	5	6,2±2,6	0	0	3	10,0
Патологічні процеси у вагітних – 114 осіб (83,8 %)						
Загроза викидня	18	22,2±4,7	6	24,0±8,5	4	13,3±6,1
Анемія	18	22,2±4,7	5	20,0±8,0	7	23,3±7,7
Кольпіт	12	14,8±3,9	0	0	10	33,3±8,6
TORCH-інфекції	5	6,2±2,6	2	8,0	5	16,6±6,7
Носійство <i>S. aureus</i>	7	8,6±3,1	4	16,0±7,3	3	10,0
Дифузний зоб	6	7,4±2,9	2	8,0	4	13,3±6,1
Пієлонефрит	8	9,8±3,3	2	8,0	4	13,3±6,1
Ожиріння	7	8,6±3,1	0	0	2	6,7

Серед 32 (23,5 %) новонароджених, які мали в анамнезі асфіксію, ураження центральної нервової системи, внутрішньоутробне інфікування та недоношеність, у 10 (34,4 %) дітей рівні протикашлюкових антитіл були вищими, ніж у їхніх матерів, у 13 (37,5 %) дітей – збігалися, а у 9 (28,1 %) дітей були нижчими, ніж у їхніх матерів.

Таким чином, у 59,6 % випадків рівень протикашлюкових антитіл збігався у роділь та їхніх новонароджених. У 18,4 % роділь у венозній крові визначали рівні аглютининів, при цьому їх не виявляли в пуповинній крові новонароджених або визначали в нижчих титрах, що, можливо, пов'язано з індивідуальним станом проникнення плаценти або з наявністю у матері великомолекулярних антитіл [5]. Виявлення у 22,1 % новонароджених протикашлюкових антитіл у вищих концентраціях, ніж у їхніх матерів, які мали в анамнезі інфекційні патологічні процеси, може свідчити про зниження концентрації антитіл у вагітних після їх перенесення плоду, можливо, за рахунок імуносупресивної дії адренокортикотропних гормонів [5]. Однак, таке припущення потребує додаткових, більш поглиблених наукових досліджень.

Висновки

1. Виявлення протикашлюкових аглютининів у 41,9 % вагітних свідчить про наявність потенційних джерел збудника для дітей раннього віку. У зв'язку з цим необхідно посилити контроль щодо виявлення кашлюку серед дорослих, особливо, якщо вони працюють з ослабленими дітьми або з дітьми молодших вікових груп.

2. Проведені дослідження венозної крові у вагітних та пуповинної у їхніх новонароджених показали, що трансплацентарне перенесення протикашлюкових аглютининів відбувається. Аглютинини проти збудника кашлюку були виявлені у 37,5 % зразків пуповинної крові в різних концентраціях, але відсутність у 62,5 % немовлят гуморального протикашлюкового імунітету та незначна частка (16,9 %) новонароджених з умовно захисними титрами антитіл можуть пояснити високу захворюваність і тяжкий перебіг кашлюку у дітей раннього віку.

3. Складні взаємовідносини плоду з організмом матері, наявність у 83,8 % вагітних патологічних станів, переважно комбінованих, і стрес під час пологів, можливо, призвели до зниження рівня протикашлюкових антитіл у жінок після трансплацентарного їх перенесення, що пояснює реєстрацію у 22 % новонароджених вищих рівнів аглютининів, ніж у їхніх матерів.

4. Незважаючи на досягнуті успіхи у боротьбі з кашлюком, прошарок незахищених осіб від цієї хвороби залишається на високому рівні, що диктує необхідність удосконалення тактики імунопрофілактики кашлюку, можливо, за рахунок запровадження ревакцинації в період шкільного віку або підліткам.

Література

1. Селезнева Т.С. Мониторинг иммуноструктуры детского населения к коклюшу в современных условиях // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 45-48.
2. Гуморальный противокклюшный иммунитет и распространенность коклюша в популяции / Зайцева Е.М., Ма-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зурова І.К., Краснопрошина Л.І. і др. // Журн. мікробіол. – 2009. – № 1. – С. 56-58.

3. Ценева Г.Я., Курова Н.Н. Микробиологическая характеристика возбудителя коклюша и лабораторная диагностика // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 329-341.

4. Gregory D.S. Pertussis: a disease affecting all ages // Am. Fam. Physician. – 2006. – Vol. 74, N 3. – P. 420-426.

5. Сохин А.А. Иммунологическая реактивность и вакцинация детей раннего возраста. – Киев: Здоров'я, 1981. – 208 с.

6. Гоц Ю.Д. Кашлюк // Епідеміологія / за ред. Синяка К.М. – К.: Здоров'я, 1993. – С. 276-283.

7. Мониторинг противодифтерийных, противостолбнячных и противокклюшных антител у беременных женщин / Зайцева Е.М., Краснопрошина Л.И., Астахова Т.И., Захарова Н.С. // Журн. микробиол. – 2010. – № 1. – С. 33-35.

8. Галазка А. Коклюш: Иммунологические основы иммунизации [перев. с англ. Н.А. Чайка]. – С.-Петербург: НИИЭМ им. Пастера, 1994. – 34 с. – (Модуль 4.; ВООЗ, Женева, 1993 г.).

9. Кашлюк: особливості епідемічного процесу в Харківській області / Подаваленко А.П., Головачук Г.С., Карлова Т.О., Федорова Л.Г. // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 3. – С. 30-34.

STUDYING OF ANTIPERTUSSIS HUMORAL IMMUNITY IN PREGNANT AND THEIR NEWBORNS

A.P. Podavalenko, S.S. Kozlova, N.V. Ryzhkova, T.M. Serbinenko, T.P. Moskalenko

SUMMARY. *Placental transmission of antipertussis agglutinins from mother to the newborn are studied. However an insignificant percentage of the newborns with conditionally protective antibody titers, has estimated high sickness rate for pertussis among children in the age up to one year old. The estimated pathological processes for the women during their pregnancy might have affected their anti-pertussis agglutinins reduce after the transplacental agglutinins transfer. This has caused the estimation of the newborn children with the higher levels of antipertussis antibodies than that in the parturiens. There is the necessity of improving of laboratory diagnostics of pertussis among adults, and also strengthening prophylaxis and antiepidemic actions concerning protection of children of early age against a pertussis.*

Key words: *pertussis, humoral immunity, pregnant, newborns.*

Отримано 3.03.2011 р.

© Живиця Д.Г., 2011

УДК 616.9:612.017.1: 615.281-07-036.8

Д.Г. Живиця

ВМІСТ СИРОВАТКОВОГО ІЛ-17 У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Вивчено залежність вмісту інтерлейкіну-17 у сироватці крові у хворих на ВІЛ-інфекцію від стадії захворювання, ступеня імунодефіциту, проведення високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ). Під спостереженням перебувало 70 хворих на ВІЛ-інфекцію. 44 пацієнти отримували ВААРТ протягом 1-5 років. У хворих на ВІЛ-інфекцію зі значним ступенем імунодефіциту ($CD4$ -лімфоцити <200 мкл⁻¹), які не отримують ВААРТ, відмічено підвищення вмісту ІЛ-17 у сироватці крові, що може розглядатися як маркер системної імунної активації на фоні значного

зниження кількості $CD4$ -лімфоцитів у пацієнтів з кінцевими стадіями захворювання.

Ключові слова: ІЛ-17, ВІЛ-інфекція, ВААРТ.

Характерна ознака ВІЛ-інфекції – тяжкий імунодефіцит, обумовлений прогресуючим зниженням числа Т-хелперів і їхньою функціональною недостатністю. Т-хелпери відіграють ключову роль у специфічній імунній відповіді. Вони впливають на диференціювання і функції інших імунних клітин. Залежно від спектра інтерлейкінів (ІЛ) і

регуляторних функцій виділяють декілька субпопуляцій Т-хелперів. Більше 20 років тому *Mosmann* і *Coffman* запропонували першу концепцію про дві основні субпопуляції CD4-лімфоцитів – Т-хелпери 1 типу (Тх1) і Т-хелпери 2 типу (Тх2) [1, 2].

В наш час виділяють 4 основні субпопуляції, в які диференціюються «наївні» Т-хелпери: Тх1 (Т-хелпери 1 типу), Тх2 (Т-хелпери 2 типу), Тх17 (Т-хелпери 17) і Трег (Т-хелпери регуляторні). Всі вони розрізняються за спектром цитокінів і регуляторними функціями. Так, Тх1 виділяють γ -інтерферон, ІЛ-2, TNF, активують Т-кілери і макрофаги, а також відіграють важливу роль в імунитеті проти внутрішньоклітинних патогенів. Відомо, що Тх2 виділяють ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, стимулюють гуморальну імунну відповідь шляхом активації В-лімфоцитів і імунитет проти позаклітинних паразитів. З'ясовано, що Трег експресують транскрипційний фактор Foxp3 (*forkhead box P3*), виділяють TGF- β , ІЛ-10 і шляхом контактної взаємодії пригнічують імунні реакції [3, 4]. Вивчення функцій Тх17 показало, що вони виділяють ІЛ-17, який є потужним прозапальним цитокіном, а також ІЛ-21, ІЛ-22 і відіграють важливу роль при автоімунних захворюваннях і захисті організму від позаклітинних бактерій і грибів [5].

Інтерлейкін-17 регулює секрецію гранулоцитарних факторів (Г-КСФ та ГМ-КСФ), CXCL- і CCL-хемокінів, матриксних металопротеїназ, прозапальних цитокінів і антимікробних пептидів, що викликають рекрутинг нейтрофілів та інших імунних клітин з подальшою генерацією локального запалення й антимікробної імунної відповіді [6].

Участь ІЛ-17 у механізмах захисту організму проти бактерійної інфекції свідчить про його важливу єднальну роль між вродженим і адаптивним імунитетом. Велику роль у порушенні протибактерійного імунітету відіграє дисфункція нейтрофілів, що може мати місце при ВІЛ-інфекції [7-9].

У багатьох дослідженнях отримані суперечливі результати функціонування цитокінової мережі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, наприклад, інтерферону- γ [10, 11], ІЛ-4 [11, 12], ІЛ-2 [11, 13] та інших цитокінів [11, 14]. У той же час, дослідження ролі інтерлейкіну-17 при ВІЛ-інфекції досить обмежені.

Метою дослідження була оцінка концентрації ІЛ-17 у сироватці крові хворих на ВІЛ-інфекцію на різних стадіях захворювання, з різним ступенем імунодефіциту, а також залежно від проведення ВААРТ.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 70 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували на обліку в Запорізькому обласному СНІД-центрі. Середній вік хворих становив 34 роки (від 23 до 47). Жінок було 30, чоловіків – 40. У 25 пацієнтів діагностовано I-II клінічну стадію ВІЛ-інфекції, у 22 – III клінічну стадію, у 23 – IV клінічну стадію (відповідно до класифікації ВООЗ, 2006). Середній строк перебування на диспансерному обліку з моменту виявлення ВІЛ-інфекції становив 5 років (від 1 до 10 років). Серед досліджуваних хворих 44 пацієнти отримували ВААРТ протягом 1-5 років.

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

Визначення концентрації ІЛ-17 у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем Вектор-Бест (Росія). Кров отримували вранці, натще. Одразу проводилося центрифугування, сироватку заморожували при -40 °С і зберігали до проведення аналізу. Кожну сироватку заморожували і розморожували тільки один раз. Термін зберігання не перевищував 2 місяці.

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

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.0 (STATSOFT). На початковому етапі перевіряли досліджувані ознаки на відповідність їх нормальному розподілу з використанням графічного методу та W-критерію Шапіро-Уїлка. Більшість досліджуваних ознак не мала нормального розподілу, тому для подальшого статистичного аналізу використовували непараметричні методи. Дані представлені у вигляді Me (LQ-UQ), де Me – медіана, LQ-UQ – інтерквартильний розмах (якщо інше не зазначено). При порівнянні декількох незалежних груп використовували дисперсійний аналіз Краскала-Уоліса. Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна-Уїтні. Розбіжності вважали статистично значимими при $p < 0,05$. Для проведення кореляційного аналізу використовували ранговий метод Спірмена.

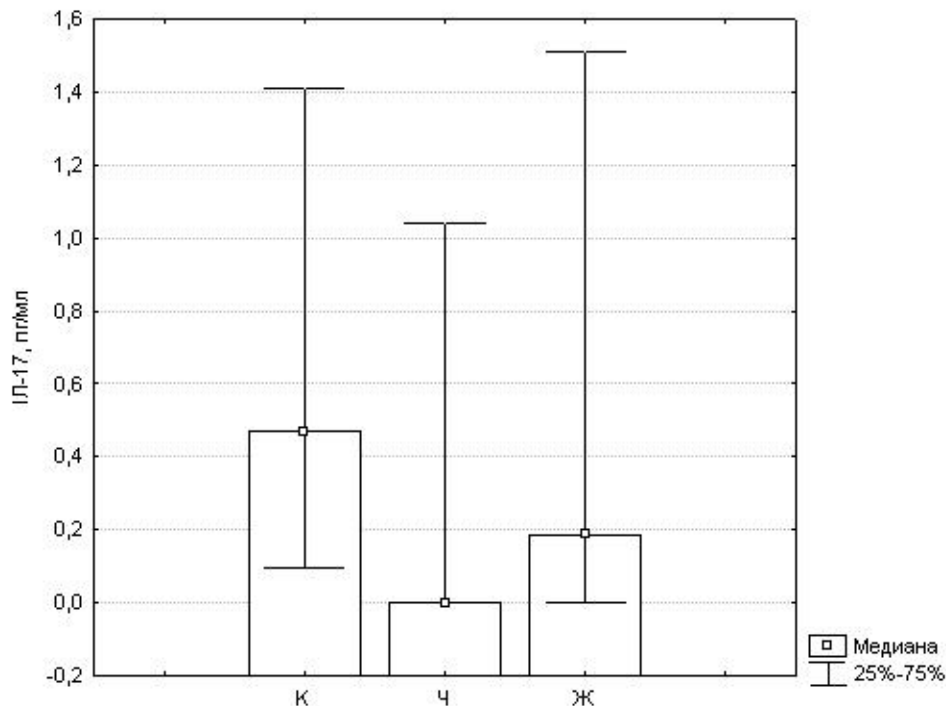
Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстежених у 51 % (37 пацієнтів) вміст сироваткового ІЛ-17 не визначався, в той час як у контрольній групі лише в одному випадку зареєстрований негативний результат тесту. Середній рівень ІЛ-17 у контрольній групі склав 0,47 (0,1-1,4).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При порівнянні концентрації ІЛ-17 у хворих на ВІЛ-інфекцію різної статі і віку, а також з різними стадіями захворювання (за класифікацією ВООЗ, 2006) суттєвих відмінностей і жодної кореляції виявлено не було (мал. 1). Відмічалась тенденція

до підвищення вмісту ІЛ-17 у хворих з IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції (мал. 2). Це може свідчити про існування залежності концентрації сироваткового ІЛ-17 від ступеня імунodefіциту.



Мал. 1. Концентрація сироваткового ІЛ-17 у хворих різної статі: К – контрольна група, Ч – хворі чоловіки, Ж – жінки.

Втім, класифікація ВООЗ не враховує кількість CD4-лімфоцитів у визначенні клінічної стадії, а базується лише на клініко-діагностичних ознаках. Як відомо, опортуністичні інфекції у більшості випадків розвиваються при числі CD4-лімфоцитів менше 200 мкл⁻¹ і є головною причиною клінічних проявів і смерті при ВІЛ-інфекції [13].

Також серед наших хворих була група пацієнтів, які отримували ВААРТ, що дозволяє запобігти і вилікувати СНІД-індикаторні захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, і зменшити ризик смерті хворих, за рахунок пригнічення реплікації ВІЛ та відновлення функції імунної системи.

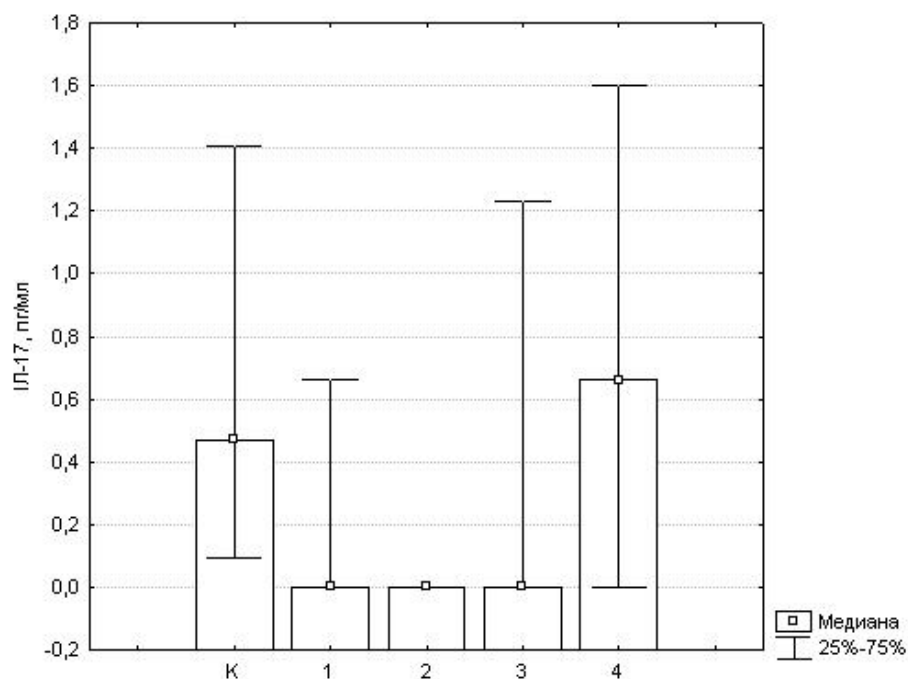
Тому в подальшому ми розділили хворих залежно від ступеня імунodefіциту (за рівнем CD4-лімфоцитів) і наявності чи відсутності ВААРТ на чотири групи: 1-а група – 28 пацієнтів з рівнем CD4-лімфоцитів >200 мкл⁻¹, які отримували ВААРТ; 2-а група – 16 пацієнтів з рівнем CD4-лімфоцитів <200 мкл⁻¹, які отримували ВААРТ; 3-я група – 16

пацієнтів з рівнем CD4-лімфоцитів >200 мкл⁻¹, які не отримували ВААРТ; 4-а група – 10 пацієнтів з рівнем CD4-лімфоцитів <200 мкл⁻¹, які не отримували ВААРТ.

Показники клітинної ланки імунітету в досліджуваних групах хворих були типовими (табл. 1) і свідчили про суттєве зниження абсолютного і відносного рівня CD4-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, загальної кількості Т-лімфоцитів і відносно підвищення кількості CD8-лімфоцитів порівняно з контрольною групою.

При порівнянні середніх показників сироваткового ІЛ-17 у хворих досліджуваних груп (табл. 2) зареєстроване значне підвищення, порівняно з контрольною групою, концентрації ІЛ-17 у хворих на ВІЛ-інфекцію з рівнем Т-хелперів нижче 200 мкл⁻¹, які не отримували ВААРТ (4 група). У той же час суттєвої кореляції між вмістом ІЛ-17 і рівнем CD4-лімфоцитів або проведенням ВААРТ не виявлено. Показники в інших групах достовірно не відрізнялися від контрольної групи.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Концентрація сироваткового ІЛ-17 у хворих з різними стадіями ВІЛ-інфекції. К – контрольна група, 1-4 – стадії ВІЛ-інфекції.

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету в обстежених хворих

Показник	Контрольна група (n=11)	Група				р Краскела-Уоліса
		1-а (n=28)	2-а (n=16)	3-я (n=16)	4-а (n=10)	
CD3, %	74 (63-79)	78 (72-82)	75 (58-84)	87 (77-90)	75 (51-78)	0,007
CD3, абс.	1482 (1328-2270)	1216 (843-1760)	724 (589-1017)	1482 (1271-1992)	709 (535-997)	< 0,001
CD4, %	47 (30-50)	27 (19-31)	12 (7-15)	25 (14-29)	6 (3-10)	< 0,001
CD4, абс.	1067 (706-1325)	362 (282-591)	128 (97-169)	420 (245-586)	84 (24-113)	< 0,001
CD8, %	24 (22-31)	48 (37-54)	57 (47-68)	59 (51-64)	61 (43-68)	< 0,001
CD8, абс.	621 (380-709)	712 (444-1120)	533 (438-810)	983 (729-1557)	558 (466-800)	0,07
CD4/CD8	1,70 (1,0-2,3)	0,6 (0,4-0,8)	0,2 (0,20-0,30)	0,4 (0,25-0,6)	0,2 (0,1-0,2)	< 0,001

Таблиця 2

Концентрація сироваткового ІЛ-17 у хворих з різним числом CD4-лімфоцитів залежно від проведення ВААРТ

Показник	Контрольна група (n=11)	Група				р Краскела-Уоліса
		1-а (n=28)	2-а (n=16)	3-я (n=16)	4-а (n=10)	
ІЛ-17, пг/мл	0,47 (0,1-1,4)	0,4 (0-0,94)	0,28 (0-1,42)	0,25 (0-1,7)	1,22 (0,6-2,6)*	0,027

Примітка: * – $p < 0,05$ за критерієм Мана-Уїтні порівняно з контрольною групою.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кореляційний аналіз також не виявив жодних кореляцій між вмістом ІЛ-17 у сироватці крові та іншими імунологічними і лабораторними показниками в обстежених хворих.

За результатами дослідження зафіксоване значиме підвищення вмісту ІЛ-17 в сироватці крові у хворих на ВІЛ-інфекцію зі значним ступенем імунодефіциту, які не отримували ВААРТ.

У хворих на ВІЛ-інфекцію відмічається істотне зменшення субпопуляції Тх17, у тому числі у лімфоїдних тканинах, асоційованих зі слизовими оболонками (травного каналу, дихальних шляхів). Саме тут Тх17 виконують дуже важливі функції контролю локальної мікрофлори і пригнічення її транслокації (з кишечника) у внутрішнє середовище організму. Провідну роль при цьому відіграє локальна секреція ІЛ-17, який також підтримує активну проліферацію гастроінтестинальних ентероцитів, що є активним захисним механізмом [3, 4].

Пригнічення функції Тх17, за рахунок їх ушкодження ВІЛ, призводить до порушення цілісності епітелію слизових оболонок і транслокації мікроорганізмів та їх токсинів безпосередньо у кров з подальшим системним розповсюдженням. Як результат має місце системна імунна активація, яка призводить до вибуху реплікації ВІЛ у Т-хелперах з подальшим різким зниженням кількості CD4-лімфоцитів і прогресуванням захворювання. При цьому у хворих розвиваються різні опортуністичні інфекції, зокрема бактерійні і грибкові, при яких Тх17 відіграють важливу захисну роль. Відповідно має місце підвищення продукції низки цитокінів Тх17, зокрема ІЛ-17, вже не тільки локально на слизових оболонках, а також підвищується концентрація у сироватці крові. Це і зафіксовано у хворих 4-ї групи. У більшості хворих цієї групи були тяжкі СНІД-індикаторні ураження, в тому числі бактерійної і грибкової етіології.

Призначення ВААРТ приводить до пригнічення вірусної реплікації, підвищення кількості Т-хелперів, у тому числі Тх17, що відновлює їх функцію на слизових оболонках. Наслідком цього є зменшення транслокації мікрофлори та пригнічення системної імунної активації, що відображається у зниженні вмісту прозапальних цитокінів (у т.ч. ІЛ-17).

Таким чином, підвищення вмісту ІЛ-17 у сироватці крові хворих на ВІЛ-інфекцію може розглядатися як маркер системної імунної активації у пацієнтів зі значним зниженням кількості CD4-лімфоцитів і розвитком опортуністичних інфекцій.

Висновки

1. Рівень сироваткового ІЛ-17 у хворих на ВІЛ-інфекцію не залежить від статі, віку хворих і клінічної стадії (за класифікацією ВООЗ).

2. У хворих на ВІЛ-інфекцію зі значним ступенем імунодефіциту (CD4-лімфоцити <200 мкл⁻¹), які не отримують високоактивну антиретровірусну терапію, відмічається підвищення вмісту ІЛ-17 у сироватці крові.

3. Підвищення вмісту ІЛ-17 у сироватці крові хворих на ВІЛ-інфекцію може розглядатися як маркер системної імунної активації на фоні значного зниження кількості CD4-лімфоцитів у пацієнтів з кінцевими стадіями захворювання.

Література

1. Mosmann T.R., Coffman R.L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties // *Annu. Rev. Immunol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 145-173.
2. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm // *Immunol. Today.* – 1997. – Vol. 18. – P. 263-266.
3. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid / Mucida D., Park Y., Kim G. et al. // *Science.* – 2007. – Vol. 317. – P. 256-260.
4. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing ROR gamma function / Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M. et al. // *Nature.* – 2008. – Vol. 453. – P. 236-240.
5. CD4 T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism / Chung D.R., Kasper D.L., Panzo R.J. et al. // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 1958–1963.
6. Endogenous IL-17 as a mediator of neutrophil recruitment caused by endotoxin exposure in mouse airways / Miyamoto M., Prause O., Sjostrand M. et al. // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 4465-4472.
7. Roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection / Happel K.I., Zheng M., Young E. et al. // *J. Immunol.* – 2003 – Vol. 170 – P. 4432-4436.
8. Nielsen H., Kharazmi A., Faber V. Blood monocyte and neutrophil functions in the acquired immune deficiency syndrome // *Scand. J. Immunol.* – 1986. – Vol. 24. – P. 291-296.
9. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense / Ye P., Rodriguez F.H., Kanaly S. et al. // *J. Exp. Med.* – 2001. – Vol. 194. – P. 519-527.
10. Frequency of cytokine-producing T cells in HIV-infected patients treated with stavudine, didanosine, and zidovudine / Levacher M., Bouscarat F., Landman R. et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2000. – Vol. 16. – P. 1869-1875.
11. Intracellular production of type I and type II cytokines during HIV-1 progression in Thai patients / Onlamoon N., Lerdwana S., Ratanasuwana W. et al. // *Asian Pac. J. Allergy. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 43-48.
12. Cytokine profile in human immunodeficiency virus positive patients with and without tuberculosis / Agarwal S.K., Singh A., Anuradha S. et al. // *J. Assoc. Physicians. India.* – 2001. – Vol. 49. – P. 799-802.

13. Reduction in interleukin-2-producing cells but not Th1 to Th2 shift in moderate and advanced stages of human immunodeficiency virus type-1-infection: Direct analysis of intracellular cytokine concentrations in CD4 CD8T cells / Tanaka M., Hirabayashi Y., Gatanaga H. et al. // Scand. J. Immunol. – 1999. – Vol. 50. – P 550-554.

14. Breen E.C. Pro- and anti-inflammatory cytokines in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome // Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 95. – P. 295-304.

15. Interleukin-17, a T-cell-derived cytokine, promotes tumorigenicity of human cervical tumors in nude mice / E. Tartour, F. Fossiez, L. Joyeux et al. // Cancer. Res. – 1999. – Vol. 59. – P. 3698-3704.

IL-17 SERUM LEVELS IN HIV-INFECTED PATIENTS

D.H. Zhyvytsia

SUMMARY. TH-17 cells have been shown to play a role in bacterial defense, acute inflammation and autoimmunity. We analyzed IL-17 serum levels in 26 HIV-infected patients naive of antiretroviral treatment and in 44 patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). When they were stratified according to the CD4, IL-17 levels were significantly increased in patients naive of antiretroviral treatment with CD4-cells <200/ml compared to controls. No correlation was observed between IL-17 and stage of disease, sex, other immunological parameters.

Key words: IL-17, HIV-infection, HAART.

Отримано 23.03.2011 р.

© Рябоконь Ю.Ю., Туманський В.О., Светличенко Т.Г., 2011
УДК 616.36-002.2:616.61-06]-07

Ю.Ю. Рябоконь, В.О. Туманський, Т.Г. Светличенко

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С (сучасні уявлення про механізми розвитку, клінічні спостереження)

Запорізький державний медичний університет, Запорізька обласна клінічна лікарня

Наведені дані літератури та власні спостереження HCV-асоційованого ураження нирок. Показано, що ураження нирок можуть бути як першими клінічними проявами, так і розвинутиися через декілька років після інфікування. Ренальна симптоматика у ряду хворих суттєво домінує в клініці захворювання, при цьому ураження печінки характеризується розвитком хронічного гепатиту С (ХГС) малої активності.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ураження нирок.

Серед хронічних захворювань печінки гепатит С привертає особливу увагу дослідників не тільки у зв'язку з ростом захворюваності та несприятливими наслідками, але й особливостями

перебігу [1, 2]. Крім уражень печінки, HCV-інфекція асоційована з позапечінковими проявами, частота розвитку яких коливається від 40 до 76 % [3, 4]. У ряду пацієнтів позапечінкові ознаки є першими проявами HCV-інфекції, в інших – розвиваються через декілька років після виявлення збудника [5].

Для хронічного ХГС характерна висока частота системних проявів, які переважно асоційовані зі змішаною кріоглобулінемією (КГЕ). Клінічні прояви виникають приблизно у 50 % пацієнтів зі змішаною КГЕ, до того ж, їх коло виходить за межі тріади Мельтцера, постійно поповнюючись новими синдромами. Найбільш прогностично значущим серед них є ураження нирок, при цьому ризик

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

розвитку ренальної дисфункції вірогідно підвищується більше ніж у 2 рази при розвитку й прогресуванні у хворих на ХГС змішаної КГЕ [5-7]. Відомо, що ренальна клінічна симптоматика, як і інші системні прояви змішаної КГЕ, корелює з вмістом циркулюючих кріоглобулінів [8-11], при цьому превалювання низького вмісту кріокриту у пацієнтів зі змішаною КГЕ і ХГС, імовірно, пояснює варіанти субклінічного перебігу цього стану [8, 12]. Автори [13] припускають, що випадки асоціації ХГС та хронічної хвороби нирок без чіткої «ниркової» симптоматики і васкуліту є ранніми стадіями або особливими формами імунотоксичного ураження нирок, що перебігають на тлі низького вмісту кріокриту і циркулюючих імунних комплексів. На думку авторів [14], наявність змішаної КГЕ не є обов'язковою умовою розвитку HCV-асоційованої нефропатії. За результатами прижиттєвого морфологічного дослідження нирок, у хворих на ХГС в стадії цирозу печінки в 25 випадках з 30 за відсутності КГЕ були виявлені різні варіанти імунотоксичних гломерулопатій, незважаючи на відсутність у більшості хворих вираженої протеїнурії та зниження швидкості клубочкової фільтрації [14].

Загальні клінічні прояви ураження нирок у хворих з HCV-інфекцією можуть варіювати від безсимптомних змін в аналізах сечі (протеїнурія, мікрогематурія) до розвитку швидко прогресуючого нефритичного синдрому і гострого ураження нирок ренального характеру. У ряді випадків, особливо при латентному перебігу ХГС, ренальна симптоматика може стати клінічним дебютом інфекційного процесу [15] або домінувати в клінічній картині захворювання та визначати найближчий прогноз [15, 16].

Розвитку будь-яких форм гломерулопатій, що верифікуються при морфологічному дослідженні, клінічно відповідає поява значної протеїнурії (>1 г/добу), гематурії, нефритичного і нефротичного синдромів [8] при суттєвій варіації темпів розвитку термінальної ниркової недостатності. При поєднанні ХГС зі змішаною КГЕ і вторинним мембранозно-проліферативним гломерулонефритом ниркові й інші системні прояви можуть з'являтися одночасно, а рецидиви гострого нефритичного синдрому нерідко співпадають з появою шкірно-геморагічного васкуліту [8].

Причиною хронічної ниркової недостатності у хворих на ХГС вважається розвиток різних варіантів гломерулопатій: хвороба мінімальних змін, фокально-сегментарний гломерулосклероз, ме-

зангіально-проліферативний гломерулонефрит, мембранозний гломерулонефрит. Провідне місце займає мембранозно-проліферативний гломерулонефрит переважно 1-го типу, що є найчастішим морфологічним діагнозом при HCV і більш ніж в 80 % випадків пов'язаний зі змішаною КГЕ [17, 18]. Розвиток кріоглобулінемічного гломерулонефриту обумовлений формуванням циркулюючих імунних комплексів, що містять кріоглобуліни, осіданням їх у мікроциркуляції і ушкодженням стінки судин, тобто васкулітом [13, 19]. Ниркові депозити спостерігаються при світловій мікроскопії у вигляді лінійних гомогенних відкладень вздовж капілярних стінок клубочків і стінок тубулоінтерстиціальних судин, а також у вигляді гранулярних чітко обрисованих відкладень у цитоплазмі мезангіальних клітин і парамезангіальних просторів [20]. У складі депозитів при імунотоксичному дослідженні виявляють структурні і неструктурні білки HCV, імунотоксичні (як правило, IgM, рідше IgG), C3 фракцію комплементу [20]. Відкладення імунних комплексів у нирках пов'язують з частковим афінитетом IgM до ревматоїдного фактору гломерулярного матриксу [19]. В подальшому, в результаті відкладення депозитів у капілярах нирок, запускається каскад патологічних реакцій активації системи комплементу [21] і факторів згортання крові [13], що супроводжується розвитком часткових тромбозів [8, 19] і реактивним стовщенням базальної мембрани [20]. Відкладення депозитів є стимулом для підсилення проліферативної активності мезангіальних клітин, їх фібробластичної трансформації з підсиленням синтезу мезангіального матриксу, а також міграції імунних клітин з подальшим розвитком фіброзу [8, 19, 20]. Мезангіальна проліферація, що розповсюджена, експансія мезангіального матриксу з полями центробулярного склерозу є несприятливими ознаками і клінічно проявляються розвитком масивної протеїнурії, нефротичного синдрому [19].

Мета роботи – проаналізувати особливості перебігу HCV-асоційованого хронічного гломерулонефриту за даними нефрологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні (ЗОКЛ).

Пацієнти і методи

Під спостереженням у нефрологічному відділенні ЗОКЛ було 10 хворих на хронічний гломерулонефрит, асоційований з ХГС. Чоловіків було 7, жінок – 3. Вік хворих коливався від 33 до 65 років, в середньому склав $(45,7 \pm 3,9)$ років. Отримані дані оброблені методами варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті проведеного аналізу виявлено, що при ушпиталенні в нефрологічне відділення більшість хворих скаржилася на виражену слабкість, задишку, біль голови, що супроводжував появу артеріальної гіпертензії, сухість в роті, ніктурію, швидке (протягом 3-6 міс.) зниження маси тіла, набряки нижніх кінцівок; рідше хворих турбувало зниження апетиту, нудота, носові кровотечі, блювота, у кожного п'ятого було відзначено тривалий (протягом 6-12 міс.) субфебрилітет, свербіння шкіри, одна пацієнтка відзначала тяжкість у правому підребер'ї.

У більшості хворих (80 %) хронічний гломерулонефрит та хронічна HCV-інфекція були діагностовані одночасно при первинному лікуванні в нефрологічному відділенні. В 1 пацієнта ХГС було діагностовано за 10 років до маніфестації хронічного гломерулонефриту. В 1 випадку діагноз ХГС було встановлено лише після тривалого лікування з приводу геморагічного васкуліту та хронічного гломерулонефриту. Проте 2 хворих мали в анамнезі перенесений гострий вірусний гепатит, етіологія якого раніше не була підтверджена. Незважаючи на наявність скарг, 3 пацієнти виявлені активно – під час профілактичних оглядів була виявлена протеїнурія, зокрема в 1 хворій значна (3,3 г/л).

За результатами обстежень у всіх хворих при ушпиталенні в нефрологічне відділення було діагностовано нефротичний або сечовий синдроми. Рівень протеїнурії коливався від 0,165 до 3,3 г/л, в середньому склав $(0,95 \pm 0,20)$ г/л, кількість еритроцитів коливалася від 15 в полі зору до 2/3 поля зору. При цьому у 4 осіб рівень протеїнурії перевищував 1 г/добу. У 2 випадках через тяжке ураження нирок хворим проводився гемодіаліз. Наявність цих змін супроводжувалася підвищенням вмісту креатиніну крові від 124 до 1290 мкмоль/л, в середньому до $(359,9 \pm 118,8)$ мкмоль/л, сечовини крові – до $(13,3 \pm 2,8)$ ммоль/л. У значної частини хворих (90 %) маніфестація хронічного гломерулонефриту супроводжувалася артеріальною гіпертензією з підйомом систолічного артеріального тиску від 140 до 240 мм рт.ст., в середньому до $(189,4 \pm 12,1)$ мм рт.ст., діастолічного артеріального тиску – від 90 до 140 мм рт.ст., в середньому до $(114,4 \pm 6,2)$ мм рт.ст. В 1 пацієнта на тлі артеріальної гіпертензії розвинувся геморагічний інсульт. Закономірним був і розвиток анемії зі зниженням кількості еритроцитів до $(2,87 \pm 0,18)$ Т/л, вмісту гемоглобіну до $(96,8 \pm 6,0)$ г/л, підвищенням ШОЕ до $(49,2 \pm 5,1)$ мм/год.

Крім розвитку хронічного гломерулонефриту, асоційованого з ХГС, у пацієнтів були відзначені й інші позапечінкові прояви хронічної HCV-інфекції, а саме геморагічний васкуліт, синдром Рейно в поєднанні з полінейропатією, гіпотиреоз, в 1 хворого через 6 років ХГС розвинувся цукровий діабет 2-го типу. В 1 випадку виникла підозра на наявність у хворого вузликового періартеріїту, однак протягом лікування цей діагноз було виключено.

Аналіз клінічної симптоматики показав, що клініко-лабораторні прояви хронічного гломерулонефриту суттєво превалювали над проявами ураження печінки. При огляді пацієнтів у більшості відзначено збільшення розмірів печінки, в 1 пацієнтки збільшення розмірів селезінки та прояви портальної гіпертензії. Однак, за результатами дослідження печінкових проб, у 7 хворих (70 %) активність АлАТ була в межах норми, а у 3 – активність цього ферменту перевищувала норму лише в 1,5-1,9 разу. Показник тимолової проби був підвищеним у 4 хворих від 7,7 до 20 од., в середньому склав $(12,8 \pm 2,6)$ од. Наводимо клінічне спостереження.

Хворому Д., 1971 р.н., діагноз ХГС (anti-HCV+, HCV-RNA+, 3а генотип), малої активності вперше був встановлений у 2007 р. Проте з анамнезу захворювання стало відомим, що геморагічний васкуліт з ураженням суглобів, шлунково-кишкового тракту та нирок був діагностований в 1993 р. при лікуванні в ревматологічному відділенні ЗОКЛ. При надходженні до стаціонару пацієнта турбували слабкість, артралгії переважно в ліктьових і колінних суглобах, поява висипу на нижніх кінцівках.

При огляді виявлено субфебрилітет, наявність дрібноплямистого геморагічного висипу на шкірі обох гомілок, стоп, в ділянці колінних та ліктьових суглобів. В аналізах сечі на той час виявлено високу протеїнурію – 14,9 ‰, еритроцити – все поле зору, лейкоцити – 1/2 поля зору. При біохімічному дослідженні крові показники сечовини та креатиніну, білірубину і тимолової проби були не змінені, активність АлАТ у сироватці крові перевищувала норму дуже незначно – в 1,1 разу, високим був вміст С-реактивного білка +++. На маркери вірусних гепатитів хворий не був обстежений, проте за даними епідеміологічного анамнезу відомо, що два роки тому був прооперований з приводу перфорації виразки 12-типалої кишки, операція супроводжувалася гемотрансфузіями. Після лікування преднізолоном, азатіоприном, нестероїдними протизапальними препаратами, амінокапроною кислотою, тренталом хворий був виписаний з позитив-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ною динамікою. В подальшому в клініці захворювання переважав хронічний гломерулонефрит з вираженим нефротичним синдромом, тому пацієнт 1-2 рази на рік лікувався в нефрологічному відділенні ЗОКЛ. Неодноразово були проведені курси патогенетичного лікування з включенням кортикостероїдів, цитостатиків, гепарину, тренталу. Нефротичний синдром був трансформований в сечовий, проте мали місце часті загострення хронічного гломерулонефриту з поверненням проявів нефротичного синдрому. З 2000 р. зафіксоване стабільне підвищення показників азотемії (креатинін крові коливається в межах 129-232 мкмоль/л), з 2002 р. стабільною є артеріальна гіпертензія. З 2005 р. відзначено підвищення активності АлАТ у межах 1,8-2,3 ммоль/(л·год). Вперше обстежений на маркери вірусних гепатитів у 2007 р.: було виявлено anti-HCV+, HCV-RNA+, 3а генотип. При УЗД органів гепатобіліарної системи зареєстровано збільшення розмірів печінки та селезінки, підвищення ехогенності паренхіми печінки. В 2009-2010 рр. активність АлАТ коливалася в межах 340-172 од. (норма до 45 од.) при незмінених показниках вмісту білірубину і тимолової проби. У 2009 р. проведено морфологічне дослідження печінки (№ 28243-47/09), за результатами якого виявлено незначно підсилений поліморфізм ядер гепатоцитів, орієнтовно в 70 % гепатоцитів – велико- та середньокраплинний стеатоз, у 10 % – білкова дистрофія середньої інтенсивності, в поодиноких гепатоцитах – явища балонного цитолізу. Внутрішньоклітинні холестази відсутні. У 18 часточках виявлено 10 вогнищ імунноклітинного кілінгу гепатоцитів і 6 тілець Каунсильмена. У 6 часточках – слабка сегментарна інфільтрація внутрішньочасткових синусоїдів лімфоцитами. У деяких часточках визначається сегментарна колагенізація внутрішньочасткових синусоїдів і слабка колагенізація централобулярних вен. У всіх портальних трактах – слабкий фіброз, в 11 портальних трактах – середнього ступеня інфільтрація імуноцитами з утворенням 11 імунноклітинних східчастих некрозів. **Висновок:** Стеатоз 70 % гепатоцитів (S 3), помірна активація імунноклітинної системи й колагеноутворення в печінці (F 1).

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворого такі позапечінкові прояви HCV-інфекції, як геморагічний васкуліт з характерною локалізацією висипу та розвитком гломерулонефриту з нефротичним синдромом, імовірно, були першими проявами HCV-інфекції. Ренальна симптоматика тривалий час домінувала в клініці HCV-інфекції, при цьому біохімічні ознаки гепатиту з'явилися значно пізніше, що обумовило пізню специфічну діагностику. Результати морфологічного

дослідження гепатобіоптатів, насамперед низька стадія фіброзу печінки та помірно виражені явища імунноклітинного запалення, також демонструють превалювання позапечінкових проявів ХГС над печінковими.

Дані сучасної літератури демонструють в багатьох наукових дослідженнях [22] часте ураження нирок при гепатиті С. Залучення нирок до патологічного процесу при HCV-інфекції у хворих з наявністю геморагічного васкуліту виявляється як у дебюті хвороби, так і через декілька місяців або навіть років після її початку [22]. При цьому насамперед для ХГС малої активності характерною є висока частота системних проявів, у тому числі тяжких, найбільш прогностично значущим серед яких є ураження нирок з розвитком гломерулонефриту [5, 7].

Висновки

1. Ураження нирок можуть бути як першими клінічними проявами HCV-інфекції, так і розвинутиися через декілька років після інфікування.
2. Ренальна симптоматика у ряду хворих суттєво домінує в клініці захворювання, при цьому ураження печінки характеризується розвитком ХГС малої активності й навіть тривалою нормальною активністю АлАТ у сироватці крові.
3. Розширення знань про позапечінкові прояви ХГС, зокрема особливості ренальної симптоматики, дозволить покращити своєчасність діагностики HCV-інфекції.

Література

1. Вірусні гепатити і рак печінки / М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконь, В.С. Копча. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 188 с.
2. Малый В.П. HCV-инфекция (острая и хроническая). – Киев, 2005. – 292 с.
3. Stefanova-Petrova D.V., Tzvetanska A.H., Naumova E.J. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 48. – P. 6518-6528.
4. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Рос. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 13-18.
5. Крель П.Е., Цинзерлинг О.Д. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость // Терапевт. архив. – 2009. – № 11. – С. 63-68.
6. Урясьева О.О. Ризик розвитку реальної дисфункції у хворих із прогресуючою змішаною кріоглобулінемією // Укр. ревматол. журн. – 2009. – № 2 (36). – С. 22-24.
7. Gumber S.C., Chopa S. Hepatitis C: a multifaceted disease: review of extrahepatic manifestations // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 123, N 8. – P. 615-620.

8. Roccatello D., Fornasieri A., Giachino O. Multi study on hepatitis C virus related cryoglobulinemia glomerulonephritis // Am. J. Kidney Dis. – 2007. – Vol. 49, N 1. – P. 69-75.
9. Sabry A.A., Sobh M.A., Irving W.L. A comprehensive of the association between hepatitis C virus and renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17, N 2. – P. 239-245.
10. Lamprecht P., Gutzeit O., Csernok E. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21, Suppl. 32. – P. 89-94.
11. Koskinas J., Kilidireas C., Karandreas N. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinaemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon- α 2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study // Liver Int. – 2007. – Vol. 27, N 3. – P. 414-420.
12. Liakina V., Speiciene D., Irnius A. Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection // Med. Sci. Monitor. – 2002. – Vol. 8, N 1. – P. 31-36.
13. Добронравов В.А., Дунаева Н.В. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С // Нефрология. – 2008. – № 4. – С. 9-19.
14. McGuire B.M., Julian B.A., Bynon J.S. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 144, N 10. – P. 735-741.
15. Hepatitis C and renal insufficiency / Wong W., Denton M., Rennke H.G., Lin G. // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44. – P. 924-929.
16. Fisher M.E., Rossini M., Simmons E. A women with chronic hepatitis C infection and nephritic syndrome who multiple renal lesions after interferon alfa therapy // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44, N 3. – P. 567-573.
17. Agvello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatic virus infection // Springer. Semin. Immunopathology. – 1997. – Vol. 19. – P. 111-129.
18. Случай криоглобулинемического гломерулонефрита при гепатите С / Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г. и др. // Нефрология. – 2007. – № 4. – С. 99-103.
19. Fornasieri A., D'Amico G. Type II cryoglobulinemia hepatitis C virus infection: glomerulonephritis // Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11, N 4. – P. 25-30.
20. Sansonno D., Gesualdo L., Manno C. Hepatitis-virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferativ glomerulonephritis // Hepatology. – 1997. – Vol. 25, N 5. – P. 1237-1244.
21. Zignego A., Ferri C., Glannelli F. Prevalence rearrangement in patients with chronic hepatitis C related mixed cryoglobulinemia with or without B-lymphomas // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 137, N 7. – P. 571-580.
22. Forton D.M., Thomas H.C., Murphy C.A. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patient with mild liver disease // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 433-439.

PECULIARITIES OF THE LESION OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C (MODERN CONSIDERATIONS ABOUT MECHANISMS DEVELOPMENT, CLINICAL OBSERVATIONS)

Yu.Yu. Ryabokon, V.O. Tumansky, T.H. Svetlychenko

SUMMARY. *There are presented the literature data and own supervisions of HCV-associated lesion of kidneys. The lesion of kidneys can be as the first clinical implication, and develops in some years after a becoming infected. The renal symptoms in a series of patients essentially dominates in clinic disease, thus the liver lesion is characterized by the development of small activity chronic hepatitis C.*

Key words: *chronic hepatitis C, lesion of kidneys.*

Отримано 16.03.2011 р.

М.С. Суренко, О.П. Шевченко

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ПРОТЕОЛІТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ГОСТРИХ І ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ І ЦИРОЗАХ ПЕЧІНКИ

Дніпропетровська державна медична академія

Обстежено 185 хворих з гострими і хронічними вірусними гепатитами (ВГ), цирозом печінки (ЦП), механічною жовтяницею (МЖ). Виявлено зміни активності матриксних металопротеїназ (ММП), рівня гіалуронової кислоти (ГК) та фібронектину (ФН) у різних групах хворих залежно від етіології, клінічного перебігу та активності процесу, що може стати допоміжним критерієм диференційної діагностики.

Ключові слова: вірусні гепатити, фібронектин, ММП-2, ММП-9, гіалуронова кислота.

Питання прогнозу перебігу ВГ, диференційної діагностики гострих і ХВГ, ЦП та МЖ, незважаючи на значні досягнення сучасної науки, залишаються недостатньо вирішеними. Патогенетична терапія хворих на ВГ, ХВГ і ЦП, з урахуванням активності протеолітичних процесів, недостатньо повно вивчена і обґрунтована [1, 2].

Для діагностики стадії фіброзу так званим «золотим стандартом» вважається голкова пункційна біопсія печінки. Проте вона є інвазивною процедурою, має ряд протипоказань, можливих ускладнень, потребує високої кваліфікації лікаря-морфолога і т. ін. [3]. Тому багатьма авторами пропонуються різні біохімічні тести і шкали для визначення стадій фіброзу печінки з порівняльною характеристикою біохімічних показників і морфологічних даних у печінці [4-6]. До таких маркерів деякі автори відносять ММП, ГК, ФН [7-13]. У вітчизняній літературі ми не знайшли праць, де б обговорювалось дослідження активності протеолітичних процесів при ВГ, ХВГ, ЦП на підставі вивчення активності ММП та компонентів екстрацелюлярного матриксу як їх субстратів, а саме ГК і ФН.

Пацієнти і методи

Обстежено 185 хворих віком від 18 до 70 років. Серед них: хворих на гострий ВГ – 60, а саме: на ГГА – 21, на ГГВ – 39; хворих на ХВГ – 66, з них на ХГВ – 10,

на ХГС – 40, на мікст-гепатити (ХГ В+С) – 16; хворих на цироз печінки вірусного генезу – 47 (10 з ЦП класу В та 37 – класу С за Чайлд-Пью) та 12 хворих на механічну жовтяницю. Групу порівняння (контрольну) становили 30 здорових донорів крові.

У процесі роботи використовували такі методи дослідження: клініко-епідеміологічні, біохімічні, спеціальні біохімічні з визначенням у сироватці крові рівня ГК за методом Голда, вмісту плазматичного ФН та його фрагментів Дот-аналізом (твердофазним імуноферментним аналізом – тіФА) та імуноблотом, активності желатиназ, а саме, матриксних металопротеїназ ММП-2 та ММП-9 методом прямої желатин-зимографії з попереднім вертикальним електрофорезом, серологічні та молекулярно-генетичні дослідження методами ІФА і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у сироватці крові для визначення маркерів вірусів гепатитів А, В, С, сонографічні (УЗД органів черевної порожнини) та, за потреби, ендоскопічні (фіброезофагогастроуденоскопію – ФЕГДС та ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію – ЕРХПГ). Діагноз встановлено на підставі клініко-анамнестичних даних, підтверджено серологічно, а також біохімічними методами дослідження печінкового комплексу, білкових фракцій сироватки крові, УЗД черевної порожнини. Діагноз ЦП встановлювали за функціональним станом по Чайлд-Пью. Статистична обробка результатів здійснювалася з використанням параметричних і непараметричних методів біостатистики, реалізованих у пакетах ліцензійних програм *Microsoft Excel 2003* та *Statistica v6.1*.

Результати досліджень та їх обговорення

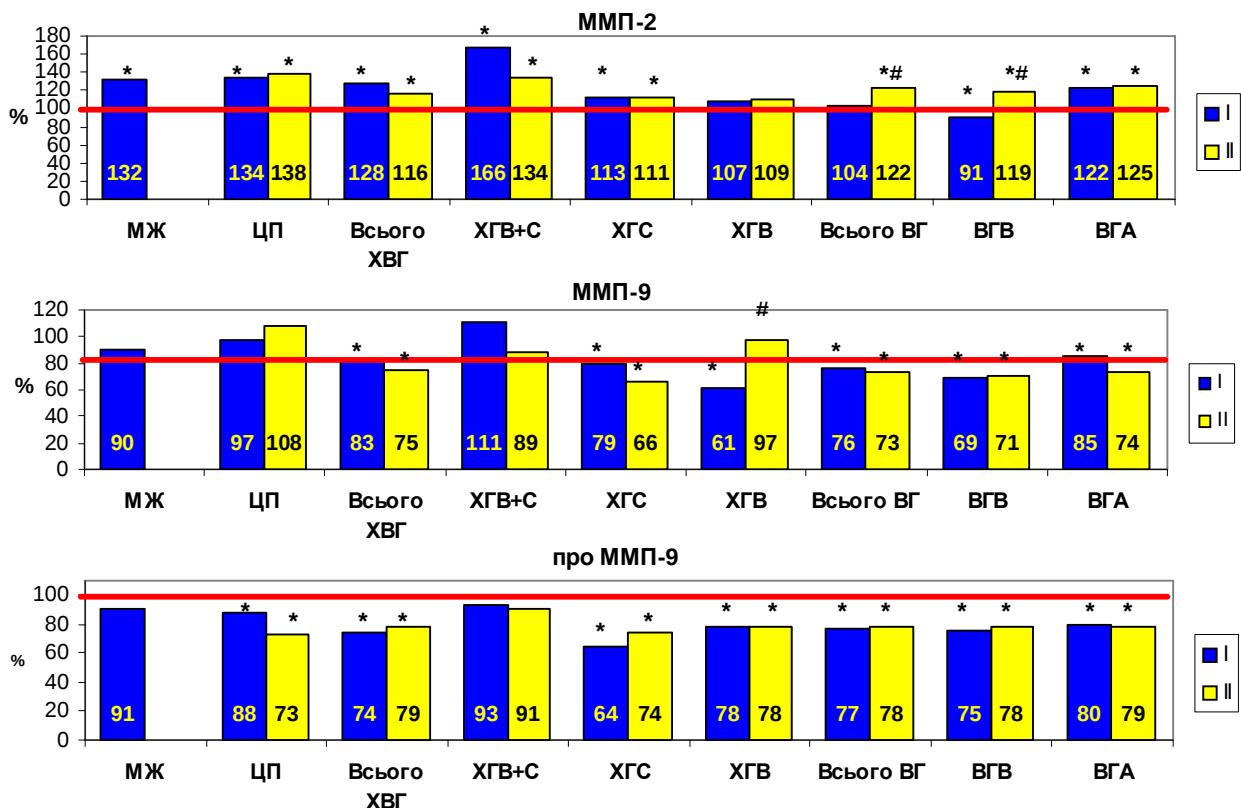
Під час дослідження було виявлено зміни активності желатиназ у всіх групах хворих. Так, желатиназа А (ММП-2) визначалась тільки в активній формі, а желатиназа В (ММП-9) – як в активній, так і в неактивній формі, у вигляді зимогенів (про-ММП-9). Активність ММП у контрольній групі (серед здорових людей) умовно була прийнята за 100 %.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Активність желатиназ змінювалась у значних межах, але майже у всіх групах хворих спостерігалось достовірне підвищення активності ММП-2 ($p < 0,05-0,001$) порівняно з контрольною групою, що було висвітлено у наших попередніх роботах [14]. Найбільші відмінності відзначались при цирозі печінки і хронічних мікст-гепатитах (мал. 1), причому в окремих випадках показники активності ММП в 2-2,8 разу перевищували норму. Це може вказувати на більшу активацію саме ММП-2

при цих нозологіях. На відміну від ММП-2, рівень активності про-ММП-9 і активної форми ММП-9 в більшості груп дослідження був значно меншим ($p < 0,05-0,001$) порівняно з контролем.

Серед хворих на ВГ при різних етіологічних чинниках у стадії ранньої реконвалесценції рівень ММП-9 не відновлювався до значень контрольної групи ($p < 0,01-0,001$), а рівень ММП-2 залишався високим ($p < 0,05-0,01$) (мал. 1).



Мал. 1. Динаміка активності протеолітичних ферментів (ММП-2 та ММП-9) в обстежених хворих на ВГ, ХВГ, ЦП, МЖ, де I – перше дослідження, II – друге дослідження, * - $p < 0,05-0,001$ порівняно із здоровими людьми; # - $p < 0,05-0,001$ у динаміці.

У хворих на ХВГ динаміка ММП залежала від етіологічного чинника: при ХГС спостерігались такі ж закономірності, як при ВГ, при ХГВ – активні форми желатиназ не відрізнялись від контролю ($p > 0,05$), а при мікст-гепатитах рівень ММП-2 залишався суттєво збільшеним порівняно з контролем – $(133,7 \pm 16,9) \%$ ($p < 0,001$) при статистично незміненому рівні ММП-9 ($p > 0,05$ у динаміці і щодо контролю).

Більш показовим виявився аналіз динаміки співвідношення ММП-2/ММП-9 у всіх групах хворих (табл. 1).

На I етапі дослідження в усіх групах хворих відзначалось достовірне ($p < 0,05-0,001$) збільшення співвідношення активних форм желатиназ порівняно з групою здорових донорів, прийнятою за 1. У динаміці досліджень серед хворих на гострі гепатити А і В спостерігалась тенденція ($p > 0,05$) до подальшого збільшення цього співвідношення. При ХВГ динаміка показника ММП-2/ММП-9 була іншою. Зокрема, при ХГС і мікст-гепатитах співвідношення практично не змінювалось і залишалось суттєво більшим за норму. При ХГВ цей показник достовірно зменшився в 1,7 разу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Динаміка співвідношення ММП-2/ММП-9 у різних групах хворих ($M \pm m$)

Група	I дослідження	II дослідження
ГА	$1,58 \pm 0,13^1$	$1,85 \pm 0,17^1$
ГВ	$1,68 \pm 0,21^1$	$1,97 \pm 0,18^1$
Всього ВГ	$1,64 \pm 0,13^1$	$1,93 \pm 0,13^1$
ХГВ	$2,32 \pm 0,38^1$	$1,36 \pm 0,25^2$
ХГС	$2,06 \pm 0,31^1$	$2,18 \pm 0,27^1$
ХГ В+С	$1,74 \pm 0,32^1$	$1,68 \pm 0,25^1$
Всього ХВГ	$2,03 \pm 0,21^1$	$1,96 \pm 0,19^1$
ЦП	$1,86 \pm 0,23^1$	$1,78 \pm 0,17^1$
Механічна жовтяниця	$1,81 \pm 0,29^1$	-

Примітки: ¹ – $p < 0,05-0,001$ порівняно із здоровими людьми; ² – $p < 0,05$ в динаміці порівняно з періодом розпапу.

($p < 0,05$), наблизившись у II дослідженні до показника здорових осіб ($p > 0,05$). При ЦП співвідношення ММП-2/ММП-9 також не зазнало суттєвих змін у динаміці і залишилось високим ($p < 0,001$ з контролем). При МЖ цей показник на висоті клінічних проявів захворювання становив у середньому $1,81 \pm 0,29$. Між вмістом ММП-2 та ММП-9 при ВГ та ХВГ з'являється прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,5$ та $0,35$, $p < 0,05$).

Дослідження вмісту гіалуронової кислоти виявило достовірне підвищення її рівня у хворих всіх груп порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01-0,001$) (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень ГК у різних групах хворих, мкг/мл ($M \pm m$)

Група	I дослідження	II дослідження
ВГ (n=64)	$2,16 \pm 0,11^{1,3}$	$2,58 \pm 0,12^{1,2,3}$
ХВГ (n=66)	$2,25 \pm 0,10^1$	$2,50 \pm 0,08^{1,2,3}$
ЦП (n=45)	$2,60 \pm 0,21^1$	$3,30 \pm 0,21^{1,2}$
Механічна жовтяниця (n=12)	$1,97 \pm 0,13^{1,3}$	-
Здорові люди (n=22)	$1,24 \pm 0,04$	-

Примітки: ¹ – порівняно із здоровими людьми ($p < 0,001$); ² – в динаміці з періодом розпапу ($p < 0,05$); ³ – з відповідним показником у групі хворих на ЦП ($p < 0,05-0,001$).

У здорових людей концентрація ГК становила ($1,24 \pm 0,04$) мкг/мл. При I дослідженні концентрація ГК у хворих на ВГ визначалась в межах ($2,16 \pm 0,11$) мкг/мл, ХВГ – ($2,25 \pm 0,10$) мкг/мл, ЦП – ($2,60 \pm 0,21$) мкг/мл, на механічну жовтяницю – ($1,97 \pm 0,13$) мкг/мл ($p < 0,001$ порівняно із здоро-

вими людьми). У II дослідженні концентрація ГК становила у хворих на ВГ ($2,58 \pm 0,12$) мкг/мл, ХВГ – ($2,50 \pm 0,08$) мкг/мл, ЦП – ($3,30 \pm 0,21$) мкг/мл. У деяких хворих з декомпенсованим цирозом печінки рівень ГК зростав у 3 рази на висоті клінічних проявів, що може вказувати на високий рівень фібротичних процесів. У таких хворих з ЦП класу С за Чайлд-Пью доброякісного перебігу концентрація ГК була ($4,21 \pm 0,35$) мкг/мл при вступі у стаціонар та ($2,90 \pm 0,44$) мкг/мл при виписці, мали місце достовірні розбіжності у динаміці рівня ГК та у порівнянні зі здоровими людьми ($p < 0,01$). Загалом концентрація ГК у хворих на ЦП (класу В та С) становила ($2,60 \pm 0,21$) та ($3,30 \pm 0,21$) мкг/мл у I і II дослідженні відповідно. У 3 хворих з декомпенсованим ЦП класу С за Чайлд-Пью з термінальною стадією відмічалась тенденція до зниження рівня ГК у динаміці при вступі в стаціонар та у кінцевій стадії ЦП і становила від 0,92 до 0,34 мкг/мл відповідно, тобто була значно нижче за нормальні значення, що свідчить про зниження синтезу усіх білків в організмі у термінальній стадії.

Рівень ГК у всіх групах хворих після комплексного патогенетичного лікування з використанням глутаргіну достовірно підвищувався, в тому числі при ВГ – в середньому на ($0,42 \pm 0,16$) мкг/мл ($p < 0,01$), при ХВГ – на ($0,25 \pm 0,12$) мкг/мл ($p < 0,05$), при ЦП – на ($0,70 \pm 0,30$) мкг/мл ($p < 0,05$).

Концентрація ГК, як при ВГ, так й при ХВГ, залежала від етіологічного чинника, зокрема початковий рівень ГК при ГА становив ($2,53 \pm 0,16$) проти ($1,98 \pm 0,14$) мкг/мл при ГВ ($p < 0,05$). При ХГВ середня концентрація ГК дорівнювала ($2,73 \pm 0,08$) проти ($2,12 \pm 0,14$) мкг/мл при ХГС і ($2,15 \pm 0,17$) – при мікст-гепатитах ($p < 0,05$).

Окрім етіологічного розподілу, вивчались розбіжності в групах за ступенем тяжкості і активності процесу. Так, як указувалось у наших попередніх роботах [15], при хронічних гепатитах з мінімальним ступенем активності підвищення показника ГК спостерігалось у періоді реконвалесценції до ($1,90 \pm 0,32$) мкг/мл. При хронічних гепатитах з вираженим ступенем активності та цирозах печінки відмічались більш високі показники ГК на початку загострення ($2,20 \pm 0,35$ мкг/мл), але вони не нормалізувались у періоді ранньої реконвалесценції (підвищення від 1,3 до 1,5 разу). В цілому достовірних відмінностей між підгрупами у рівнях ГК не виявлено ($p > 0,05$). Проте, суттєва динаміка між I і II дослідженням відмічалась при тяжкій формі ВГ і при вираженому ступеню активності ХВГ ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать, що зміни рівня ГК у хворих на ВГ, ХВГ та ЦП залежать від клінічного перебігу. При хронічних ураженнях печінки, особливо при виразному ступеню активності, відмічаються більш суттєві зміни рівня ГК порівняно з гострими вірусними гепатитами та контрольною групою (до 1,5 разу). Як свідчать результати моніторингу рівня ГК, при стиханні активності процесу у хворих на ХВГ і ЦП відмічалось його підвищення в сироватці крові. Проведений кореляційний аналіз у хворих з ЦП показав пряму залежність тяжкості стану хворих від виразності симптомів загальної інтоксикації – коефіцієнт кореляції (r) дорівнював 0,57 ($p < 0,01$), наявності скарг на виражену слабкість ($r = 0,36$, $p < 0,05$) та тривалу лихоманку ($r = 0,51$, $p < 0,01$), ступеня гепатомегалії ($r = 0,39$, $p < 0,05$), наявності ознак цирозу печінки та гемолітичної анемії ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Виявляється пряма кореляція між вмістом ММП-2 та ГК при цирозах печінки ($r = 0,76$, $p < 0,05$).

При визначенні концентрації ФН, що частково було розкрито у наших попередніх роботах [16], вміст його у хворих на ХВГ в період загострення становив ($322,8 \pm 24,4$) мкг/мл, у всіх хворих на ЦП (класів В та С) – статистично значимо знижувався і становив ($229,4 \pm 15,5$) мкг/мл порівняно зі здоровими людьми – ($328,2 \pm 16,9$) мкг/мл ($p < 0,001$); при ЦП класу С вміст ФН становив ($213,4 \pm 17,6$) мкг/мл, що відображує більший ступінь інтоксикації, ніж у хворих на ЦП класу В. При термінальній стадії ЦП вміст ФН був нижче 100 мкг/мл, що значно менше, ніж у середньому при ЦП доброякісного перебігу – ($213,4 \pm 17,6$) мкг/мл ($p < 0,05$) і, таким чином, свідчить про несприятливий прогноз.

Концентрація ФН відрізнялась у групах хворих залежно від класу ЦП і найбільше зниження даного показника спостерігалось при тяжкому перебігу. У термінальній стадії ЦП класу С за Чайлд-Пью вміст ФН був значно нижчим, ніж при ЦП доброякісного перебігу, і становив 54,37 мкг/мл. Зниження показника корелює з рівнем летальності ($r = -0,47$; $p < 0,05$). Не було виявлено достовірної кореляції між рівнем активності ММП та концентрацією ФН.

Таким чином, дослідження активності протеолітичних процесів при ВГ, ХВГ, ЦП на підставі вивчення активності ММП та таких компонентів екстрацелюлярного матриксу, як ГК і ФН, свідчать про можливість їх використання як доступних і швидких малоінвазивних біохімічних показників, придатних для диференційної діагностики ВГ, ХВГ, ЦП та МЖ, і доцільність застосування для визна-

чення ефективності патогенетичної терапії означених станів.

Висновки

1. У хворих на ВГ при різних етіологічних чинниках у стадії ранньої реконвалесценції та у хворих на ХВГ при стиханні загострення рівень ММП-9 не відновлюється до значень контрольної групи, а рівень ММП-2 залишається високим. При ХГ В+С рівень ММП-2 залишався суттєво збільшеним порівняно з контролем ($p < 0,001$) при статистично незміненому рівні ММП-9 ($p > 0,05$ в динаміці і порівняно з контролем). Співвідношення ММП-2/ММП-9 у обстежених хворих при ХГС і мікст-гепатитах практично не змінювалось. При ХГВ цей показник достовірно зменшився в 1,7 разу ($p < 0,05$), наблизившись у II дослідженні до показника здорових осіб ($p > 0,05$). При цирозі печінки співвідношення ММП-2/ММП-9 також не зазнало суттєвих змін у динаміці і залишилось високим ($p < 0,001$ з контролем). При МЖ цей показник на висоті клінічних проявів захворювання становив в середньому $1,81 \pm 0,29$.

2. Доведено, що при гострих ВГ, ХВГ і ЦП у сироватці крові достовірно підвищується вміст ГК ($p < 0,001$). Ступінь підвищення залежить від етіології гепатиту, тяжкості та клінічної форми захворювання. Рівень ГК та активність ММП при ЦП значно вищий, ніж при гострих ($p < 0,001$) та хронічних ВГ, як в активну фазу ($p < 0,005$), так і в період відносної клініко-лабораторної ремісії ($p < 0,05$). Виявляється пряма кореляція між вмістом ММП-2 та ГК при ЦП ($r = 0,76$, $p < 0,05$). Рівень ГК у сироватці крові достовірно підвищується при МЖ, але нижче, ніж при ВГ, ХВГ, та ЦП, що може бути використано як допоміжний критерій диференційної діагностики МЖ і жовтяниць вірусного генезу ($p < 0,05-0,001$).

3. Вміст ФН у крові в період загострення статистично значимо знижується у хворих на ЦП ($p < 0,001$) і становить у хворих на ХВГ ($322,8 \pm 24,4$) мкг/мл, у хворих на ЦП (класів В та С) – ($229,4 \pm 15,5$) та у хворих на ЦП класу С – ($213,4 \pm 17,6$) мкг/мл. Найбільш чітко це спостерігалось при ЦП ($p < 0,001$ порівняно із здоровими людьми). Це може бути обумовлене його надмірним споживанням як опсоніну та відображати недостатню синтетичну функцію гепатоцитів.

4. При термінальній стадії ЦП вміст ГК та ФН значно нижчий, ніж при тяжких формах ВГ доброякісного перебігу ($p < 0,001$), та є показником несприятливого прогнозу. Зниження показника корелює з рівнем летальності ($r = -0,47$; $p < 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити (лекція). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 51 с.
2. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч. Хронічні вірусні гепатити // Журн. практ. лікаря. – 2002. – № 6. – С. 7-14.
3. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection / Regev A. et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 2614-2618.
4. Пинцани Массимо. Еволюція фіброза печені: от гепатита к циррозу // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. – 2002. – № 5. – С. 4-9.
5. Громашевська Л.Л., Пінський Л.Л. Порушення метаболічних процесів у позаклітинному матриксі, їх регуляції при розвитку фіброзу печінки: маркери його в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С // Лабор. діагностика. – 2004. – №4. – С. 3-10.
6. Мороз Л.В. Морфобіохімічні паралелі при хронічних вірусних гепатитах // Вісник морфології. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 233-235.
7. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: effect of α -interferon therapy / Guechot J., Loria A., Serfaty L. et al. // J. Hepatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 22.
8. Automated assays of serum markers of liver fibrosis predict histologic hepatic fibrosis / Rosenberg W., Burt A., Becka M. et al. // Hepatology. – 2000. – N 32. – P. 183.
9. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study / Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L. et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1069-1075.
10. Pilette C. Histopathological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis is semi-quantitative scores – comparison with serum markers // J. Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 439-446.
11. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115, N 2. – P. 209-218.
12. Шостакович-Корецька Л.Р., Хайкін П.Л., Маслак Г.С. Вільний та зв'язаний фібронектин в імунопатогенезі HBV та HCV-інфекції // Мед. перспективи. – 2002. – № 1. – С. 109-112.
13. Соболева Г.М., Сухих Г.Т. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 5-8.
14. Активність матриксних металопротеїназ при гострих і хронічних вірусних гепатитах та циррозах печінки / Шевченко О.П., Суремченко М.С., Бразалук О.З., Стекльнова Н.І. // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2009. – Вип. 41. – С. 195-200.
15. Шевченко О.П. Рівень гіалуронової кислоти у сироватці крові у хворих на вірусні гепатити та їх наслідки // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2010. – Вип. 44. – С. 414-420.
16. Зв'язок активності протеолітичних ферментів ММП-2 та ММП-9 з рівнем фібронектину та його фрагментованістю у хворих на цироз печінки / Шевченко О.П., Суремченко М.С., Кулініч А.О., Шевцова А.І. // Сучасні аспекти військової медицини: Зб. наук. праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. – К., 2010. – Вип. 16. – С. 493-498.

CLINICO-DIAGNOSTIC VALUE OF ACTIVITY OF PROTEOLYSIS PROCESSES AT ACUTE AND CHRONIC VIRAL HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

M.S. Suremenko, O.P. Shevchenko

SUMMARY. *There were inspected 185 patients with acute and chronic viral hepatitis, liver cirrhosis and mechanical icterus. The changes of activity of MMP-2 and MMP-9, level of serum hyaluronic acid and fibronectin were found in the different groups of patients depending on etiology, clinical motion and activity which can become the auxiliary criterion of differential diagnostics.*

Key words: *viral hepatitis, Fibronectin, MMP-2, MMP-9, hyaluronan.*

Отримано 19.01.2011 р.

А.І. Когутич

ВПЛИВ АМІКСИНУ І ГАЛОАЕРОЗОЛЬТЕРАПІЇ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С І ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

УжНУ, НПО «Реабілітація» МОЗ України, Ужгород

Встановлено, що галоаерозольтерапія (ГАТ) і комбінована терапія ГАТ з аміксином позитивно впливають на стан імунної системи у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Під впливом зазначеного лікування нормалізується імунорегуляторний індекс, збільшуються число Т-лімфоцитів, співвідношення (CD3+CD22)/CD0 і сума індексів.

Ключові слова: галоаерозольтерапія, аміксин, хронічний гепатит С, імунітет.

Значне поширення гепатиту С (ГС) у світі та Україні, великий відсоток хронізації, переходу у цироз і первинний рак печінки, значні матеріальні збитки роблять його нагальною медичною і соціальною проблемою [1, 2]. «Золотим стандартом» у лікуванні ХГС є комбінована інтерферонотерапія. Поява пегільованих інтерферонів стала новим етапом у боротьбі з цією недугою. Саме з їх застосуванням пов'язані успіхи останніх років у лікуванні ХГС [3]. Однак велика кількість протипоказань і побічних дій часто унеможливають, а висока вартість та недостатня ефективність суттєво обмежують можливості такого лікування [4-6]. Такий стан із «золотим стандартом» у лікуванні ГС змушує фахівців шукати інші шляхи вирішення проблеми. Перспективним у лікуванні вірусних інфекцій, у тому числі і ГС, є застосування індукторів ендogenousного інтерферону [4, 7-9]. Одним з таких найбільш вивчених індукторів ендogenousного інтерферону є аміксин. Доведено його позитивний вплив на перебіг багатьох захворювань, у тому числі і на ГС [10-13]. Ефективність аміксіну у великій мірі обумовлена позитивним впливом на імунну систему хворого [4, 7]. Галоаерозольтерапія (ГАТ) так само має позитивний вплив на імунну систему [14, 15]. У своїй роботі ми вирішили виявити особливості впливу на окремі показники імунної системи хворих на ХГС аміксіну в комбінації з ГАТ.

Мета роботи – порівняти вплив ГАТ у комбінації з аміксином на імунну систему у хворих на ХГС і ХОЗЛ з впливом самої ГАТ.

Пацієнти і методи

Обстежено 54 хворих. Серед обстежених було 18 хворих на ХГС, які отримували аміксин (1-а група) і 16 хворих на ХГС, що не отримували аміксин (2-а група); разом ХГС 34 особи (3-я група); 20 хворих на ХОЗЛ легкого та середньотяжкого ступеня (4-а група). Усі пацієнти отримували ГАТ, в основі якої є використання вискодисперсного середовища кам'яної солі. Хворий находиться в такому середовищі протягом 50-60 хв. Таких денних сеансів він отримує 18-20, попередньо пройшовши 1-2 адаптаційних сеанси.

За всіма досліджуваними імунологічними показниками обстежено також 12 здорових осіб (контрольна група).

Дослідження імунного стану включало визначення фагоцитарної активності (ФАН) та фагоцитарного числа (ФЧ) нейтрофілів, спонтанної та стимульованої циклофероном активності нейтрофілів в тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) з розрахунком функціонального резерву (ФР), визначення титру комплементу (ТК) та величини циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Дослідження клітинної ланки імунітету проведено з використанням моноклональних антитіл (CD3, CD4, CD8, CD22), вираховували кількість CD0-лімфоцитів і деякі співвідношення (CD4/CD8; CD3/CD22; (CD3+CD22)/CD0-лімфоцити). Крім того, враховували суму всіх вищезгаданих індексів [16].

Результати досліджень та їх обговорення

При порівнянні (табл. 1) показників, отриманих до лікування в обстежених групах хворих, з такими у здорових осіб відмічено відмінності. У всіх групах обстежених хворих виявлено вірогідне зменшення числа Т-лімфоцитів, що несуть на своїй поверхні CD3-рецептори. Таке зменшення відбулося за рахунок зменшення, у першу чергу,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

числа клітин з CD4 рецепторами (Тх). Вірогідне зменшення кількості Тх виявлено у всіх 4 досліджуваних групах. Вірогідне зменшення числа клітин, що несуть на своїй поверхні CD8 (Тс), виявлено у 2-й та 3-й групах хворих, а у 1-й та 4-й групах воно мало виражену тенденцію до такого. Наслідком кількісних змін Тх і Тс стало вірогідне зменшення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) у всіх групах хворих. Кількість клітин, що не несуть на своїй поверхні жодних рецепторів (CD0), вірогідно була більшою у 3-й групі хворих ($p < 0,01$) і мала виражену тенденцію до такого у 1-, 2- і 4-й групах. До таких клітин слід віднести К-клітини, NK-клітини і, можливо, недиференційовані Т-клітини. Кількість В-лімфоцитів (CD22) була вірогідно більшою від показника здорових осіб у всіх групах хворих. Виявлені зміни кількості Т- і В-клітин призвели до вірогідного зменшення показника CD3/CD22, що певною мірою відображає співвідношення клітинної і гуморальної ланок імунної системи, у всіх групах хворих. Тенденцію до зменшення показника співвідношення диференційованих клітин до недиференційованих – (CD3+CD22)/CD0 виявлено у всіх групах хворих. Такі зміни свідчать про збільшення кількості недиференційованих клітин. Сума індексів як інтегративний показник стану імунної системи, у всіх групах хворих була вірогідно меншою від такої у здорових осіб.

При аналізі фагоцитуючих клітин слід відмітити, що ФАН мала тенденцію до зменшення у всіх досліджуваних групах хворих. ФЧ, НСТ-тест, індукований НСТ-тест були вірогідно меншими у всіх групах хворих порівняно зі здоровими особами. ФР був вірогідно меншим у 4-й групі хворих і мав тенденцію до зменшення у 1-й та 3-й. Виявлені зміни активності фагоцитуючих клітин свідчать про зменшення їх функціональних можливостей. При дослідженні ТК та вмісту ЦІК встановлено однотипні зміни у досліджуваних групах хворих: ТК вірогідно менший, ЦІК вірогідно більший за такі показники у здорових осіб.

При порівнянні змін імунологічних показників між хворими 1-, 2- та 3-ї груп до лікування вірогідних відмінностей не виявлено. Їх і не повинно бути, адже це одна група хворих – хворих на ХГС. Цікаво відмітити, що вірогідних відмінностей не виявлено і при порівнянні таких показників між хворими на ХГС та ХОЗЛ (1-а, 2-а, 3-я групи у порівнянні з 4-ю). Виявлені зміни засвідчують подібність порушень імунної системи при ХГС і ХОЗЛ. Отримані результати дають можливість при-

пустити, що при хронічних захворюваннях, незалежно від органу чи системи, де локалізується первинний процес, виникають подібні імунні порушення. Хронічне захворювання призводить до однотипних порушень усіх ланок імунної системи.

При аналізі досліджуваних показників імунної системи після лікування виявлено, що у всіх групах хворих має місце вірогідне збільшення Т-лімфоцитів. Збільшення цих клітин відбулося, перш за все, за рахунок вірогідного збільшення Тх-клітин, воно відмічено у всіх 4 групах хворих. Можливо, збільшення клітин із CD3-рецепторами зумовлено ще й тим, що проведене лікування призвело до диференціації клітин CD0. У 2-, 3-й групах обстежених виявлено вірогідне зменшення клітин, що не несуть на своїй поверхні рецепторів, а у 1- та 4-й групах – виражена тенденція до такого. Наслідком збільшення числа Тх-клітин при незначних змінах кількості Тс-клітин стало вірогідне збільшення імунорегуляторного індексу у всіх групах хворих. Слід відмітити, що після лікування у всіх групах обстежених хворих його величина не має вірогідних відмінностей від здорових осіб.

Подібні зміни виявлені і у величині індексу співвідношення клітинного до гуморального імунітету. Враховуючи те, що вірогідних змін у кількості В-лімфоцитів не виявлено, а кількість Т-лімфоцитів збільшилась – збільшився і цей індекс. Виявлено вірогідне збільшення співвідношення CD3/CD22 у 3- і 4-й групах хворих і виражену тенденцію до цього у 1- та 2-й.

Сума індексів як інтегративний показник стану імунної системи в цілому, після проведеного лікування збільшилась – вірогідно у 1-, 2-, 3-й групах хворих і мала виражену тенденцію у 4-й.

При дослідженні фагоцитуючих клітин виявлено вірогідне збільшення ФАН у 1-й групі хворих та тенденцію до такого у 3- та 4-й групах хворих. НСТ-тест вірогідно був збільшеним після лікування у 2-й групі, в інших групах відмічена лише тенденція. Вірогідної динаміки титру комплементу та вмісту ЦІК у досліджуваних групах не було виявлено.

При порівнянні змін імунологічних показників у групах хворих з 1-ю групою після лікування встановлено вірогідне збільшення ФАН у порівнянні з 2-ю групою, інших змін не виявлено. Подібний факт свідчить про те, що лікування хворих на ХГС із застосуванням ГАТ у комбінації з аміксином не має суттєвих переваг над застосуванням монотерапії ГАТ. Враховуючи подібні зміни імунологічних

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Імунологічні показники хворих до і після лікування ГАТ і аміксином ($M \pm m$)

Показник	Група хворих								
	контрольна	1-а (хворі на ХГС отримували аміксин), n=18		2-а (хворі на ХГС не отримували аміксин), n=16		3-я (всі хворі на ХГС), n=34		4-а (хворі на ХОЗЛ), n=20	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
CD3, %	67,00 ±1,10	57,47 ±0,94*	60,93 ±1,03**	56,13 ±1,59*	61,45 ±1,04**	56,84 ±0,89*	61,15 ±0,68**	57,39 ±1,43*	64,60 ±0,83**
CD4, %	36,90 ±0,70	30,06 ±0,70*	33,60 ±0,92**	29,13 ±1,00*	32,36 ±0,98**	29,63 ±0,60*	33,08 ±0,87**	29,72 ±0,68*	34,20 ±0,71'
CD8, %	29,40 ±0,80	27,41 ±0,85	27,33 ±0,60	27,07 ±0,84*	27,82 ±0,37	27,25 ±0,59*	27,54 ±0,39*	27,67 ±0,90	28,29 ±0,44
CD0, %	20,60 ±1,40	23,59 ±1,36	20,67 ±1,12	24,93 ±1,62	20,45 ±1,20'	24,19 ±1,04*	20,58 ±0,73'	24,33 ±1,99	21,12 ±1,10
CD22, %	11,20 ±0,50	18,94 ±0,70*	18,33 ±1,08*	19,14 ±1,11*	19,36 ±0,81**	19,03 ±0,62*	18,77 ±0,87**	18,28 ±1,02*	16,24 ±0,86**2,3
CD4/CD8	1,25 ±0,04	1,12 ±0,05*	1,25 ±0,05'	1,07 ±0,04*	1,20 ±0,04'	1,09 ±0,03*	1,23 ±0,03'	1,08 ±0,03*	1,23 ±0,03'
CD3/CD22	5,40 ±0,02	3,10 ±0,11*	3,50 ±0,23*	3,10 ±0,24*	3,48 ±0,16**	3,10 ±0,12*	3,49 ±0,15**	3,30 ±0,19*	4,02 ±0,20**2,3
(CD3+CD22)/CD0	4,02 ±0,32	3,45 ±0,23	4,02 ±0,25	3,27 ±0,29	4,07 ±0,37	3,37 ±0,18	4,04 ±0,18'	3,81 ±0,56	4,01 ±0,36
Сума індексів	10,80 ±0,04	7,66 ±0,22*	8,77 ±0,29**	7,46 ±0,25*	8,63 ±1,31**	7,57 ±0,23*	8,71 ±0,20**	8,19 ±0,53*	9,26 ±0,30*
ФАН, %	52,70 ±1,50	49,59 ±0,97	53,79 ±1,07'2	49,21 ±2,18	49,09 ±2,00'	49,42 ±1,10	51,72 ±1,15	50,35 ±1,44	51,13 ±0,87
ФЧ	3,80 ±0,12	3,18 ±0,08*	3,30 ±0,007*	3,42 ±0,13*	3,38 ±0,14*	3,29 ±0,07*	3,34 ±0,07*	3,45 ±0,07*	3,43 ±0,07*
НСТ-тест, %	25,50 ±1,10	22,80 ±0,69*	23,93 ±0,82	21,54 ±0,75*	23,45 ±0,76'	22,21 ±0,51*	23,72 ±0,56	21,9 ±0,96*	21,67 ±1,15*
Інд. НСТ-тест, %	33,60 ±0,80	30,47 ±0,99*	30,5 0±0,86*	28,71 ±1,25*	28,91 ±0,84*	29,68 ±0,79*	29,80 ±0,61*	27,90 ±0,89*	28,40 ±1,17*
ФР, %	8,10 ±0,05	6,94 ±0,57	6,57 ±0,56*	7,07 ±1,00	6,09 ±0,71*	7,00 ±0,54	6,36 ±0,44	5,94 ±0,31*	6,73 ±0,34*
ТК, ум. од.	47,00 ±2,30	32,56 ±5,03*	28,63 ±6,14*	36,54 ±4,37*	31,00 ±5,00*	34,35 ±3,53*	31,63 ±4,04**	39,40 ±1,96*	41,67 ±1,09*
ЦІК, ум од.	13,50 ±1,50	30,64 ±6,00*	18,48 ±3,85	23,60 ±4,41*	22,79 ±4,13*	28,00 ±4,05*	21,11 ±3,23*	26,71 ±4,30*	23,10 ±3,89*

Примітки: ¹ – вірогідна різниця ($p < 0,05$) до і після лікування у самій групі хворих; ^{*} – між групою хворих та нормою; ¹ – між 1-ю та іншими групами хворих; ² – між 2-ю та іншими групами хворих; ³ – між 3-ю та іншими групами хворих; ⁴ – між 4-ю та іншими групами хворих.

показників у досліджуваних групах, можемо припустити, що ГАТ і аміксин мають подібну дію.

При аналізі результатів дослідження в усіх групах хворих після проведеного лікування виявлено незначні відмінності. Кількість В-лімфоцитів у хворих з ХГС була вірогідно більшою за їх кількість у хворих на ХОЗЛ, що відобразилося і у вірогідній відмінності співвідношень CD3/CD22, яке було більшим у групі хворих на ХОЗЛ. Такі зміни можуть свідчити про більш виражені порушення з боку гу-

моральної складової імунітету у хворих на ХГС. Сума індексів мала лише тенденцію до збільшення у 4-й групі хворих порівняно з 1-, 2- та 3-ю групами.

Висновки

1. ХГС і ХОЗЛ призводять до різнопланових порушень імунної системи, як окремих ланок, так і їх взаємодії.

2. У хворих на ХГС і ХОЗЛ немає суттєвих відмінностей у досліджуваних показниках імунної системи.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. ГАТ позитивно впливає на імунну систему хворих на ХГС і хворих на ХОЗЛ.

4. При застосуванні у лікуванні хворих на ХГС ГАТ і ГАТ у комбінації з аміксином відбуваються позитивні зміни в імунному стані хворих, що не мають суттєвої відмінності у впливі на динаміку імунологічних показників.

5. При лікуванні хворих на ХГС комбінована терапія ГАТ з аміксином не має переваг над лікуванням ГАТ окремо.

Література

1. Гепатит С в Україні: епідеміологічні аспекти проблеми / Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А. і др. // Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 53-63.
2. Вірусні гепатити і рак печінки / Андрейчин М.А., Дрижак В.І., Рябокони О.В., Копча В.С. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 188 с.
3. Шипулін В.П. Проспективне дослідження ефективності протівовірусної терапії вірусних гепатитів В і С // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 4. – С. 77-79.
4. Ільїна Н.І., Захлебаєва В.В. Застосування аміксину в лікуванні хронічного гепатиту С // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (26-27.04.2007 р., Донецьк). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига. – 2007. – С. 51-53.
5. Нове в діагностиці, лікуванні та вторинній профілактиці хронічного гепатиту С: Методичні рекомендації / Андрейчин М.А., Колесник Ю.М., Рябокони О.В. – Київ, 2005. – 32 с.
6. Ворожбит О.Б. Депресія як ускладнення інтерферонотерапії у хворих на хронічні вірусні гепатити // Гепатологія. – 2008. – № 1. – С. 17-27.
7. Семенко Н.А. Современные подходы к терапии вирусного гепатита С // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. – 2007. – № 1. – С. 186-198.
8. Господарський І.Я. Алгоритм індивідуалізованого підбору індукторів ендogenous інтерферону у хворих на хронічні вірусні гепатити // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 4. – С. 31-34.
9. Ефективність аміксину при вірусному гепатиті В у дітей / Яценко І.В., Бобровицька А.І., Кучеренко Н.П., Хілінська Н.В. // Сучасні інфекції. – 2007. – № 1. – С. 79-83.
10. Сучасні уявлення про механізм дії і використання інтерферонів та інтерфероногенів при хронічних гепатитах / Нікітін Є.В., Сервецький К.Л., Усиченко К.М. та ін. // Інфекційні хвороби – 2005. – № 2. – С. 74-79.
11. Чабан Т.В. Значення цитокінів у патогенезі та лікуванні хронічного гепатиту С // Буков. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 238-240.
12. Некоторые аспекты патогенеза и патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов / Миронов В.Ю., Сервецкий К.Л., Никитин Е.В. та ін. // Буков. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 227-229.
13. Никитин Е.В. Использование амиксина в терапии и профилактике вирусных инфекций // Сучасні інфекції. – 2005. – № 2. – С. 76-82.
14. Використання галоаерозольотерапії в етапній реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: Методичні рекомендації / Лемко О.І., Лемко І.С., Задорожна Т.О. та ін. – Київ, 2010. – 23 с.
15. Страшнова О.В., Червинская А.В., Конго З.Н. Галотерапия как метод коррекции иммунных нарушений у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 1996. – Прил.: 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания / Под ред. А.Г. Чучалина. – С. 283.
16. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекция иммунологических нарушений / Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. – К.: Здоров'я, 1995. – 211 с.

EFFECT OF AMIXIN AND THE ROCK SALT MICROCLIMATOTHERAPY ON THE IMMUNE SYSTEM OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A.I. Kohutych

SUMMARY. *It was set that the rock salt microclimatotherapy (RSM) and the combined RSM with amixin influence positively on the immune system state of patients with chronic hepatitis C and chronic obstructive disease of lungs. Under the influence of the noted treatment an immunoregulatory index is normalized, increased number of T-cell, correlation (CD3+CD22)/CD0 and sum of indices.*

Key words: *rock salt microclimatotherapy, amixin, chronic hepatitis C, immunity.*

Отримано 20.04.2011 р.

© Лось-Яценко Н.Г., Карімов І.З., Козловський О.А., 2011
УДК 616-022.7+616.986+616.02+616-071+616-07

Н.Г. Лось-Яценко, І.З. Карімов, О.А. Козловський

ТРУДНОЩІ І ПОМИЛКИ В ДІАГНОСТИЦІ ЛЕПТОСПІРОЗУ

ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського»

Проаналізовано захворюваність на лептоспіроз в АР Крим з 1997 по 2009 рр. В осередках інфекції, що сформувалися, щорічно реєструвалося 1-19 випадків, що перебігали переважно у тяжкій жовтяничній формі з летальністю до 25,6 %. Відсоток діагностичних помилок складав 69,2 %, найчастіше хворі ушпиталилися з діагнозом вірусний гепатит і ГРВІ. Розглянуті причини цих помилок.

Ключові слова: лептоспіроз, діагностика, клініка.

Серед зоонозних інфекцій лептоспіроз є однією з найактуальніших проблем практичної охорони здоров'я у зв'язку з широким розповсюдженням в багатьох областях України, у тому числі і в АР Крим, тяжким перебігом і високою летальністю. Показники захворюваності на 100 тис. населення в деяких регіонах не мають тенденції до зниження і коливаються в межах 0,79-6,36 [1], а летальність складає 10-64 % [2, 3].

Лептоспіроз – гостра інфекційна хвороба, яку спричиняють більше 200 відомих серологічних варіантів патогенних спірохет роду *Leptospirae*, об'єднаних у 25 серогруп, з них найбільш значущі *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*, *Pomona*, *Bataviae*, *Canicola*, *Hebdomadis* та ін. Резервуар і джерело лептоспірозу – дикі (сірі щури, полівки, миші та ін.) і домашні (свині, велика рогата худоба, собаки) тварини, які формують природні та антропогенні осередки, виникнення й активність яких багато в чому залежить від кліматичних умов – наявності вологості, водоймищ, ставків, дрібних річок і т.п.

Зараження людини відбувається переважно в літньо-осінній період при проникненні лептоспір через пошкоджену шкіру і слизові оболонки (контактний, водний, харчовий шляхи передачі), частіше при купанні, риболовлі, полюванні, сільськогосподарських роботах, прямому контакті з хворими тваринами.

В Криму сформувалися осередки лептоспірозу переважно в зоні Північно-Кримського каналу (Красноперекопський район, м. Армянськ), розташовані поблизу ставків, дрібних водоймищ

(Сімферопольський, Бахчисарайський райони); хворіють жителі міст Сімферополя, Ялти, Євпаторії. Щорічно реєструється 1-19 хворих з інтенсивним показником у різні роки 0,03-0,88 на 100 тис. населення.

За кількістю помилкових діагнозів, число яких досягає 80-90 % [4], лептоспіроз займає одне з перших місць серед інфекційних захворювань. Оскільки основну масу хворих становлять мешканці сільської місцевості, головна роль в попередній діагностиці належить терапевтам дільничної мережі, ЦРЛ, медикам ФАПів; у містах первинний огляд хворого часто здійснюють лікарі поліклінік, «швидкої медичної допомоги» (ШМД), сімейні лікарі. Саме від цих фахівців багато в чому залежить своєчасна діагностика і призначення адекватної терапії пацієнтам.

Виходячи з цього, для нас становило певний інтерес провести аналіз причин неправильної постановки діагнозу при спрямуванні хворих до стаціонару і виявити деякі клінічні особливості цього захворювання. З цією метою були проаналізовані епідеміологічні карти, а також історії хвороби пацієнтів, які перебували на лікуванні в інфекційному стаціонарі 7-ї міської клінічної лікарні м. Сімферополя за період з 1997 по 2009 рік.

Пацієнти і методи

Всього за цей період в Криму зафіксовано 78 спорадичних випадків лептоспірозу. Кількість чоловіків складала 88,5 %; хворих у віці 15-41 рік – 44,9 %, 41-60 років – 42,3 %, старше 60 років – 10,3 %, менше 15 років – 2 людини. У сільській місцевості проживало 55,1 % хворих, у містах – 44,9 %.

Результати досліджень та їх обговорення

Якість і повноцінне збирання епіданамнезу залежить тільки від лікаря і є обов'язковою умовою при встановленні діагнозу, оскільки виявлення можливих причин інфікування вже при першому спілкуванні з хворим дозволяє запідозрити лептоспіроз; відсутність таких відомостей змушує сумніватися в цьому діагнозі. Нерідко лікарі не

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

надавали належного значення з'ясуванню епідеміологічних даних. У 90 % обстежених пацієнтів спостерігався водний шлях передачі – риболовля, купання в Північно-Кримському каналі, ставках, дрібних водоймищах, річках, вживання сирі води з випадкових вододжерел, в решті випадків наявність щурів у будинку, на дачі не дозволяло виключити контактний або харчовий шляхи зараження, в поодиноких випадках джерелом збудника, ймовірно, був собака.

Значна частина (37,1 %) хворих прямувала в стаціонар з попереднім діагнозом вірусний гепатит (ВГ) (табл. 1); 12,8 % – з ГРВІ, також фігурували такі діагнози, як жовчнокам'яна хвороба, механічна жовтяниця, гарячка неясної етіології, плеврит, пневмонія, пієлонефрит, хронічний токсичний гепатит, цироз і навіть системний червоний вовчак, дизентерія, гастроентероколіт, алкогольний психоз. Тільки у 30,8 % пацієнтів був запідозрений лептоспіроз. Деякі хворі після первинного огляду повторно зверталися за медичною допомогою, проте в цьому випадку не був поставлений правильний діагноз.

Таким чином, помилкова діагностика відстромила своєчасну госпіталізацію 72 % хворих, і адекватна терапія була почата після 3-го дня недуги (іноді – з 7-8-го дня).

Таблиця 1

Попередні діагнози при спрямуванні хворих у стаціонар

Діагноз	Кількість хворих	
	абс. число	%
Лептоспіроз	24	30,8
Вірусний гепатит:	29	37,1
гепатит А	18	62,0
недиференційований ВГ	11	38,0
ГРВІ	10	12,8
Гарячка нез'ясованої етіології	2	2,6
Хронічний токсичний гепатит, цироз, хронічний коліт	3	3,8
Жовчно-кам'яна хвороба, механічна жовтяниця	2	2,6
Пневмонія, плеврит	2	2,6
Шигельоз	1	1,3
Гастроентероколіт	1	1,3
Пієлонефрит	1	1,3
Системний червоний вовчак	1	1,3
Алкогольний делірій	1	1,3

Початковий період лептоспірозу, обумовлений виходом збудника з паренхіматозних органів і розвитком вторинної лептоспіремії, токсинемії,

характеризується вираженою інтоксикацією і розцінюється як синдром системної запальної реакції [5]. Клінічні прояви цієї стадії – гострий початок, підвищення температури тіла до 39-40 °С з ознобом, виражена загальна слабкість спостерігалися у всіх хворих; 56,5 % скаржилися на біль голови, 60 % відзначали зниження апетиту, деяких турбували артралгії, незначні болі в горлі. Сукупність цих симптомів була приводом для постановки діагнозу ГРВІ, хоча типового катарального синдрому при цьому не було. Проте вже в перші дні хвороби у 87 % пацієнтів відзначалися характерні для лептоспірозу болі в литкових м'язах, попереку, прямих м'язах живота, іноді дуже сильні, що не властиво для ГРВІ. Недооцінювався зовнішній вигляд хворих – гіперемія обличчя, ін'єкція судин склер. Слід було враховувати виявлені при опитуванні хворих вказівки на олігурію, що рано з'явилася у 56,5 %, і результати загального аналізу крові, в якому у 52,2 % госпіталізованих відзначався лейкоцитоз до 12 Г/л і вище (34,8 %) з паличкоядерним зсувом (7-57 %) і підвищенням ШОЕ (20-70 мм/год), що також не відповідало гострій вірусній інфекції.

У період розпалу захворювання на перший план виступали зміни з боку печінки, нирок, центральної нервової системи (ЦНС), прояви генералізованого капіляротоксикозу, в якому провідна роль належить імунним механізмам. Оскільки жовтяничну форму було діагностовано у 88,5 % хворих, то це зумовило у 37,1 % підозру на вірусний гепатит. Дійсно, в 14,3 % випадків жовтяниця з'явилася вже в перші три доби захворювання, у 71,4 % – на 4-7-у добу, а збільшення печінки і потемніння сечі відзначалося у всіх хворих. При цьому не було характерного для вірусних гепатитів переджовтяничного періоду, не відповідала піректична гарячка з остудою, яка зберігалася і при розвитку жовтяниці, що не властиво перебігу ВГ. Гіперемія і одутлість обличчя, «кролячі очі» також не належать до проявів вірусних гепатитів. Заслужувала на увагу рання поява олігурії, позитивного симптому Пастернацького (30 %), значних змін у сечі – протеїнурія 0,33-0,495 г/л, лейкоцитурія (20-70 у п/зору), еритроцитурія (20-70 у п/зору), помірна циліндрурія. Якщо при лептоспірозі патологія нирок є обов'язковим компонентом поліорганної недостатності, то при вірусних гепатитах ураження нирок виникає тільки при тяжкому ускладненому перебігу.

Ознаки геморагічного синдрому (крововиливи у склери, геморагічний висип, носові кровотечі,

крововилив у місця ін'єкцій), зафіксовані у 73,9 % хворих, були наслідком розвитку при лептоспірозі генералізованого капіляротоксикозу, деструкції тромбоцитів і відображають особливості патогенезу цієї інфекції; тоді як при вірусному гепатиті (переважно гепатиті В) ці прояви характерні в основному для печінкової коми.

У 18 хворих помилково був запідозрений гепатит А (ГА), хоча для нього не властива виражена інтоксикація в періоді розпалу, а, навпаки, пацієнти відзначають деяке поліпшення самопочуття; до того ж 50 % з них були віком старше 40 років, що також не типово для ГА.

Особливі труднощі викликала оцінка клінічних даних у хворих, що страждали на алкоголізм; в цих випадках наявність жовтяниці, збільшеної щільної печінки, темної сечі, часто дисфункції кишечника розцінювалося як хронічний токсичний гепатит, цироз, хронічний токсичний коліт, але при цьому ігнорувалися такі симптоми, як висока температура тіла, міалгії, прояви геморагічного синдрому. Слід зазначити, що цій групі пацієнтів необхідно приділити підвищену увагу, оскільки в них лептоспіроз перебігає особливо тяжко, дуже швидко виникає ІТШ, ДВЗ-синдром, наростає поліорганна недостатність. У 87,5 % померлих хронічний алкоголізм був фоновою патологією.

Токсичне ураження ЦНС з розвитком енцефалопатії, зорових і слухових обманів сприйняття, марення, галюцинацій, дезорієнтації разом з лихоманкою, синдромом інтоксикації, міалгією, жовтяницею, гепатомегалією, крововиливами у хворого, що зловживав алкоголем, з'явилося приводом для постановки діагнозу алкогольний делірій, з яким він протягом 5 днів знаходився в психіатричній клініці без необхідної терапії.

Лікарі, що направили хворих в стаціонар з діагнозом лихоманка нез'ясованої етіології, не піддали серйозному аналізу симптоми, що були (міалгія, олігурія, інтоксикація), і орієнтувалися тільки на наявність високої температури тіла. Кашель, сухі хрипи в легенях, ознаки трахеїту оцінювалися як провідні, при цьому фігурував діагноз пневмонія, плеврит.

Представляє певний інтерес проблема асептичних менінгітів, що виникають в імунну безжовтяничну стадію; деякі автори вважають, що 10 % подібних менінгітів мають лептоспірозу етіологію [6], до того ж антилептоспірознi антитіла виявлялися у 14,6 % хворих з серозними менінгітами нез'ясованої етіології [7].

Один з пацієнтів з безжовтяничною формою лептоспірозу був направлений в стаціонар з діагнозом ГРВІ, менінгіт на підставі наявності загальнономозкових симптомів, ригідності м'язів потилиці, світлобоязні; серозний менінгіт був підтверджений, але при цьому на клінічні прояви лептоспірозу (міалгія, склерит, гепатомегалія, лейкоцитоз з паличкоядерним зсувом) не було звернуто належної уваги. Тому в ендемічних районах слід ширше використовувати обстеження на лептоспіроз при проведенні діагностичного пошуку у хворих на серозний менінгіт.

У ряді випадків труднощі в діагностиці лептоспірозу на догоспітальному етапі обумовлені не тільки відсутністю патогномонічних симптомів і недообліком клінічних даних, але й об'єктивними причинами – малою кількістю лабораторних досліджень в цей період (іноді навіть складністю зробити загальний аналіз крові і сечі, особливо в сільській місцевості). Під час вступу хворих у ЦРЛ і міські стаціонари з'являється можливість отримати додаткову інформацію і врахувати незначне підвищення активності АлАТ (1,1-2,8 ммоль/лхгод), що допоможе виключити вірусний гепатит, при якому вона зростає в 5-6 разів. При лептоспірозі нерідко відзначається помірне збільшення амілази крові (42-54 г/лхгод), зниження гемоглобіну (108-58 г/л), зменшення еритроцитів (3-1,7 Т/л), при цьому особливо важливо звертати увагу на підвищення рівня сечовини з його наростанням у динаміці (8,3-29,8 ммоль/л) і креатиніну (0,13-0,354 ммоль/л), що меншою мірою відповідає ГРВІ і гострому вірусному гепатиту.

Слід зазначити, що і на госпітальному етапі зберігалися труднощі в розпізнаванні лептоспірозу, оскільки в 40 % випадків для надання консультативної допомоги в районні лікарні викликалися обласні інфекціоністи.

Остаточний діагноз встановлювався на підставі результатів РМА з використанням парних сироваток (або тільки однієї сироватки, якщо хворий гинув у перші дні перебування в стаціонарі). В 55,1 % випадків етіологічною причиною захворювання була *L. icterohaemorrhagiae*. Середній показник летальності за досліджуваний період склав 25,6 %.

Таким чином, на території АР Крим лептоспіроз продовжує залишатися актуальною і поширеною інфекцією з тяжким перебігом, високою летальністю, діагностичними труднощами і помилками, зв'язаними, як правило, з відсутністю настороженості й глибоких знань у лікарів віднос-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

но даного захворювання і як наслідок – недообліком клінічних симптомів, які допомагають запідозрити лептоспіроз.

Висновки

1. Щорічно в АР Крим лептоспіроз реєструється у вигляді спорадичних випадків з тяжким перебігом, гепаторенальним синдромом і летальністю до 25,6 %.

2. На догоспітальному етапі лептоспіроз не діагностується в 70 % випадків, що пов'язано з різними об'єктивними і суб'єктивними причинами, а також багато в чому залежить від кваліфікації лікарів терапевтичного профілю.

3. Пізні звертання хворих на лептоспіроз за медичною допомогою разом з помилковою діагностикою призводить до невчасного початку адекватної терапії і сприяє негативному висліді захворювання.

4. При невчасній діагностиці лептоспірозу найчастіше як попередній діагноз фігурують вірусний гепатит і ГРВІ, при цьому діагностичних помилок можна уникнути при якісному, цілеспрямованому зборі епіданамнезу, підвищеній настороженості лікарів і глибшому аналізі симптомів.

5. Низький рівень виявлення безжовтяничних форм лептоспірозу, а також наявність серозних менингітів лептоспірозної етіології свідчить про доцільність обстеження на лептоспіроз в ендемічних районах діагностично неясних хворих з менингітами.

Література

1. Гавура В.В., Олексенко О.В. Особливості епідемічного процесу лептоспірозу у Придніпровському регіоні України // Інфекційні хвороби. – 2003. – №2. – С. 62-65.
2. Волошинский А.В., Дикий Б.Н., Палийчук Ю.Р. Хирургические методы детоксикации при лечении тяжелых форм лептоспироза // Интенсивная терапия инфекционных больных: Тез. докл. конф. – СПб, 1993. – С. 14-15.
3. Нові технології в лікуванні тяжких форм лептоспірозу / Андрейчин М.А., Васильева Н.А., Івахів О.Л. та ін. // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб: Міжнар. наук.-практ. конф., присвячена пам'яті Л.В. Громашевського. – Київ, 2002. – С. 305-307.
4. Клинико-эпидемиологическая характеристика лептоспироза / Антонов В.С., Стоянова Н.А., Семенович В.Н. и др. // Терапевт. архив. – 1993. – №6. – С. 79-81.
5. Городин В.Н., Лебедев В.В. Лечение лептоспироза // Рос. мед. журн. – 2006. – №1. – С. 54-50.

DIFFICULTIES AND ERRORS IN DIAGNOSTICS OF LEPTOSPIROSIS

N.H. Los-Yatsenko, I.Z. Karimov, O.A. Kozlovsky

SUMMARY. Morbidity of leptospirosis in Crimea from 1997 till 2009 was analysed in the article. From 1 to 19 cases proceeded mainly in the severe icteric form with lethality up to 25,6 % was registered annually in the generated centres of infection. The percent of diagnostic errors was 69,2 %, more often the sick were directed to a hospital with the diagnosis of viral hepatitis and respiratory infection. The reasons of these errors were considered.

Key words: leptospirosis, diagnostics, clinic.

Отримано 12.03.2011 р.

© Герасименко Т.В., Могілевський Л.Я., Хабло З.А., 2011
УДК 579.841.95:616-057(477)

Т.В. Герасименко, Л.Я. Могілевський, З.А. Хабло

РАЙОНУВАННЯ ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ ЗА СТУПЕНЕМ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО РИЗИКУ ЗАРАЖЕННЯ НА ТУЛЯРЕМІЮ

ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова МОЗУ», м. Одеса

На основі ретроспективного аналізу епізоотичних і епідемічних проявів туляремії за період з 1978 по 2008 рр. проведено районування адміністративних

територій за ступенем епідеміологічного ризику зараження на туляремію. Запропоновано виділення 3 типів територій, що відрізняються за рівнем епіде-

мічної небезпеки зараження туляремією. Для епізоотичної характеристики природних осередків туляремії рекомендовано використання універсальних показників (індексів). Запропоновано тактику диференційованого епізоотологічного контролю ензоотичних територій відповідно до їхньої епідемічної небезпеки. Одержані результати дають можливість удосконалити систему епідеміологічного нагляду за туляремією в Україні у сучасних умовах.

Ключові слова: туляремія, епізоотичний процес, епідеміологічний нагляд.

В умовах реформування системи громадської охорони здоров'я, обумовленої новими соціально-економічними відносинами в країні, перегляду підлягають багато аспектів протиепідемічного захисту населення, у тому числі питання, пов'язані з організацією епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами взагалі і за туляремією зокрема. Удосконалення епідеміологічного нагляду за туляремією повинно здійснюватися, насамперед, шляхом ефективного використання наявних сил і засобів. На нашу думку, це можливо тільки при впровадженні єдиного методологічного підходу до проведення епізоотологічного моніторингу в природних осередках туляремії. При цьому обсяг і спрямованість заходів щодо моніторингу природних осередків повинні будуватися на основі оцінки ступеня епідеміологічного ризику виникнення захворювань у людини, що дає можливість ранжувати ензоотичні з туляремії території за рівнем епідемічної небезпеки, прогнозувати епідемічну ситуацію, оцінювати її з соціально-економічної точки зору та ухвалювати управлінські рішення, спрямовані на забезпечення епідемічного благополуччя населення [1-5].

Для досягнення цієї мети нами вперше в Україні був проведений довгостроковий (за період з 1978 по 2008 рр.) ретроспективний аналіз результатів епізоотологічного та епідеміологічного моніторингу ензоотичних з туляремії територій. Це дозволило визначити показники їх епізоотичної активності, які були узяті за основу для районування адміністративних територій України за ступенем епідеміологічного ризику зараження на туляремію.

Матеріали і методи

Матеріалами для вивчення і аналізу служили фондові дані і річні звіти відділів особливо небезпечних інфекцій обласних санітарно-епідеміологічних станцій, Центральної санепідемстанції МОЗ України та ДУ УНДПЧ

ім. І.І. Мечникова за період з 1945 по 2008 рр., карти епідеміологічного обстеження, статистичні форми обліку щеплень, екстрені повідомлення на хворих на туляремію, дані польових спостережень і результати лабораторних досліджень. При обробці матеріалів використовували методи епідеміологічного і епізоотологічного аналізу, бактеріологічного, зоолого-паразитологічного і статистичного досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення

На цей час тактика епізоотологічного моніторингу, обсяги і кратність проведених обстежень ґрунтуються на визначенні поняття про ензоотичність території. Ензоотичною з туляремії, цілком справедливо, вважають адміністративну територію, на якій були зареєстровані місцеві випадки захворювання людей, або ізольовані культури збудника інфекції, або регулярно виявляли антиген з об'єктів навколишнього середовища, або відзначали різні сполучення перерахованих варіантів. Таким чином, при туляремії обов'язковими ознаками поняття «ензоотичність території» є прояв на ній епізоотичного або епідемічного процесу.

Особливістю туляремії як природно-осередкової хвороби, при якій людина служить тупиком щодо подальшого поширення інфекції, є первинність епізоотичного і вторинність епідемічного прояву. Таким чином, неодмінною умовою для виникнення захворювання у людини є, насамперед, циркуляція збудника туляремії у довкіллі та наявність умов для реалізації відповідного механізму його передачі. Отже, епідемічна активність природного осередку (тобто поява хворих на туляремію серед населення), навіть за відсутності видимих ознак епізоотії та позитивних результатів лабораторного дослідження на туляремію об'єктів довкілля, є результатом епізоотичної активності осередку. Саме таке тлумачення процесів, що відбуваються в природних осередках туляремії, нами було прийнято за аксіому при епідеміологічному районуванні ензоотичних з туляремії територій.

Відомо, що інтенсивність епізоотичного процесу у природних осередках туляремії носить пульсуючий характер і може істотно змінюватися в часі. За роками загострення епізоотичного процесу виникають роки депресії, у період яких відсутні будь-які видимі його прояви. Тому повторюваність епізоотичних проявів у природних осередках туляремії протягом тривалого спостереження може служити мірою визначення їхньої активності.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Так, наприклад, за 30-річний період спостереження (1978-2008 рр.) природні осередки у Чернігівській області проявляли свою епізоотичну активність протягом 28 років, тобто практично щорічно. Така кількісна характеристика епізоотичного потенціалу природних осередків дозволяє зробити висновок про їхню стійкість і високу активність, а, отже, про високий епідемічний ризик зараження туляремією людей. В Івано-Франківській і Хмельницькій областях епізоотичну активність природних осередків туляремії за цей же період спостерігали протягом тільки трьох календарних років, тобто в середньому 1 раз у 10 років, що свідчить про їх більш низьку епізоотичну активність і, як наслідок, про більш низький потенціальний ризик зараження людини. У таких областях, як Чернівецька і Тернопільська, природні осередки туляремії, які були встановлені наприкінці 40-х років минулого сторіччя, за весь період спостереження жодного разу не про-

явили свою епізоотичну активність. Це свідчить про мінімальний ризик зараження або взагалі повну відсутність реального ризику зараження людей.

Багаторічний (за період з 1978 по 2008 рр.) ретроспективний аналіз повторюваності епізоотичної активності ензоотичних з туляремії територій дозволив побудувати динамічний ряд (табл. 1) та визначити середню частоту повторювання проявів епізоотичної активності для кожної області за формулою:

$$S = \frac{N}{A}, \text{ де}$$

S – середня частота повторювання епізоотичної активності;

N – число років спостереження за природними осередками;

A – число років прояву епізоотичної активності осередків.

Таблиця 1

Прояв епізоотичної активності на ензоотичних з туляремії територіях України (1978-2008 рр.)

№ за п.	Область	Кількість років прояву епізоотичної активності	Середня частота повторення епізоотичної активності	Індекс епізоотичної активності
1	Чернігівська	28	1,07	0,93
2	Сумська	22	1,36	0,73
3	Львівська	22	1,36	0,73
4	АР Крим	16	1,88	0,53
5	Полтавська	10	3,00	0,33
6	Волинська	10	3,00	0,33
7	Донецька	10	3,00	0,33
8	Одеська	9	3,33	0,30
9	Вінницька	9	3,33	0,30
10	Харківська	5	6,00	0,16
11	Рівненська	5	6,00	0,16
12	Черкаська	4	7,50	0,13
13	Івано-Франківська	3	10,0	0,10
14	Хмельницька	3	10,0	0,10
15	Луганська	3	10,0	0,10
16	Миколаївська	1	30,0	0,03
17	Дніпропетровська	0	00,0	0,00
18	Київська	0	0,00	0,00
19	Житомирська	0	0,00	0,00
20	Кіровоградська	0	0,00	0,00
21	Закарпатська	0	0,00	0,00
22	Чернівецька	0	0,00	0,00
23	Тернопільська	0	0,00	0,00
24	Запорізька (крім Акимівського р-ну)	0	0,00	0,00
25	Херсонська (крім Генічеського р-ну)	0	0,00	0,00
				$Y_{Ind}=6,18$

Середня частота повторювань проявів епізоотичної активності дозволяє скласти уявлення про часовий (по роках) інтервал між можливими епізоотичними (отже, і епідемічними) ускладненнями для конкретного природного осередку і на цій основі провести ранжирування територій за ступенем епідемічної небезпеки.

Для цього були обчислені індекси епізоотичної активності природних осередків туляремії в усіх областях країни. Їх ми визначали для природних осередків кожної адміністративної території за формулою:

$$Ind = \frac{A}{N}, \text{ де}$$

Ind – індекс епізоотичної активності;

N – число років спостереження за природними осередками;

A – число років прояву епізоотичної активності осередків.

На основі одержаних індексів епізоотичної активності природних осередків, окремих адміністративних територій, був розрахований середній індекс епізоотичної активності природних осередків туляремії для усієї території України за формулою:

$$SInd = \frac{YInd}{n}, \text{ де}$$

$SInd$ – середній індекс епізоотичної активності природних осередків туляремії;

$YInd$ – сума індексів епізоотичної активності природних осередків туляремії усіх адміністративних територій;

n – кількість адміністративних територій (АР Крим, області).

У нашому випадку:

$$SInd = \frac{YInd}{n} = \frac{6,18}{25} = 0,24.$$

Усі природні осередки на адміністративних територіях з індексами, що перевищують середній показник (0,24), віднесені нами до I типу осередкових територій з високим епідеміологічним ризиком зараження на туляремію. Епізоотичні прояви, тобто реальна можливість зараження людини, тут виникає із частотою один раз в 1-3 роки. Таким чином, можна із впевненістю стверджувати про існування на даних територіях стійких природних осередків туляремії у вигляді системи мікроосередків із оптимальними біотопами та зонами виносу у період активізації епізоотичного

процесу. До таких територій віднесені природні осередки туляремії АР Крим, Чернігівської, Сумської, Львівської, Полтавської, Волинської, Донецької, Одеської, Вінницької, Херсонської (Генічеський район) та Запорізької (Акимівський район) областей. На цих територіях за період з 1950 по 2008 рр. було зареєстровано 83,52 % усієї захворюваності на туляремію в Україні.

Території з показниками епізоотичної активності природних осередків туляремії від 0,10 до 0,24 віднесені до II типу осередкових територій з низьким епідеміологічним ризиком зараження на туляремію. Інфікування людей тут можливе під час епізоотичних ускладнень, які виникають із середньою частотою 1 раз у 6-10 років. До таких територій можна віднести природні осередки Харківської, Рівненської, Черкаської, Івано-Франківської, Луганської, Хмельницької, Миколаївської областей. На цих територіях за період з 1950 по 2008 рр. було зареєстровано 16,48 % усієї захворюваності на туляремію в Україні.

Території, на яких за останні 30 років природні осередки туляремії проявляли епізоотичну активність одноразово або взагалі не проявляли, були віднесені до ензоотичних територій III типу за ступенем епідеміологічного ризику зараження на туляремію. До таких територій віднесені природні осередки Київської, Кіровоградської, Житомирської, Закарпатської, Чернівецької, Тернопільської, Запорізької (крім Акимівського р-ну), Херсонської (крім Генічеського р-ну) областей, а також Дніпропетровська область, де природні осередки туляремії до цього часу не виявлені. Реальна можливість зараження людей туляремією на таких територіях проблематична або взагалі відсутня.

Вважаємо, що районування територій за ступенем епідеміологічного ризику зараження людей на туляремію повинно проводитися для кожної адміністративної території (мал. 1). У нашому випадку, за одиницю районування ми прийняли область. У масштабах області такою одиницею може бути визнаний адміністративний район, що має ензоотичні території.

Висновки

1. Довгостроковий аналіз епізоотичних і епідемічних проявів у природних осередках туляремії в Україні дозволив визначити 3 типи територій, що відрізняються за ступенем епідемічної небезпеки зараження населення туляремією.

2. Районування ензоотичних з туляремії територій за ступенем епідеміологічного ризику зараження на туляремію дає можливість наукового

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Розподіл адміністративних територій України за ступенем епідеміологічного ризику зараження на туляремію.

обґрунтування планування, організації та проведення диференційованих заходів щодо профілактики туляремії в природних осередках, адекватних епізоотичній ситуації.

Література

1. Черкасский Б.Л. Понятие «риск» в эпидемиологии // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 4. – С. 5-10.
2. Черкасский Б.Л., Симонова Е.Г. Современные представления о системе управления эпидемическим процессом // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 5. – С. 4-7.
3. Совершенствование методических подходов к изучению природных очагов бактериальных и вирусных инфекций в Ростовской области / Пичурина Н.Л., Москвитина Э.А., Водяницкая С.Ю. и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2008. – № 6 (43). – С. 35-40.
4. Новые эколого-эпизоотологические и эпидемиологические индексы количественной оценки состояния очагов некоторых зоонозов / Тарасов М.А., Попов Н.В., Кутырев И.В. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 1. – С. 14-18.
5. Арутюнов Ю.И., Мишанькин Б.Н., Водопьянов А.С. Туляремия в Казахстане // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 3. – С. 40-43.

DISTRICTING OF UKRAINIAN TERRITORY ACCORDING TO THE EPIDEMIOLOGY DEGREE OF RABBIT-FEVER INFECTION RISK

T.V. Herasymenko, L.Ya. Mohilevsky, Z.A. Khablo

SUMMARY. Based on retrospective analysis of tularemia epizootic and epidemic manifestations in the period from 1978 to 2008 the administrative division of territories by the degree of epidemiological risk of tularemia infection was fulfilled. A selection of 3 types of areas that differ in the level of the epidemiological risk of tularemia infection was proposed. To determine the epizootic characteristics of tularemia natural foci, we recommend the use of universal indicators (indices). The tactics of differentiated epizootological control of enzootic areas according to their epidemiological risk was proposed. The obtained results allow to improve the system of epidemiological surveillance for tularemia in Ukraine in modern conditions.

Key words: rabbit-fever, epizootic process, epidemiology supervision.

Отримано 29.04.2010 р.

© Іваськів О.С., Коломієць М.П., 2011
УДК 616-022.578.828.2:057.87+37.018.32(477.43)

О.С. Іваськів, М.П. Коломієць

ІНФІКОВАНІСТЬ УЧНІВ ШКІЛ-ІНТЕРНАТІВ ХМЕЛЬНИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С

Хмельницька обласна санітарно-епідеміологічна станція

Представлені результати сероепідеміологічного обстеження учнів шкіл-інтернатів Хмельницької області на визначення сумарних антитіл (імуноглобуліни класів М та G) до вірусу гепатиту С (ГС). Встановлено існування в школах-інтернатах прихованого епідпроцесу. Показана необхідність впровадження обов'язкових обстежень з профілактичною метою на гепатит С дітей інтернатних закладів.

Ключові слова: гепатит С, сумарні антитіла, учні шкіл-інтернатів.

Сьогодні ГС набув значення однієї з найбільш актуальних проблем інфектології. Після відкриття у 1989 р. збудника ГС досягнутий значний прогрес у вивченні його молекулярної організації, у розробці методів лабораторної діагностики, які, у свою чергу, стали інформаційним підґрунтям для інтенсивного вивчення клініко-епідеміологічних особливостей цієї інфекції. Вірусом ГС інфіковано від 500 млн до 1 млрд осіб у світі, що становить близько 10 % населення земної кулі [1-3]. Про широке розповсюдження ГС в Україні свідчать матеріали досліджень і спостережень ІЕІХ. Так, анти-ВГС були виявлені у 61,5 % ін'єкційних споживачів наркотичних речовин, 53,3 % ВІЛ-інфікованих осіб, 62,1 % осіб, які знаходяться у місцях позбавлення волі, 12,9 % осіб з симптомами інфекцій, які передаються статевим шляхом, 3,3 % медичних працівників, 5,0 % пацієнтів спеціалізованих відділень багатопрофільних стаціонарів [4].

Та, незважаючи на суттєві досягнення, деякі питання й досі носять фрагментарний характер і потребують поглибленого вивчення. Зокрема, це стосується регіональних особливостей поширення інфекції.

Слід зазначити, що впродовж усіх років офіційної реєстрації гострого ГС (2003-2010 рр.) інтенсивні показники по області у 2,8-5,7 разу були нижчими, ніж в середньому по Україні, і становили 0,30-0,78 на 100 тис. населення.

У Хмельницькій області багато питань, пов'язаних із клініко-епідеміологічними аспектами ГС, знаходяться в стадії накопичення. Тому актуальним є проведення досліджень, спрямованих на вивчення поширеності ГС серед різних груп населення, у т.ч. підвищеного ризику інфікування.

Загальновизнаними групами ризику інфікування є діти та персонал спеціалізованих дитячих закладів, оскільки в них є реальні умови для поширення ГС. Тому їх обстеження на маркери інфікування вірусом ГС, безумовно, має превентивний характер. На сьогодні епідеміологічні особливості ГС у закладах закритого типу, зокрема інтернатних установах, вивчено недостатньо, до того ж проведення профілактичних та протиепідемічних заходів щодо гепатиту С в Україні не регламентується чинними нормативними документами. На державному рівні єдиним чинним документом залишається наказ МОЗ СРСР «О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в стране» (від 12.07.1989 р., № 408), в якому ГС виступає як гепатит ні А, ні В з парентеральним механізмом передачі збудника. Цим наказом регламентовано обов'язкове обстеження тільки на HBs-антиген дітей будинків дитини, дитячих будинків та спецінтернатів лише при їх поступленні в заклад.

Загалом, амбулаторно-поліклінічна допомога дітям регламентована у наказі МОЗ України від 29.11.02 № 434 «Про удосконалення амбулаторно-поліклінічної допомоги дітям в Україні» (із змінами згідно з наказом МОЗУ №177 від 03.04.08). Відповідно до цього наказу діти повинні проходити щорічне лабораторне обстеження лише на загальний аналіз крові, сечі, аналіз калу на яйця глистів та аналіз крові на цукор.

Сьогодні в Україні нормативна база стосовно проведення профілактичних заходів при ГС обмежується лише визначенням категорій населення, які підлягають обов'язковому обстеженню на анти-ВГС. Тестування на маркери інфікування HCV

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

визначено лише для донорів крові (наказ МОЗ України від 01.08.05 № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів»), ВІЛ-інфікованих осіб (наказ МОЗ України від 30.12.08 № 826 «Про затвердження клінічного протоколу діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію») та призовників (наказ Міністерства оборони України від 14.08.08 № 402).

Беручи до уваги той факт, що основними джерелами збудника інфекції є хворі на безжовтяничні та субклінічні форми гострого і хронічного ГС, хронічні вірусоносії, які здебільшого залишаються нерозпізнаними [5-7], та враховуючи відсутність обов'язкового доступного тестування на маркери інфікування HCV для ранньої діагностики захворювання і запобігання його подальшого розповсюдження, ми і надалі будемо мати передумови для підтримання епідемічного процесу ГС високої інтенсивності.

Мета роботи – визначення інфікованості дітей шкіл-інтернатів Хмельницької області вірусом гепатиту С.

Пацієнти і методи

Проведено серологічне дослідження сироваток крові від практично здорових 112 дітей шкіл-інтернатів Хмельницької області (56 дівчаток та 56 хлопчиків) віком 14-18 років. Обстеженню підлягали всі діти старших класів шкіл-інтернатів області, які розташовані на територіях Деражнянського, Летичівського та Ярмолинецького районів.

Визначення серологічних маркерів ГС (сумарні антитіла) проводилось методом імуноферментного аналізу (ІФА виробництва *Bio-Tek Instruments* США) з використанням набору реагентів для імуноферментного виявлення імуноглобулінів класів G та M до вірусу гепатиту С «БЕСТ анти-ВГС» виробництва ЗАО ВЕКТОР-БЕСТ (Новосибірськ, Росія).

Результати досліджень та їх обговорення

На території Хмельницької області є один будинок дитини, в якому перебуває 90 дітей-сиріт та дітей, позбавлених батьківського піклування; 2 дитячі будинки, в яких перебуває 130 дітей; 19 шкіл-інтернатів, загальна кількість дітей в яких становить 2843. При цьому слід зазначити, що загальна кількість дітей, які перебувають в інтернатних закладах, може змінюватись.

Проведено сероепідеміологічне обстеження на визначення сумарних антитіл (імуноглобуліни класів M та G) до вірусу ГС учнів старших класів –

осіб підліткового віку чотирьох шкіл-інтернатів Хмельницької області у 2010 році. Встановлено, що з 112 обстежених дітей у 6 були виявлені антитіла до ВГС – 5,4 %. Можна приблизно розрахувати, що дійсна кількість інфікованих підлітків у школах-інтернатах області становить 40-45 осіб (на 776 учнів старших класів області). При цьому констатуємо, що, згідно з даними карт епідеміологічного обстеження осередку інфекційного захворювання (ф.357/о), з часу офіційної реєстрації ГС (2003 рік) в області не було зареєстровано жодного випадку гострого ГС серед осіб підліткового віку.

Маркери інфікування виявлялись у 3,6 % обстежених хлопців та 7,1 % дівчат.

Порівнюючи інфікованість учнів з результатами, отриманими при обстеженні донорів крові, які є одним з критеріїв поширеності ГС серед населення, констатуємо, що частота виявлення анти-ВГС у сироватках крові учнів шкіл-інтернатів у 3,4 рази вище, ніж у донорів (відсоток інфікованих донорів у 2010 р. в області становив 1,6 %).

Слід зазначити, що всі обстежені знаходились на постійному перебуванні у школах-інтернатах. Жодному з них не проводились оперативні втручання, переливання крові та її компонентів. За рік до обстеження всім дітям здійснювались парентеральні медичні маніпуляції: забір крові при планових профілактичних оглядах, проведення планових профілактичних щеплень відповідно до календаря, постановка діагностичної проби Манту. Також слід зазначити, що учнів оглядали стоматолог, отоларинголог, хлопчиків – хірург (андрологічний огляд), дівчаток – гінеколог. У 43 учнів констатовано лікування у стоматолога, у двох з них виявлені антитіла до ВГС – 4,7 %.

За даними анкетного опитування, статеві контакти, вживання наркотичних речовин (у тому числі внутрішньовенне) учні шкіл-інтернатів заперечували.

У двох (із чотирьох обстежених) школах-інтернатах були виявлені серопозитивні учні – у Деражнянському (6,5 %) та Летичівському (6,7 %) районах. При цьому слід зазначити, що в Деражнянському районі впродовж усіх років офіційної реєстрації гострого ГС (згідно з даними статистичних форм «Звіт про окремі інфекційні та паразитарні захворювання» (№ 1 місячна, № 2 річна) не було зареєстровано жодного випадку захворювання на цю інфекцію.

Виявлення у зразку сироватки крові учнів анти-HCV є показанням для їх подальшого поглибле-

ного клініко-лабораторного обстеження із залученням лікарів-інфекціоністів.

Варто відзначити, що украй необхідні ґрунтовні дослідження, спрямовані на вивчення клініко-епідеміологічних особливостей ГС у Хмельницькій області. Зокрема, потребують розробки питання щодо інтенсивності епідемічного процесу ГС, поширеності ГС серед різних груп населення, частоти реалізації природних і штучних шляхів інфікування тощо. Ці дані необхідні для подальшої розробки основних напрямів підвищення ефективності протиепідемічних і профілактичних заходів при ГС у регіоні.

Висновки

1. Частота виявлення анти-ВГС у сироватках крові учнів шкіл-інтернатів у 3,2 разу вища, ніж у донорів; інфікованість дівчат у 2 рази вища, ніж хлопців.

2. Наявність інфікованих осіб в інтернатних навчальних закладах свідчить про існування в них прихованого епідпроцесу та ймовірність подальшого розповсюдження інфекції з реалізацією як природних, так і штучних механізмів передачі збудника.

3. Серопозитивні особи виявлялись у тих вікових категоріях і регіонах області, в яких не запроваджена офіційна реєстрація випадків гострого ГС (згідно з даними офіційних звітних форм), що свідчить про суттєву недооцінку епідемічної ситуації з ГС в області.

4. Слід розглянути питання про створення нормативної бази стосовно проведення профілактичних заходів при ГС, з визначенням контингентів населення підвищеного ризику інфікування, які підлягають обов'язковому обстеженню на анти-ВГС.

Література

1. Балаян М.С., Михайлов М.І. Энциклопедический словарь – вирусные гепатиты. Русско-украинское издание / Под ред. Б.А. Герасуна. – Львов: ЛДМУ, 2000. – 584 с.

2. Лучшев В.И., Санин Б.И., Жаров С.Н. Вирусный гепатит С – глобальная проблема нашего времени // Росс. мед. журн. – 2004. – № 3. – С. 40-45.

3. The past incident of hepatitis C virus infection: implication for the future burden of chronic liver disease in the United States / Armstrong G.L., Alter M.J., McQuillan G.M. et al. // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 777-782.

4. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы / Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А. та ін. // Сучасні інфекції. – 2008. – №1. – С. 53-63.

5. Возіанова Ж.І. Вірусний гепатит В // Інфекційні і паразитарні хвороби. – Київ: Здоров'я, 2001. – Т.1. – С. 601-614, 620-625.

6. Клинико-эпидемиологическая, социальная и морфологическая характеристика больных хроническим гепатитом С в Санкт-Петербурге / Журкин А.Т., Хомченко И.В., Цинзерлинг В.А., Фирсов С.Л. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 6. – С. 33-36.

7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апраксинной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.

INFECTION OF BOARDING-SCHOOLS STUDENTS IN KHMELNYTSKY REGION BY HEPATITIS C VIRUS

O.S. Ivaskiv, M.P. Kolomiyets

SUMMARY. The results of serological and epidemiological inspection of Khmelnytsky region boarding-schools students on the detection of overall antibodies (immunoglobulin M and G) to the virus of hepatitis C have been presented. The existence of hidden epidemiological process in boarding-schools has been set. The necessity of the conduction of essential boarding-school students' inspections on hepatitis C with a prophylactic purpose has been indicated.

Key words: hepatitis C, overall antibodies, boarding-schools students.

Отримано 21.02.2011 р.

**Н.А. Васильєва, О.Л. Івахів, В.О. Качор, О.Є. Авсюкевич, С.Б. Волошин,
А.М. Продан, О.А. Герасименко, С.В. Величко, Г.В. Білецька, О.Б. Семенишин**

ХВОРОБА ЛАЙМА НА ТЕРНОПІЛЬЩИНІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
обласна санітарно-епідеміологічна станція, Львівський НДІ епідеміології та гігієни

Уперше узагальнено клініко-епідеміологічні дані щодо поширення системного кліщового бореліозу на Тернопільщині. Територія області визнана ендемічною щодо Лайм-бореліозу, захворюваність зростає і реєструється майже цілорічно. Серед клінічних форм переважає еритемна (74,3 %). Показане проведення хіміопротекції постраждалим від укусів кліщів і серологічне обстеження для діагностики різних клінічних форм хвороби.

Ключові слова: Лайм-бореліоз, епідеміологія, клініка, діагностика, хіміопротекція.

За рівнем захворюваності і тяжкістю клінічного перебігу Лайм-бореліоз є однією з актуальних проблем сучасної інфектології [1]. Останнім часом територію України, зокрема її західний регіон, визнано ендемічним осередком іксодового кліщового бореліозу, встановлені його основні епідеміологічні особливості, визначено ризик інфікування населення, яке проживає в різних ландшафтно-географічних зонах регіону [2]. Поліморфізм клінічних проявів Лайм-бореліозу призводить до великої кількості діагностичних помилок; хворі у першу чергу звертаються до сімейних лікарів, терапевтів, дерматологів, неврологів і лікарів інших фахів, лише пізніше – до інфекціоністів [3, 4]. Багато невирішених питань щодо клінічної та лабораторної діагностики бореліозу, необхідності проведення профілактичного лікування в разі укусів кліщів [5-7].

Мета роботи – проаналізувати клініко-епідеміологічну ситуацію щодо Лайм-бореліозу на території Тернопільської області.

Матеріали і методи

Проаналізовано матеріали обласної санепідемстанції стосовно захворюваності на Лайм-бореліоз у Тернопільській області за 2001-2010 рр., історії хвороб пацієнтів, які лікувались в інфекційних стаціонарах області. Діагноз хвороби Лайма встановлювали на підставі

відповідних клініко-епідеміологічних даних і підтверджували лабораторно в НРІФ, ІФА з визначенням IgM та IgG до *B. burgdorferi* (лабораторія трансмісивних інфекцій Львівського НДІ епідеміології та гігієни, лабораторія SYNEVO).

Результати досліджень та їх обговорення

Територія Тернопільщини залишається мало вивченою стосовно хвороби Лайма, а захворювання серед населення почали виявляти лише в останні роки – спочатку як завізні, а потім і місцеві випадки. Офіційну реєстрацію Лайм-бореліозу в Україні почали з 2000 р. Захворюваність на цю недугу в Тернопільській області за період спостереження становила від 0,09 (2001 р.) до 2,75 (2010 р.) на 100 тис. населення, в Україні за той же час – 0,12-2,12.

Географічне розміщення Тернопільської області в зоні з родючими ґрунтами і достатнім зволоженням, оптимальною температурою, різноманітністю рослинного і тваринного світу сприяє масовому поширенню кліщів, створює сприятливі умови для циркуляції збудників багатьох природно-осередкових захворювань, у тому числі й іксодових кліщових бореліозів (ІКБ). Ензоотичні території з ІКБ виявлено в 57 населених пунктах 14 районів області та м. Тернополі.

Основним переносником борелій на території області є лісовий європейський кліщ *I. ricinus*. Спостерігається збільшення чисельності кліщів – з 1,4 екземпляра на прапор/км у 2001 р. до 7,1 – у 2010 р., доведено їх зараження бореліями. Сезонну активність кліщів у 2005 р. реєстрували з першої декади квітня, у 2010 р. – навіть з другої декади березня; звичайно вона має два піки з максимумом у травні-червні і восени (вересень), активність зберігається здебільшого до третьої декади листопада.

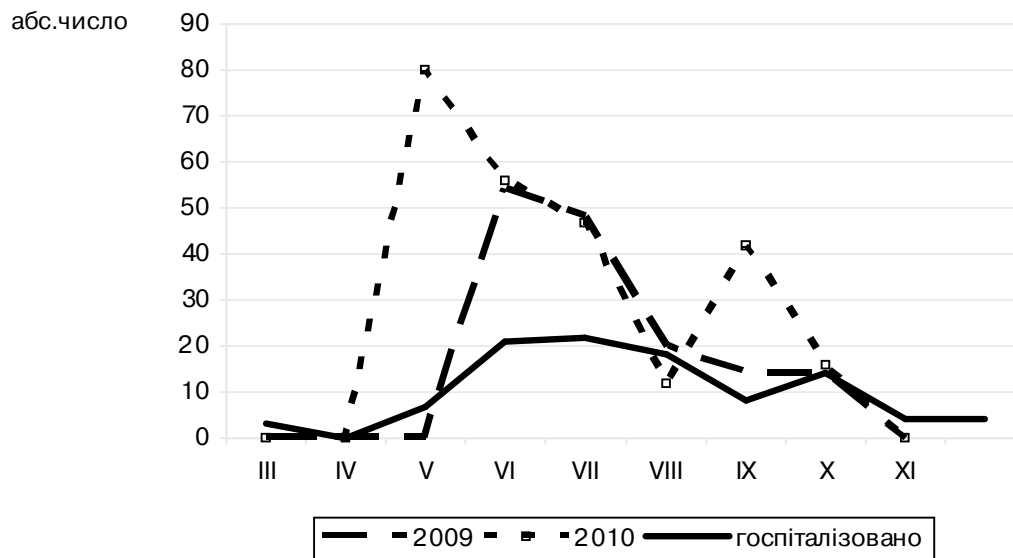
Протягом останніх 2 років (2009-2010) в інфекційне відділення ТМКЛШД звернулися за медич-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ною допомогою з приводу укусу кліщем 446 осіб віком від 17 до 84 років, середній вік ($42,5 \pm 1,3$) року. Серед них чоловіків 222 (49,8 %), жінок – 224 (50,2 %). Мешканців міста було 413 (92,6 %), села – 33 (7,4 %).

30 (6,7 %) осіб лише констатували факт укусу кліщем, 16 (3,8 %) – видалили його самостійно, а у 400 (89,5 %) випадках кліща було видалено в травмпункті.

Люди піддавалися нападу кліщів в різних умовах – переважно в лісосмузі та парковій зоні – 306 (68,6 %) або на присадибних ділянках – 55 (12,3 %), рідше під час відпочинку на річці – 15 (3,4 %), інші не змогли вказати місцевість, де були укушені кліщем. Напади кліщів реєструвалися у 2009 р. з червня по жовтень з максимумом у VI–VII (102 – 68,0 %), у 2010 р. з травня по жовтень (два піки V–VII – 61,8 % і IX – 14,2 %) (мал. 1).



Мал. 1. Сезонність укусів кліщів і захворювань на Лайм-бореліоз у Тернопільській області (2001-2010 рр.).

Пацієнти звертались у лікувальний заклад найчастіше у 1-3-й дні від укусу – 342 (76,6 %) особи, на 4-6-й – 65 (14,6 %), на 7-10-й – 14 (3,1 %), на 11-15-й – 9 (2,0 %) і після 15-го дня – 16 (3,7 %) осіб. Постраждалих від укусу кліща було госпіталізовано для проведення антибіотикопрофілактики, для чого використовували переважно доксициклін від 5 до 10 днів, в окремих випадках цефалоспориної або захищені пеніциліни.

Із 125 обстежених серологічно (через 2-4 тижні від укусу) виявлено специфічні імуноглобуліни до *B. burgdorferi* у 9 пацієнтів (7,2 %), що можна розцінити як латентну форму хвороби Лайма. У 6 (1,3 %) осіб через 10-68 днів, незважаючи на проведену хіміопротекцію, з'явилися клінічні симптоми

кліщового бореліозу, тобто маніфестна форма хвороби.

Мали місце 14 випадків заражень на території Тернопільської області, проте діагноз хвороби Лайма зареєстровано в Дніпропетровській, Донецькій, Івано-Франківській, Львівській областях, де хворі зверталися за медичною допомогою. В 11 випадках ймовірне зараження пацієнтів відбулося на територіях Російської Федерації (Санкт-Петербург, Омськ, Мурманськ), а також інших регіонів України – Львівської, Миколаївської, Волинської, Рівненської областей та м. Києві.

Захворюваність на Лайм-бореліоз у Тернопільській області (2001-2010 рр.) наведено у таблиці 1.

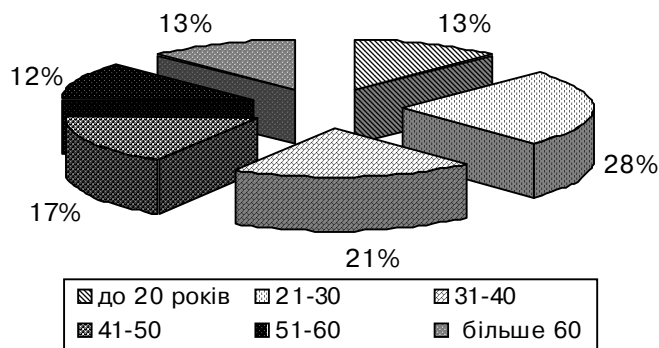
Таблиця 1

Захворюваність на Лайм-бореліоз у Тернопільській області (2001-2010 рр.)

Роки	2001	2002	2003-2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Кількість хворих	1	1	–	4	5	8	15	30	36

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На лікуванні в інфекційних стаціонарах області з Лайм-бореліозом у 2005-2010 рр. знаходився 101 хворий віком від 4 до 83 років, у середньому ($38,3 \pm 1,7$) (мал. 2), з них чоловіків 38 (37,6 %), жінок – 63 (62,4 %). Мешканців міста було 62 (61,4 %), села – 39 (38,6 %). Повторно госпіталізовано 6 хворих, з них 3 – тричі.



Мал. 2. Вікова структура хворих на кліщовий іксодовий бореліоз.

В анамнезі у 96 (95,0 %) пацієнтів був укус кліщем, з них у 80,9 % – від 2 днів до 4 міс. тому, у поодиноких випадках – до 5-6 міс. Лише 12 (11,9 %) хворих звертались за медичною допомогою відразу після укусу і отримали антибіотико-профілактику.

Інкубаційний період хвороби склав у середньому ($35,06 \pm 3,16$) днів.

Підвищення температури тіла (до 38°C) було у 14 (13,9 %) осіб, у 2 хворих – до $39-40^{\circ}\text{C}$. Основним клінічним проявом хвороби у 75 (74,3 %) пацієнтів була кільцеподібна еритема на тулубі та кінцівках з поступовим збільшенням її розмірів від 1,5 до 50 см, іноді мігруюча (мал. 3). У деяких випадках вона супроводжувалась болем, набряком, печією, інфільтрацією, свербіжем, регіонарним лімфаденітом. Еритема утримувалась 10-14 днів, в 1 хворого – більше року. Первинний афект при госпіталізації виявлявся лише зрідка.

Ураження великих і дрібних суглобів спостерігалось у 23 (22,8 %) пацієнтів через кілька місяців від початку хвороби, рідше у гострому періоді – артралгії (2/3) і артрити (1/3) з болем, набряком, гіперемією. За даними літератури, Лайм-артрит розглядають частіше як прояв другої стадії інфекції – ураження різних органів унаслідок дисемінації збудника від місця присмокування кліща; виникають прояви у більшості через 2-3 міс. від присмокування кліща або пізніше [5, 7]. У той же час серед хворих на реактивний артрит у



Мал. 3. Мігруюча еритема у хворої.

15,3 % випадків виявлено діагностичний рівень протибореліозних антитіл [8]. З числа хворих з ураженням суглобів, яких ми лікували, в 11 (47,8 %) була мігруюча еритема; одночасно у 9 (ранні органні ураження) або за 2 і навіть 6 років (пізні, хронічні, органні ураження).

Ураження нервової системи (5 хворих) проявлялись болем голови, затерпанням і відчуттям холоду в кінцівках, похитуванням при ходьбі, нестійкістю у позі Ромберга, неможливістю закрити очі, напружити лоба, безсонням. Неврологічну симптоматику, як правило, спостерігали не раніше 1-2 років від початку хвороби, в 1 хворої – через 4 міс.

Зміни ЕКГ спостерігали у 66,7 % осіб: дифузні зміни і помірні обмінні порушення серцевого м'яза, в окремих випадках діагностовано міокардит. Помірне збільшення печінки відмічали у 45,8 % пацієнтів, з них у 18,2 % в анамнезі був гепатит.

Обстежено лабораторно 72 (71,3 %) хворих із числа госпіталізованих. Діагноз хвороби Лайма підтверджено у 87,5 % пацієнтів виявленням специфічних антитіл до *B. burgdorferi* – IgM (42), IgG (41), а також сумарних антитіл Ig (M+G) у 13.

IgM були позитивними (титри 1:16-1:256 у НРІФ і 1:100-1:6400 в ІФА) до 1,5 міс. від початку хвороби, у 10,3 % хворих – до 2 міс. IgG (1:16-1:2048 і 1:100-1:1600) виявляли протягом 6 міс. і навіть через 2 роки. 13 пацієнтів були госпіталізовані за результатами розширеного спектру лабораторних

обстежень, у тому числі на Лайм-бореліоз, при проведенні диференційного діагнозу.

В 1 хворой виявлено одночасно серологічні ознаки Лайм-бореліозу і кліщового енцефаліту (в обох хвороб єдиний резервуар – іксодові кліщі).

Наводимо одне з наших спостережень.

*Хворий З., 46 р., перебував на стаціонарному лікуванні з приводу Лайм-бореліозу 16-27.09.2010 р. Рік тому був укусу кліща. Жодних профілактичних заходів не проведено. На місці укусу через деякий час виникла еритема, яка поступово збільшувалась і триває досі. Вперше звернувся за медичною допомогою у вересні 2010 р., обстежений амбулаторно на Лайм-бореліоз, після чого госпіталізований. На момент огляду скарги на наявність еритеми, свербіж, печію, артралгії у колінних суглобах, загальну слабкість. Температура тіла нормальна. У ділянці правої грудної залози (на місці укусу) кільцеподібна еритема діаметром до 25 см з чіткими межами, дещо болюча на дотик. АТ 120 і 80 мм рт.ст. Пульс 76 за 1 хв. Нижній край печінки на 1,5 см нижче реберної дуги. Колінні суглоби без зовнішніх змін, болючі, рухомість збережена. За даними ЕКГ – брадикардія, сповільнення внутрішньопередсердної провідності, помірні зміни міокарду. Результати лабораторного обстеження: червона кров без змін; лейкоцити 5,3 Г/л, еоз. 2 %, п. 5 %, с. 61 %, лімф. 31 %, м. 1 %, ШОЕ 10 мм/год; аналіз сечі без особливостей. Діагноз підтверджено серологічно в ІФА – IgM до *B. burgdorferi* 15,9 (сумнівний; позитивний > 22 од.), IgG 52,9 (позитивний; у контролі 15 од.). Отримувач доксициклін, імет, лоратидин, біфі-форм. Проведене лікування було ефективним – еритема зникла, артралгії припинились. Продовжується диспансерне спостереження.*

Враховуючи ендемічність території Тернопілля щодо хвороби Лайма, необхідно налагодити санітарно-освітню роботу серед населення з метою запобігання контакту з переносником (застосування захисного одягу і репелентів), а у випадку укусів кліщів – проведення хіміопротекції та серологічного обстеження постраждалих.

Висновки

1. Територія Тернопільщини є ендемічною щодо системного кліщового бореліозу – хвороби Лайма.

2. Захворюваність на бореліоз реєструється цілорічно з максимумом, який збігається із сезонною активністю кліщів.

3. Серед клінічних форм переважає еритема (74,3 %). Ураження суглобів спостерігалось у 22,8 %, нейробореліоз – у 8,9 %, рідко (1,9 %) – міокардит. Комбіновані форми зареєстровано у 13,9 % пацієнтів.

4. Враховуючи ендемічність території Тернопілля щодо хвороби Лайма, при укусі кліщів показане проведення хіміопротекції та серологічного обстеження постраждалих.

Література

1. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). – Санкт-Петербург: Фолиант, 2000. – 160 с.
2. Семенишин О.Б. Еколого-епідеміологічна характеристика іксодових кліщових бореліозів у західноукраїнському регіоні: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – К., 2009. – 23 с.
3. Колодій М.А., Висоцька С.С., Ткаченко Л.В. Клініко-епідеміологічна ситуація з Лайм-бореліозу в Харківській області // Поєднані інфекційні та паразитарні хвороби: Матеріали Конгресу до 122-річчя від народження акад. Л.В. Громашевського (8-9 жовтня 2009 р., Чернівці). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2009. – С. 125-127.
4. Клінічні прояви хронічного перебігу системного кліщового бореліозу / Дуда О.К., Окружнов М.В., Гебеш В.В. та ін. // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії: Матер. VIII з'їзду інфекціоністів України (6-8 жовтня 2010 р., Вінниця). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2010. – С. 362-364.
5. Лобзин Ю.В., Усков О.М., Антонов В.С. Клінічна діагностика Лайм-бореліозу // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 4. – С. 66-73.
6. Антибіотикотерапія Лайм-бореліозу / Усков О.М., Лобзин Ю.В., Антонов В.С. та ін. // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 2. – С. 67-72.
7. Зінчук О.М. Лайм-бореліоз. Клініко-епідеміологічні аспекти // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 4. – С. 5-11.
8. Зінчук О.М. Виявлення Лайм-бореліозу серед хворих на реактивний артрит: клінічні та діагностичні аспекти // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2. – С. 28-31.

LIME-DISEASE IN TERNOPIL REGION

N.A. Vasylieva, O.L. Ivakhiv, V.O. Kachor, O.Ye. Avsiukevych, S.B. Voloshyn, A.M. Prodan, O.A. Herasymenko, S.V. Velychko, H.V. Biletska, O.B. Semenyshyn

SUMMARY. *The data of systemic tick-born borreliosis spreading in Ternopil region are generalized at first. The territory of region is admitted endemic regarding Lime-borreliosis, the morbidity increase and is registere almost the whole-year. Among clinical forms prevaile erythematic (74,3 %). Conducting the chemoprophylaxis and serologic investigation for diagnostic of different clinical forms of the disease to tick-bite injured persons is recommended.*

Key words: *Lime-borreliosis, epidemiology, clinic, diagnostic, chemoprophylaxis*

Отримано 22.04.2011 р.

Ю.М. Андрейчин

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ГІПЕРЕКСПРЕСІЇ ФАКТОРА ВІЛЛЕБРАНДА ПРИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОМУ СИНУСИТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Обстежено 51 хворого на гнійний верхньощелепний синусит. У плазмі крові виявлено підвищення вмісту фактора Віллебранда (ФВ). Зниження його рівня у реконвалесцентів відставало від строків клінічного одужання. Подібна закономірність спостерігалась щодо концентрацій молекул середньої маси (MCM_{254}), однак статистично достовірної кореляції з рівнями ФВ не виявлено.

Ключові слова: фактор Віллебранда, гнійний верхньощелепний синусит.

Фактор Віллебранда синтезується і зберігається в ендотелії та мегакаріocyтах. Будучи адгезивним глікопротеїном, він відіграє провідну роль у початковій адгезії тромбоцитів до субендотелію і регулює рівень фактора згортання крові VIII у плазмі. При запальних процесах вміст ФВ у плазмі крові підвищується, у зв'язку з чим його відносять до чутливих маркерів uszkodження ендотелію [1, 2].

При ЛОР-патології досі переважно розглядалось значення вродженої нестачі ФВ, що призводить до хвороби Віллебранда. За даними лабораторних досліджень, вона може уражати 0,1-1 % осіб у загальній популяції, однак клінічні ознаки виникають рідше ніж у 10 % цих людей. В останніх бактерійні синусити, тонзиліти, риніти перебігають у геморагічній формі, що вимагає відповідної терапії [2, 3].

Згідно з нашими морфологічними дослідженнями, при гострих і хронічних синуситах виявляються гістохімічні та електронно-мікроскопічні ознаки порушення мікроциркуляторного русла і uszkodження ендотелію [4, 5]. При цьому пацієнти не мали жодних ознак хвороби Віллебранда.

Метою нашої роботи було дослідити концентрацію ФВ у плазмі крові хворих на гнійний верхньощелепний синусит, які не мали фонових гематологічних захворювань.

Пацієнти і методи

Було обстежено 51 хворого на гнійний верхньощелепний синусит, з них 27 хворих на гострий і 24 – на хронічний. Чоловіків було 35, жінок – 16, їх вік коливався в межах 18-57 років (у середньому 29 років). Клінічна і рентгенологічна картини синуситу були типові.

Забір крові у хворих здійснювали натще при вступі в стаціонар (розпал захворювання) і в день виписки (рання реконвалесценція). Отриману кров вносили в пробірки з 3,8 % розчином натрію цитрату, центрифугували при 3000 об./хв протягом 10 хв. Зразки плазми зберігались при температурі -20°C до проведення аналізу. ФВ визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи виробництва фірми *Technoclone* (Австрія) і розраховували у відсотках від стандартної проби за калібрувальною кривою. Контрольну групу склали 10 здорових осіб різної статі, середній вік яких відповідав основній групі.

Отримані дані порівнювали зі ступенем ендогенної інтоксикації організму, який оцінювали за вмістом у крові молекул середньої маси (МСМ) та їх фракцій. Дослідження здійснювали за допомогою спектрофотометра СФ-62 при довжинах хвилі 254 і 280 нм. Контрольну групу склали 20 здорових людей молодого віку. Вміст МСМ виражали в умовних одиницях, які чисельно дорівнюють показникам екстинкції [6].

Аналіз отриманих цифрових даних проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми *Microsoft Excel* з використанням критерію Ст'юдента, значення $p < 0,05$ вважали статистично достовірним.

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих обох груп на початку стаціонарного лікування, тобто в розпал захворювання, виявлено суттєво вищу, ніж у нормі, концентрацію ФВ ($p < 0,02-0,03$), що не залежало від клінічної форми синуситу. У ранній реконвалесценції, коли пацієнтів виписували із стаціонару, концентрація ФВ була значно нижча порівняно з початком лікування ($p < 0,02-0,03$), але норми ще не досягла (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація ФВ у плазмі крові хворих на гнійний синусит ($M \pm m$)

Клінічна форма синуситу	Число хворих	Вміст ФВ, %	
		Розпал хвороби	Рання реконвалесценція
Гострий	27	142,9±6,6*	95,7±4,0*, **
Загострення хронічного	24	139,4±7,7*	102,3±6,1*, **

Примітки: * – показник достовірності відносно норми (80,8±0,8) % (n=10) (p<0,02-0,03), ** – відносно розпалу хвороби.

Дані кількісного дослідження MCM_{254} і MCM_{280} у сироватці крові засвідчили (табл. 2) наявність ендогенної інтоксикації у хворих обох груп, оскільки перевищували показники здорових людей

(p<0,02-0,04). З настанням реконвалесценції концентрація обох фракцій MCM знизилась, однак лише вміст MCM_{280} при гострому і хронічному синуситах досяг норми (p<0,05).

Таблиця 2

Вміст MCM у сироватці крові хворих на гнійні синусити ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи (n=20)	Гострий синусит (n=27)		Хронічний синусит (n=24)	
		Розпал хвороби	Рання реконвалесценція	Розпал хвороби	Рання реконвалесценція
MCM_{254} , ум.од.	0,499±0,016	0,690±0,022*	0,588±0,026* **	0,671±0,025*	0,625±0,027*
MCM_{280} , ум.од.	0,275±0,014	0,354±0,021*	0,335±0,052	0,439±0,050*	0,306±0,016**

Примітки: * – показник достовірності відносно норми (p<0,02-0,05), ** – порівняно з тією ж фракцією MCM у розпал хвороби (p<0,03-0,04).

Порівняння показників при гострому гнійному синуситі вказує на слабку кореляцію між концентраціями ФВ і MCM_{254} (r=0,30, p>0,05) та ФВ і MCM_{280} (r=0,28, p>0,05), що, можливо, обумовлено малим числом спостережень.

Як відомо, вихід великої кількості ФВ у кров обумовлений гіперфункцією або пошкодженням ендотелію. Підвищення вмісту ФВ спостерігається при запальних і автоімунних процесах, ішемічній хворобі, діабеті, атеросклерозі тощо [2, 7]. У наших хворих, окрім гнійного синуситу, не було захворювань, які могли б сприяти гіперекспресії цієї сполуки. Тому найбільш вірогідно пов'язати збільшення концентрації ФВ із запальними змінами слизової оболонки приносових порожнин і носа. Підтвердженням цього було виявлення найвищого рівня фактора в розпал захворювання і зниження з настанням реконвалесценції. MCM на цей процес, очевидно, суттєво не впливали, проте дослідження у цьому напрямку слід розширити.

Рівень фактора Віллебранда у крові підвищується при стимуляції ендотелію цитокінами [8]. Активації ендотелію можуть сприяти бактерійні ендотоксини, зокрема ліпополісахариди [9],

кількість яких може значно зростати в уражених запаленням тканинах і крові. Стимулює експресію фактора Віллебранда підвищення температури тіла інфекційного генезу, що відбувається за зміни біоактивності цитокінів, зокрема $TNF-\alpha$ [10]. У свою чергу, гіперекспресія обговорюваного фактора сприяє не тільки адгезії тромбоцитів до оголеного субендотелію, але й «прилипанню» лейкоцитів до ендотеліальних клітин, теж сприяючи розвитку запально-гнійних процесів [11].

Висновки

1. У плазмі крові хворих на гнійний верхньощелепний синусит підвищується вміст ФВ, що суттєво не залежить від клінічної форми захворювання (гострий синусит, загострення хронічного).

2. Нормалізація концентрації ФВ у реконвалесцентів гнійного верхньощелепного синуситу відстає від строків зникнення основних клінічних симптомів.

3. При обох гнійних верхньощелепних синуситах підвищується концентрація MCM_{254} і MCM_{280} у сироватці крові, з настанням реконвалесценції нормалізується лише вміст MCM_{280} . Між рівнями ФВ і MCM у крові не виявлено кореляції.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Pearson Y.D. Markers of endothelial cell perturbation and damage // Br. J. Rheumatol. – 1993. – Vol. 32. – P. 651-652.
2. Яковлев В.М., Новиков А.И. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция. – М.: Медицина, 2000. – 172 с.
3. Кривошеев О.Г. Гранулематоз Вегнера // Медицинский вестник. – 2009. – № 25-26 (494-495). – С. 1.
4. Андрейчин Ю.М. Морфологічні зміни слизової оболонки при одонтогенних верхньощелепних синуситах // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 3. – С. 11-12.
5. Андрейчин Ю.М. Електронно-мікроскопічні дослідження слизової оболонки верхньощелепної пазухи у хворих на хронічний синусит // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії: Матеріали VIII з'їзду інфекціоністів України (6-8 жовтня 2010 року, Вінниця). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2010. – С. 197-199.
6. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: методичні рекомендації / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко та ін. – Тернопіль, 1998. – 31 с.
7. Blann A.D., McCollum C.N. Von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis // Eur. J. Vase Surg. – 1994. – N 8. – P. 10-15.
8. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11, N 7. – P. 623-630.
9. Bannerman D.D., Sathyamoorthy M., Goldblum S.E. Bacterial lipopolysaccharide disrupts endothelial monolayer integrity and survival signaling events through caspase cleavage

of adherens junction proteins // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273, N 52. – P. 35371-35380.

10. Exposure to febrile temperature modifies endothelial cell response to tumor necrosis factor / Hasday G.D., Bannerman D., Sakarya S. et al. // J. Appl. Physiol. – 2001. – Vol. 90. – P. 90-98.

11. Lip Y.H., Blann A.D. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? // Cardiovascular Research. – 1997. – Vol. 34, N 2. – P. 255-265.

CLINICAL EVALUATION OF VON WILLEBRAND FACTOR AT MAXILLARY SINUSITIS

Yu.M. Andreychyn

SUMMARY. We examined 51 patients with purulent maxillary sinusitis. It was found in blood plasma von Willebrand factor content increase. Reduction of it's level in terms was behind clinical recovery. A similar pattern was observed for the average mass concentration of molecules (MSM_{254}) but statistically significant correlation with von Willebrand factor levels were not found.

Key words: von Willebrand factor, maxillary sinusitis.

Отримано 1.04.2011 р.

© Малиш Н.Г., Чемич М.Д., Авдеєва Л.В., 2011
УДК 616.32-022.363(060.51)

Н.Г. Малиш, М.Д. Чемич, Л.В. Авдеєва

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ЕТІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ЛОКАЛЬНИХ ФОРМ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

Сумський державний університет, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України,
м. Київ

Вивчено ураженість малюків на локальні форми гнійно-запальних захворювань. Встановлено зниження захворюваності протягом 2003-2009 рр. Основним етіологічним чинником кон'юнктивіту, омфаліту та везикулопустульозу були стафілококи. Виділені від новонароджених штами *S. epidermidis* та *S. aureus* мали високі рівні резистентності до оксациліну, цефалоспоринів та аміноглікозидів.

Ключові слова: новонароджені, недоношені, кон'юнктивіт, омфаліт, везикулопустульоз.

Внутрішньолікарняні інфекції (ВЛІ) залишаються одним з основних проблемних питань сучасної медицини і набувають усе більшу медичну та соціальну значущість. В Україні, за даними офіційної статистики, щорічно реєструється 3-4 тис. випадків ВЛІ, хоча, за розрахунковими даними

ВООЗ, дійсна їх кількість у країні має становити близько 500 тис. До 40 % зареєстрованих в Україні випадків ВЛІ припадають на гнійно-септичні інфекції новонароджених, 50 % – післяопераційні ускладнення, 10 % – кишкові та інфекції сечовивідних шляхів [1, 2].

Патологічні процеси, що виникають при ВЛІ у недоношених новонароджених, різняться за локалізацією та характером перебігу. Різноманітність клінічних форм гнійно-запальних захворювань (ГЗЗ) новонароджених обумовлена, насамперед, недосконалістю захисних функцій організму і, у зв'язку з цим, наявністю великої кількості вхідних воріт інфекції (шкіра, слизові оболонки, пупкова ранка, кишечник) [3-5].

Етіологія ВЛІ залежить від профілю стаціонару, відділення і епідеміологічної ситуації в них, від стратегії і тактики застосування антимікробних препаратів (АМП). За останні 3 десятиріччя в етіології ВЛІ відбулися значні зміни: частково – в результаті використання, часто безконтрольного, антибактерійних препаратів широкого спектру дії, а також за рахунок збільшення кількості інвазивних методів діагностики і лікування хворих. Переважно збудниками ВЛІ у новонароджених є факультативні умовно-патогенні мікроорганізми (УПМ), які формуються і циркулюють у відділенні, набуваючи множинної стійкості до антибіотиків [6-8]. Розвиток антимікробної резистентності є природною біологічною відповіддю на використання АМП, які створюють селективний тиск, сприяють відбору, виживанню та розмноженню резистентних штамів мікроорганізмів [8, 9].

Профілактика ГЗЗ новонароджених має розпочинатися з антенатальної охорони плоду, своєчасного виявлення і лікування гострих і хронічних захворювань матері, регулярного спостереження за вагітними, суворого дотримання протиепідемічних і санітарно-гігієнічних вимог, чіткої і правильної організації обслуговування новонароджених. Велика роль належить асептиці та антисептиці, особистій гігієні персоналу і матері, ранньому прикладанню до грудей і повноцінному грудному вигодовуванню [10].

Мета дослідження – визначити рівень та етіологічну структуру локалізованих форм гнійно-запальних захворювань немовлят у відділенні новонароджених недоношених дітей (ВННД).

Матеріали і методи

Дослідження проведено у ВННД Сумської обласної дитячої клінічної лікарні. Протягом 2003-2009 рр. до

ВННД з пологових будинків м. Суми та Сумської області, відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) поступило 2470 немовлят. Діти були госпіталізовані з діагнозами: гіпоксично-ішемічні ураження центральної нервової системи, бронхолегенева дисплазія, внутрішньо-утробна інфекція, анемія, вроджені вади розвитку тощо. Для аналізу рівня, структури та динаміки захворюваності на ГЗЗ недоношених новонароджених у ВННД використано офіційні статистичні дані з ВЛІ (ф. 068/о), а також карти стаціонарного хворого (ф. 033/о). Діагностовано ГЗЗ у новонароджених за ознаками, зазначеними у стандартних визначеннях випадку [11]. У день встановлення діагнозу бактеріологічно обстежено 207 недоношених новонароджених дітей з кон'юнктивітом, 123 – з омфалітом, 55 – з везикулопустульозом. Матеріалом для досліджень слугував вміст з місць ураження. Виділено та ідентифіковано 337 штамів УПМ, проведено визначення чутливості до антибіотиків у 266 штамів стафілококів.

Забір матеріалу та дослідження проведені загальноприйнятими методами [12]. При ідентифікації виділених мікроорганізмів дотримано класифікації Бергі [13].

У роботі використано дескриптивні та аналітичні епідеміологічні прийоми. Усі отримані кількісні результати досліджень піддані варіаційній і кореляційній статистичній обробці з визначенням середньої арифметичної (M), помилки середньої арифметичної (m), критерію Стюдента (t), рівня значущості (p), критерію відповідності χ^2 . Для проведення обчислень використано програму *Microsoft Office Excell*.

Результати досліджень та їх обговорення

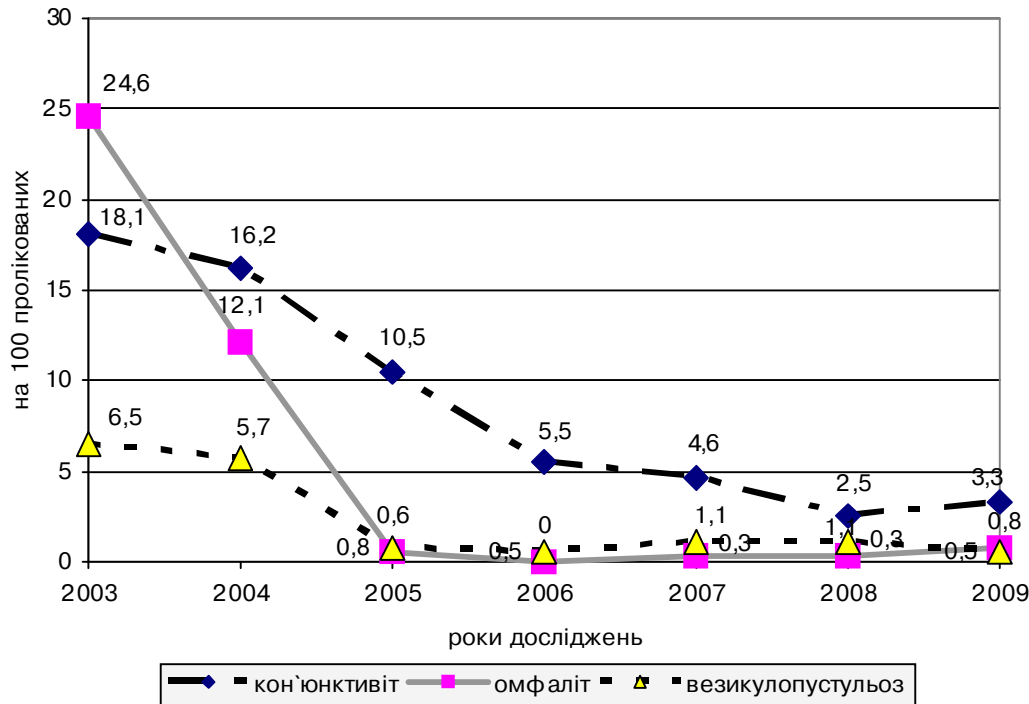
У результаті епідеміологічного аналізу медичних карт стаціонарного хворого встановлено, що у 15,6 % пролікованих недоношених новонароджених були виявлені локальні форми ГЗЗ: кон'юнктивіт, омфаліт, везикулопустульоз. Рівні захворюваності немовлят відрізнялися як за нозологією, так і за роками дослідження. Так, якщо показник захворюваності недоношених малюків на кон'юнктивіт склав у 2003 і 2004 рр. відповідно $18,1 \pm 2,3$ і $16,2 \pm 1,9$ на 100 пролікованих новонароджених, то, починаючи з 2005 р., відбувається значне зниження цього показника з $10,5 \pm 1,6$ до $3,3 \pm 0,9$ у 2009 р. Тобто, рівень захворюваності на кон'юнктивіт достовірно зменшився протягом 7 років досліджень у 5,5 разу ($p < 0,05$) (мал. 1).

Відбулося більш значне зниження показників захворюваності недоношених новонароджених на омфаліт. У 2003 р. рівень захворюваності склав $24,6 \pm 2,5$ на 100 пролікованих, у подальшому показники стрімко зменшувалися і відповідно ста-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

новили у 2004 р. – $12,1 \pm 1,7$, у 2005 р. – $0,6 \pm 0,4$, у 2006 р. – омфаліт не реєструвався, у 2007-2008

рр. – $0,3 \pm 0,3$, у 2009 р. – $0,8 \pm 0,5$ на 100 пролікованих малюків (мал. 1).



Мал. 1. Захворюваність недоношених новонароджених дітей на кон'юнктивіт, омфаліт, везикулопустульоз.

За досліджувані роки суттєво (у 13 разів) зменшилася захворюваність недоношених немовлят і на везикулопустульоз. Показник складав у 2003 р. $6,5 \pm 1,4$, у 2004 р. – $5,7 \pm 1,2$, у 2005 р. – $0,8 \pm 0,5$, у 2006 р. – $0,5 \pm 0,4$, у 2007–2008 рр. – по $1,1 \pm 0,5$, у 2009 р. – $0,5 \pm 0,4$ на 100 пролікованих у ВННД недоношених малюків (мал. 1).

Динаміка захворюваності недоношених новонароджених на локальні форми ГЗЗ, дослідження термінів виявлення окремих нозологічних форм свідчили про те, що ураження у недоношених немовлят виникали або внаслідок внутрішньоутробної інфекції, або нозокоміального інфікування в пологових стаціонарах, ВІТН чи у ВННД. Так, нами встановлено, що у 29,1 % малюків, хворих на кон'юнктивіт, у 28,6 % – на омфаліт, у 4,5 % – на везикулопустульоз, захворювання виникли під час перебування у ВННД. До того ж, епідситуація в пологових будинках та у ВІТН, на нашу думку, опосередковано впливала на стан епідеміологічної ситуації у ВННД, тому що немовлята, біотопи яких були колонізовані госпітальними штамми УПМ в акушерських стаціонарах або вже мали прояви ГЗЗ при госпіталізації, і були постій-

ними потенційними джерелами інфекції для пацієнтів ВННД.

Нами встановлено, що у 2003 і 2004 рр. захворюваність недоношених малюків на кон'юнктивіт внаслідок внутрішньолікарняного інфікування у ВННД складала $4,0 \pm 1,2$ та $3,8 \pm 1,1$ на 100 пролікованих. З 2005 р. спостерігалось поступове зниження рівня захворюваності на кон'юнктивіт у відділенні, а показники становили $2,8 \pm 0,9$ – у 2005 р., $1,4 \pm 0,6$ – у 2006 р., $1,1 \pm 0,5$ – у 2007 р., $0,3 \pm 0,3$ – у 2008 р., $0,6 \pm 0,4$ – у 2009 р.

Виявлено, що у 2003 і 2004 рр. показник ураженості на омфаліт внаслідок внутрішньолікарняного інфікування складав $5,6 \pm 1,5$ та $3,3 \pm 1,0$ на 100 пролікованих у відділенні немовлят. Починаючи з 2005 р. випадків омфаліту у ВННД не було. У 2003 р. рівень захворюваності недоношених немовлят на везикулопустульоз внаслідок нозокоміального інфікування складав $0,4 \pm 0,4$, у 2004 р. – $0,3 \pm 0,3$ на 100 пролікованих у ВННД. З 2005 р. випадків недуги у ВННД не зареєстровано. Таким чином, протягом 2003-2009 рр. у ВННД відбулося зниження показників захворюваності недоношених новонароджених на локальні форми ГЗЗ.

На зменшення рівня захворюваності недоношених новонароджених на локальні форми ГЗЗ, на нашу думку, без сумніву вплинув факт впровадження сумісного перебування матері та дитини та намагання мінімізувати втручання медперсоналу в процес догляду за немовлям. Сумісне перебування було впроваджене не тільки в акушерських стаціонарах, але і у ВННД. Це зумовило створення максимально тісного контакту між дитиною та матір'ю і сприяло колонізації шкіри новонародженого материнською, а не госпітальною мікрофлорою.

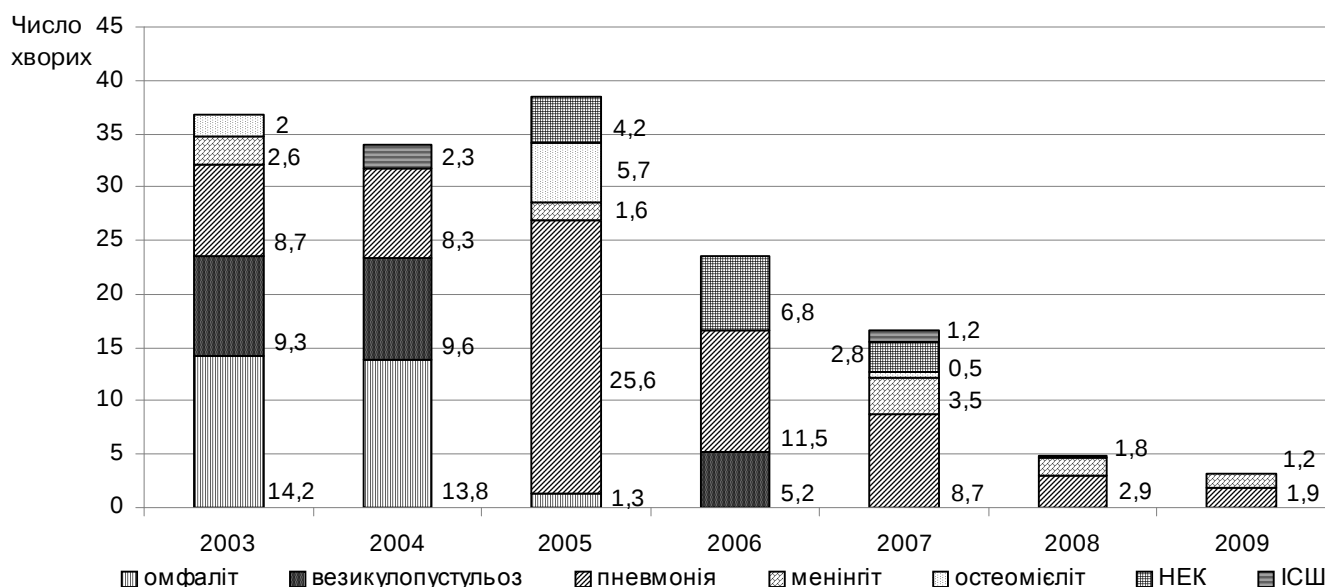
З 668 немовлят, що знаходилися на сумісному перебуванні, у 18 (2,7 %) було діагностовано ГЗЗ, тоді як з 47 дітей, що знаходились під наглядом медичних сестер, у 6 (12,8 %) спостерігали прояви ГЗЗ. Аналіз зв'язку розвитку ГЗЗ у недоношених новонароджених дітей з високим ступенем вірогідності показав, що ризик виникнення уражень у дітей, які були на сумісному перебуванні, у 4,7 разу був меншим, ніж у дітей, які перебували окремо від матері ($p < 0,05$, $\chi^2 = 14,32$).

Хоча і не всі випадки розвитку у недоношених новонароджених локальних форм ГЗЗ мали екзогенне походження, безумовно, на нашу думку, зниженню показників захворюваності сприяли розробка та суворе дотримання епідемічно безпечних алгоритмів проведення медичних маніпуляцій, адекватна дезінфекція і стерилізація інструментарію та обладнання, дотримання методики обробки рук медичного персоналу та матерів,

використання співробітниками одноразових медичних рукавичок, своєчасність переведення хворих на ГЗЗ дітей в окремі бокси тощо.

Впровадження сучасних підходів до ведення у недоношених немовлят пупкового кільця, а саме сухим способом (обробка культі пуповини антисептиками або антибіотиками не проводилася), а також відмова від використання пупкових катетерів (проведення катетеризації периферійних судин), на нашу думку, зумовило суттєве зменшення частоти реєстрації омфаліту.

Слід зазначити, що у новонароджених межа між локальними та генералізованими формами гнійної інфекції значною мірою умовна, так як у деяких випадках відзначається швидкий перехід локального запального процесу у генералізовану інфекцію. Нами встановлено, що у 36,8 % дітей кон'юнктивіт у 2003 р. діагностувався разом з іншими ГЗЗ (омфаліт – у 14,2 %, везикулопустульоз – у 9,3 %, пневмонія – у 8,7 %, менінгіт – у 2,6 %, остеомієліт – у 2,0 %) (мал. 2). У 2004-2005 рр. питома вага кон'юнктивіту, поєднаного з іншими ГЗЗ, також лишалася високою і складала відповідно 35,6 та 38,2 %. З 2006 р. у недоношених новонароджених відбулося не тільки стрімке зменшення кількості зареєстрованих випадків кон'юнктивіту, поєднаного з іншими ГЗЗ взагалі (23,5 %), але і зменшення кількості нозологічних форм ГЗЗ, тобто у 2009 р. – у 1,9 % немовлят, хворих на кон'юнктивіт, у подальшому виникла пневмонія, а менінгіт – в 1,2 % випадків.



Мал. 2. Структура поєднаних з кон'юнктивітом гнійно-запальних захворювань у недоношених новонароджених дітей.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отже, впровадження у стаціонарах заходів, які сприяють зниженню захворюваності малюків на «малі» локальні форми ГЗЗ, опосередковано впливає і на рівень захворюваності новонароджених на «великі» клінічні форми: пневмонію, менінгіт, остеомієліт, які є тяжкими і небезпечними для життя немовлят.

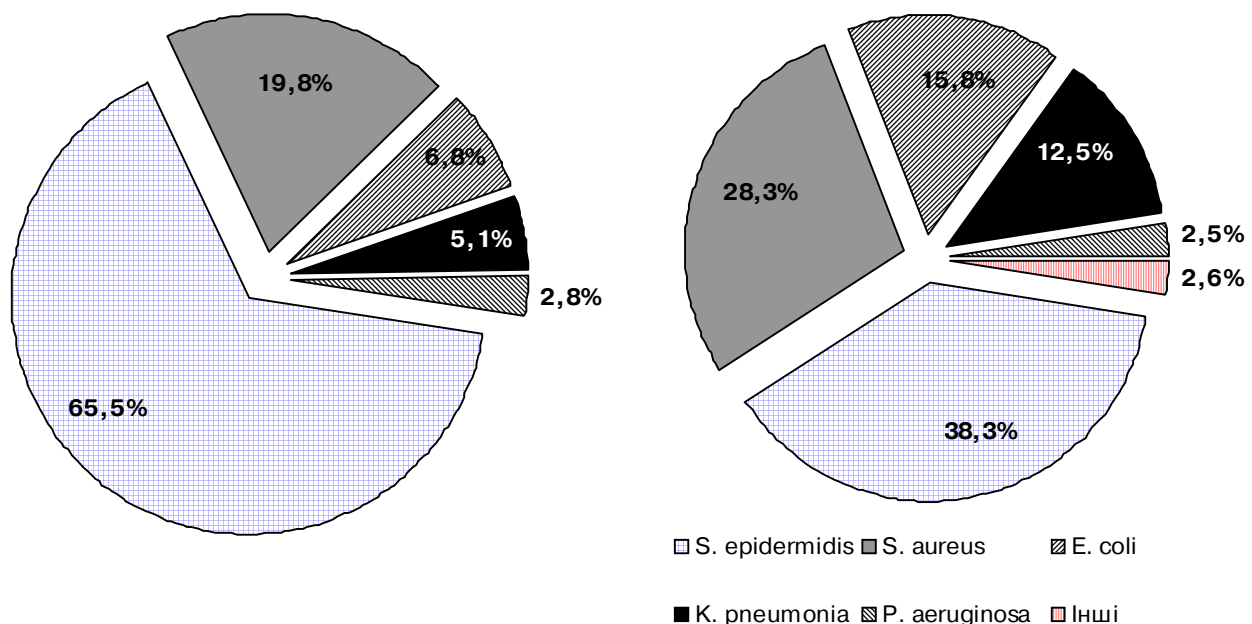
Вивчаючи структуру локальних форм ГЗЗ, встановили, що етіологічними чинниками кон'юнктивіту, омфаліту та везикулопустульозу є в основному стафілококи. Так, у хворих на кон'юнктивіт недоношених новонароджених дітей виділено всього 177 штамів УПМ. Виявлення *S. epidermidis* та *S. aureus* при кон'юнктивіті складало відповідно 65,5 та 19,8 %. У 6,8 % немовлят збудниками були *E. coli*, 5,1 % – *K. pneumonia*, 2,8 % – *P. aeruginosa* (мал. 3).

Пупкова ранка через систему кровообігу тісно пов'язана з іншими органами і системами організму немовляти, що сприяє розповсюдженню мікроорганізмів гематогенним шляхом та може призвести до виникнення генералізованих форм ГЗЗ. Всього у недоношених новонароджених дітей, хворих на омфаліт, виділено 120 штамів УПМ. Питома вага *E. coli* складала 15,8 %, *K. pneumonia* – 12,5 %. Частка стафілококів була найбільшою і

становила: *S. epidermidis* – 38,3 %, *S. aureus* – 28,3 % (мал. 3). У поодиноких випадках збудниками омфаліту були *Pr. vulgaris*, *Cor. xerosis* та *E. aerogenes*.

Везикулопустульоз – поодинокі або множинні маленькі поверхневі пухирці і пустули, що локалізуються переважно на внутрішніх поверхнях кінцівок, тулуба немовляти, у природних складках шкіри. При бактеріологічному дослідженні пустул ізольовано 40 штамів УПМ. Штами *S. aureus* виділяли у 52,5 % немовлят, *S. epidermidis* – у 40,0 %, *E. coli* – у 7,5 %, *K. pneumonia* – у 2,0 %.

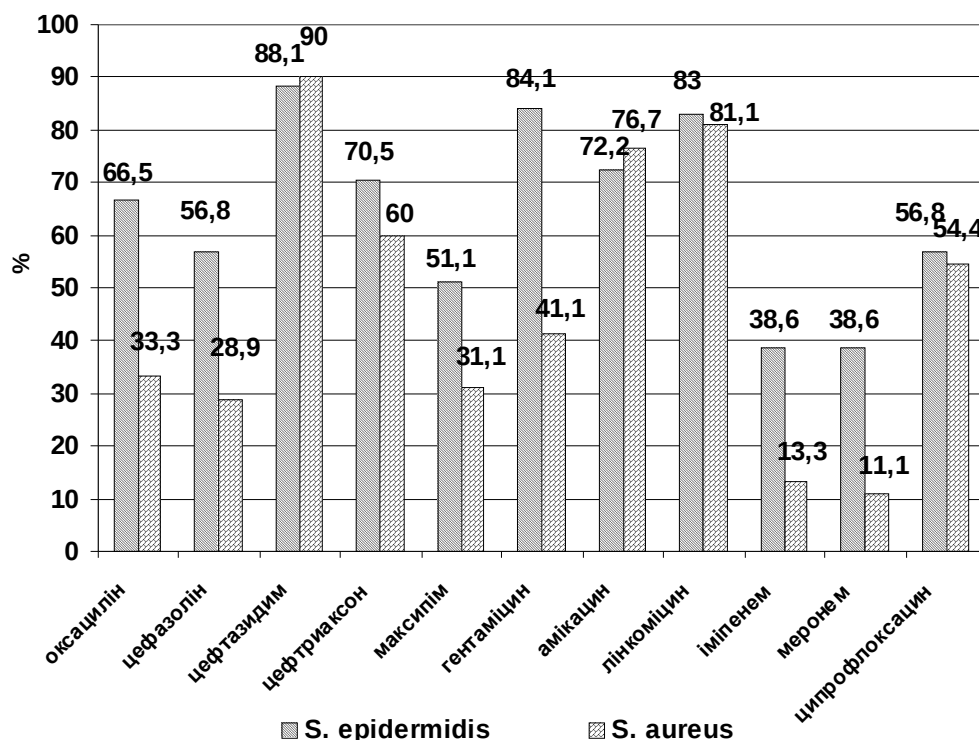
Показаннями для призначення антибіотикотерапії недоношеному новонародженому є наявність у нього будь-якого інфекційно-запального процесу, не є винятком і кон'юнктивіт, везикулопустульоз тощо. Дані про спектр і рівень антибіотикорезистентності збудників ГЗЗ є необхідними для визначення тактики раціональної антибіотикотерапії, а також для відстеження госпітальних штамів мікроорганізмів у стаціонарі. Враховуючи значну питому вагу стафілококів як збудників локальних форм ГЗЗ у недоношених новонароджених дітей в умовах акушерських та неонатологічних стаціонарів, нами було проаналізовано їх антибіотикорезистентність.



Мал. 3. Етіологічна структура кон'юнктивітів (зліва) та омфалітів (справа) у недоношених новонароджених дітей.

Встановлено, що $(66,5 \pm 3,6)$ % штамів *S. epidermidis* і $(33,3 \pm 4,9)$ % *S. aureus* були стійкими

до оксациліну, що визнано ознакою госпітального походження стафілококів (мал. 4).



Мал. 4. Рівні антибіотикорезистентності штамів *S. epidermidis* та *S. aureus*, виділених у недоношених новонароджених з локальними формами ГЗЗ.

Високим був рівень резистентності штамів *S. epidermidis* до цефазоліну, цефтриаксону, цефтазидиму і максипіму (відповідно $(56,8 \pm 3,7)$, $(70,5 \pm 3,4)$; $(88,1 \pm 2,4)$; $(51,1 \pm 3,8)$ % стійких штамів). Рівень стійкості штамів *S. aureus* був дещо меншим і становив до цефазоліну $(28,9 \pm 4,8)$ %; цефтриаксону – $(60,0 \pm 5,2)$ %; максипіму – $(31,1 \pm 4,9)$ %. Найвищою, а саме $(90,0 \pm 3,2)$ %, була кількість штамів, стійких до цефтазидиму.

Оскільки для лікування новонароджених застосовують аміноглікозидні антибіотики – гентаміцин і амікацин, нами було встановлено рівні стійкості і до цих препаратів. Доведено, що штами *S. epidermidis* у $(84,1 \pm 2,8)$ % випадків були стійкими до гентаміцину, у $(72,2 \pm 3,4)$ % – до амікацину. Штами *S. aureus* мали достовірно менший за *S. epidermidis* рівень стійкості лише до гентаміцину – у $(41,1 \pm 5,2)$ % ($p < 0,05$).

Найбільш чутливими стафілококи були до карбапенемів. Так, рівень резистентності штамів *S. epidermidis* до них складав $(38,6 \pm 3,7)$ %, а *S. aureus* виявилися стійкими до меронему та імipенему в $(11,1 \pm 3,3)$ і $(13,3 \pm 3,6)$ % випадків відповідно.

Тобто, виділені у недоношених новонароджених стафілококи мали високий рівень резистент-

ності до досліджуваних антибіотиків, при цьому майже до всіх антимікробних препаратів штами *S. epidermidis* були більш стійкими, ніж штами *S. aureus*. До того ж, до оксациліну, що є маркером госпітального походження штамів, нечутливих штамів *S. epidermidis* було виявлено у 2 рази більше, ніж *S. aureus* ($p < 0,05$).

Висновки

1. Показники захворюваності недоношених новонароджених на локальні форми ГЗЗ знизилися протягом 2003-2009 рр.: на кон'юнктивіт – у 5,5 разу, на омфаліт і везикулопустульоз – у 30,7 та 13 разів відповідно.

2. Зниження захворюваності на локальні форми ГЗЗ вдалося досягти завдяки впровадженню в акушерських стаціонарах і у ВННД, починаючи з 2003-2004 рр., ефективних перинатальних технологій, складовою частиною яких є спільне перебування матері та дитини.

3. Ризик виникнення ГЗЗ у малюків, які були на сумісному перебуванні, у 4,7 разу менший, ніж у дітей, які перебували окремо від матері ($p = 0,0002$, $\chi^2 = 14,32$).

4. *S. epidermidis* та *S. aureus* були основними етіологічними чинниками локальних форм ГЗЗ у

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

недоношених новонароджених дітей і складалі відповідно при кон'юнктивіті – 65,5 та 19,8 %; омфаліті – 38,3 та 28,3 %; везикулопустульозі – 40,0 та 52,5 %.

5. Виділені штами стафілококів мали високі рівні резистентності до антибіотиків, а ($66,5 \pm 3,6$) % штамів *S. epidermidis* і ($33,3 \pm 4,9$) % *S. aureus* були стійкими до оксациліну, що вказувало на їх госпітальне походження.

Література

1. Марієвський В.Ф., Поліщук О.І., Авдєєва Л.В. Внутрішньолікарняні інфекції // СЕС – профілактична медицина. – 2003. – № 1. – С. 20-27.
2. Салманов А.Г.О., Мухарська Л.М. Стан захворюваності на внутрішньолікарняні інфекції в Україні на сучасному етапі // Сучасні інфекції. – 2006. – № 3-4. – С. 10-14.
3. Динамика эпидемического процесса внутрибольничных инфекций в Тюменской области / В.В. Мефодьев, А.И. Марченко, О.А. Дубинина и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 1. – С. 7-10.
4. Актуальные проблемы эпидемиологии перинатальных инфекций / Г.П. Бусуек, И.А. Шагинян, С.А. Марголина и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 1. – С. 4-7.
5. Мурысева Е.Н., Щепанская Л.В. Динамика заболеваемости внутрибольничными инфекциями в крупном городе // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 1. – С. 15-18.
6. Мікробіологічний моніторинг у системі епідеміологічного нагляду за внутрішньолікарняними інфекціями / О.І. Поліщук, Л.В. Авдєєва, О.В. Покас, Н.В. Колтукова // Вчення Л.В. Громашевського в сучасних умовах боротьби з інфекційними хворобами: Наук.-практ. конф., 12-13 жовтня 2006 р.: тези доп. – К., 2006. – С. 58-65.
7. Damani N.N. Infection Control Procedures (2nd Edition). – London–SanFrancisco, 2003. – 333 p.
8. Авдєєва Л.В. Удосконалення системи мікробіологічного моніторингу за внутрішньолікарняними інфекціями у новонароджених: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 03.00.07 «Мікробіологія». – Київ, 2003. – 34 с.
9. Paterson D.L. «Collateral Damage» from antibiotic therapy // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38, suppl. 4. – P. 341-345.
10. Абаев Ю.К. Воспалительные заболевания новорожденных. – Ростов: Феникс, 2006. – 256 с.
11. Наказ МОЗ України від 10.05.2007 № 234 «Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах». – Київ, 2007. – 77 с.
12. Приказ МЗ СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». – Москва, 1985. – 126 с.
13. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. – Williams & Wilkins, Baltimore-Hong Kong-London-Sydney, 1986. – Vol. 1, 2, 3.

MORBIDITY AND ETIOLOGICAL STRUCTURE OF LOCAL FORMS OF PYO-INFLAMMATORY DISEASES IN PREMATURE NEWBORNS

N.H. Malysh, M.D. Chemych, L.V. Avdeyeva

SUMMARY. *The morbidity of newborns on local forms of pyo-inflammatory diseases was studied. The morbidity decreasing during 2003-2009 was determined. Staphylococcus was the main etiologic factor in conjunctivitis, omphalitis and vezikulopustulosis. The strains of S. epidermidis and S. aureus isolated from newborns had high levels of resistance to oxacillin, cephalosporins and aminoglycosides.*

Key words: *newborns, conjunctivitis, omphalitis, vezikulopustulosis.*

Отримано 6.04.2011 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 616-053.2-022.6-084

Л.А. Мальцева, А.І. Бобровицька, І.В. Яценко, С.П. Заяць, В.Ю. Заяць ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГРВІ У ДІТЕЙ НА ЕТАПІ ЗАГРОЗИ ПІДВИЩЕННЯ ЗАХВОРЮВАНOSTI

Управління охорони здоров'я облдержадміністрації м. Донецьк, КМУ ДКТМО м. Макіївка

Оцінено ефективність аміксину при використанні його у дітей старше 7 років для профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у період загрози підвищеної захворюваності. Встановлено зниження захворюваності на ГРВІ у таких дітей в 3,1 разу порівняно з тими, які не отримували аміксин з профілактичною метою.

Ключові слова: аміксин, діти, ГРВІ.

Гострі респіраторні вірусні інфекції – дуже різні захворювання, які характеризуються інтоксикацією, катаральним запаленням верхніх дихальних шляхів та поліорганністю ураження організму [1, 2].

У патогенезі грипу провідне значення має епітеліотропна та токсична дія вірусу, яка спрямована, в основному, на центральну нервову та судинну системи – уражаються переважно капіляри та прекапіляри, що призводить до підвищення проникності судин, а потім до набряку головного мозку [3]. Виражені циркуляторні порушення сприяють розвитку токсичної енцефалопатії; сегментарного або поширеного геморагічного набряку легень; абдомінального синдрому. Крім того, спостерігаються процеси алергізації організму продуктами деградованих епітеліальних клітин і бактерійними антигенами [3].

Ускладнення при грипі виникають у будь-які терміни від початку хвороби. Найчастіше спостерігаються гнійні ларинготрахеобронхіти, пневмонії. Неврологічні ускладнення виникають у вигляді менінгітів та енцефалітів [4].

Особливістю патогенезу аденовірусної інфекції є те, що аденовіруси шляхом піноцитозу проникають у цитоплазму, а потім в ядро епітеліальних клітин та регіонарні лімфовузли. Спочатку уражаються слизові оболонки носа, задньої стінки ротоглотки, мигдаликів. Вірусемія при аденовірусній інфекції порівняно з грипом виражена слабо. При цьому для запального процесу в будь-якому органі характерна наявність ексудативного компоненту.

Перебіг хвороби іноді дуже тривалий – хвилеподібне коливання температури тіла може утримуватися протягом 3-4 тижнів. Ускладнення при аденовірусній інфекції часто спостерігаються у вигляді круп, пневмонії [5].

В останні роки з метою профілактики та лікування вірусних інфекцій у дітей використовуються противірусні препарати та імуномодулятори, зокрема аміксин [6]. Механізм противірусної дії аміксину обумовлений пригніченням транслокації специфічних білків в інфікованих клітинах, в результаті чого пригнічується репродукція вірусів. У цілому противірусна активність аміксину є результатом його віруліцидної дії, тобто такої зміни структури віріону у позаклітинному існуванні, яка робить неможливим перебіг будь-якої стадії вірусної репродукції; повного або часткового пригнічення однієї з позаклітинних стадій вірусної репродукції. Це приводить до зупинки усього процесу або формування дефектних вірусних часток, не здатних до продовження інфекційного процесу; активації спеціалізованих клітинних систем. В результаті відбуваються такі зміни метаболічної активності клітин, які роблять вірусну репродукцію неможливою або значно знижують її напруженість – перехід клітин у так званий антивірусний стан.

Мета роботи – оцінка оптимізації і профілактики ГРВІ у дітей шкільного віку шляхом вивчення стану загального реактивного потенціалу організму.

Пацієнти і методи

Під наглядом знаходилося 185 дітей віком старших за 7 років, які з метою профілактики отримували аміксин на етапі загрози підвищеної захворюваності на ГРВІ (грип та аденовірусна інфекція): 162 школярам і 23 – при запланованих операціях тонзилектомії призначали аміксин по 0,06 г (1 таблетка) 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів до початку офіційного повідомлення щодо підвищення захворюваності на ГРВІ.

Оцінка імунного стану у всіх дітей проводилася на підставі комплексного вивчення показників загального

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

реактивного потенціалу організму шляхом визначення якісно-кількісної характеристики гемограми за методикою Н.П. Мель (1990).

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що із 162 школярів, яким була проведена профілактика ГРВІ аміксином, тільки

38 (23,4 %) дітей захворіли на ГРВІ, в той час як у попередньому році в цей же період – 119 (73,4 %), тобто захворюваність на ГРВІ знизилася в 3,1 разу. Динаміка показників загального реактивного потенціалу організму дітей, які отримували аміксин для профілактики ГРВІ, представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка показників загального реактивного потенціалу організму дітей, які отримували аміксин для профілактики ГРВІ в осінній період ($M \pm m$)

Показник	I дослідження	II дослідження	Норма
Клітинно-фагоцитарний показник (КФП)	493,80±11,35	753,00±14,90*	471,10±12,80
Імуно-лімфоцитарний потенціал (ІЛП)	587,00±17,40	674,00±17,40*	618,00±17,80
Алергічна налаштованість організму (АНО)	466,70±11,80	390,00±10,9*	337,00±12,34

Примітка (тут і далі). * – вірогідність відмінностей досліджень $p < 0,05$.

Згідно з даними таблиці 1, КФП у всіх дітей перевищував початковий рівень на 52,4 %. Це свідчить про роботу мікрофагальної системи з більш вираженим напруженням, що знижує ризик прориву бар'єра на шляху інфекції, тобто заважає розвитку генералізації інфекційного процесу та бактерійних ускладнень. Крім цього, зменшилась алергічна налаштованість організму (АНО) хворих на 16,5 % порівняно з початковим рівнем ($p < 0,05$).

Завдяки тому, що аміксин справляє пряму протівірусну дію, він може застосовуватися для профілактики вірусних інфекцій, мікст-інфекцій: вірусно-вірусних та вірусно-бактерійних інфекцій, а також під час підготовки до операційного втру-

чання. Під його впливом збільшується утворення α -, β -, γ -інтерферонів, стимулюється Т-клітинний імунітет, підвищується активність фагоцитів та природних кілерів, що дозволяє запобігати вірусно-бактерійним ускладненням не тільки при інфекційних захворюваннях, але і при хірургічних втручаннях у дітей.

В осінній період, за 4-6 тижнів до операції, діти вживали по 1 таблетці аміксину 1 раз на тиждень – післяопераційний період скорочувався на ($2,8 \pm 0,8$) днів, не було ускладнень, внутрішньолікарняного інфікування ГРВІ, а також спостерігалось поліпшення показників гемограми та загального реактивного потенціалу організму (табл. 2).

Таблиця 2

Показники гемограми та загального реактивного потенціалу організму дітей, які отримували аміксин для профілактики ГРВІ в передопераційному періоді ($M \pm m$)

Показник	I дослідження	II дослідження	Норма
Клітинно-фагоцитарний показник	1076,10±10,31*	790,40±16,76	471,10±12,80
Імуно-лімфоцитарний потенціал	443,00±13,40*	460,70±12,40	618,00±17,80
Алергічна налаштованість організму	680,70±10,80*	320,00±10,91	337,00±12,40
Лейкоцити, Г/л	6,30±0,05	7,80±0,08	6,70±0,06
Еозинофіли, %	4,30±0,06*	2,50±0,03	3,00±0,02
Паличкоядерні, %	3,50±0,04*	2,70±0,07	2,00±0,03
Сегментоядерні, %	57,50±1,90*	51,30±1,50	51,20±1,70
Лімфоцити, %	27,90±1,60*	35,90±1,90	37,80±2,90
Моноцити, %	8,00±0,08*	7,60±0,06*	6,00±0,40

Згідно з даними таблиці 2, при застосуванні аміксину у дітей в передопераційному періоді КФП перевищував фізіологічний рівень в 2,3 рази, а

після операції – в 1,7; ІЛП був зниженим в 1,4-1,3 рази відповідно, тобто захист організму від інфекційних агентів здійснювався переважно нейтро-

фільними лейкоцитами мікрофагами ($p < 0,05$). У всіх дітей в 2,3 рази зменшилася АНО і досягла фізіологічного рівня, в гемограмі зменшилась кількість нейтрофільних лейкоцитів в 1,2 рази ($p < 0,05$).

У зв'язку з тим, що аміксин має пряму проти-вірусну дію, він може використовуватися для профілактики вірусних інфекцій; мікст-інфекцій: вірусно-вірусних та вірусно-бактерійних. Під його впливом збільшується утворення α -, β -, γ -інтерферонів, стимулюється Т-клітинний імунітет, підвищується активність фагоцитів та природних кілерів, що дозволяє запобігти бактерійним ускладненням при інфекційних і неінфекційних захворюваннях.

Під час проведення планової операції у 23 дітей (тонзилектомія) нами з профілактичною метою в осінній період використовувався аміксин за 4-6 тижнів до операції. У всіх дітей не було ускладнень в післяопераційному періоді та не було внутрішньолікарняного інфікування ГРВІ.

Висновки

1. У випадках, коли на етапі загрози підвищеної захворюваності ГРВІ не вдається верифікувати їх етіологію, треба віддавати перевагу профілактичним препаратам, які мають комбіновані властивості: стимулюють в організмі α -, β -, γ -інтерферони, володіють протівірусним та імуномодулювальним ефектом.

2. Використання аміксину для профілактики ГРВІ у дітей, старших за 7 років, сприяє зниженню захворюваності на ГРВІ в 3,1 разу.

3. Під час загрози підвищеної захворюваності на ГРВІ призначення аміксину дітям у передопераційному періоді тонзилектомії запобігає внутрішньолікарняному інфікуванню.

Література

1. Марушко Ю.В. Профілактика та терапія частих і рецидивних респіраторних захворювань у дітей – актуальна проблема педіатрії // Соврем. педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 32-36.
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. – М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. – 69 с.
3. Невідкладні стани в педіатрії: Навч. посіб. / Волосовець О.П., Марушко Ю.В., Тяжка О.В. та ін. – Харків: Прапор, 2008. – 200 с.
4. Богадельников И.В. Основные патогенетические механизмы поражения ЦНС при инфекционных болезнях у детей и их оценка // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1(10). – С. 95-99.
5. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 824 с.
6. Досвід використання аміксину при вірусних інфекціях у дітей (методичні рекомендації) / Бобровицька А.І., Голубова Т.Ф., Кучеренко Н.П. та ін. – Донецьк, 2010. – 40 с.

OPTIMIZATION OF PROPHYLAXIS ARVI IN CHILDREN ON THE STAGE OF MORBIDITY INCREASE THREAT

L.A. Maltseva, A.I. Bobrovytska, I.V. Yatsenko, S.P. Zayats, V.Yu. Zayats

SUMMARY. Efficiency of amixin was evaluated at the use for children more senior 7 years for the prophylaxis of ARVI in a period the threat of enhanceable morbidity.

The decline of morbidity is set on ARVI for such children in 3,1 times by comparison with children who did not get amixin with a prophylactic purpose.

Key words: amixin, children, ARVI.

Отримано 8.04.2011 р.

М.Т. Ковальчук, М.І. Шкільна

ОЦІНКА ПРОТИПАРАЗИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ ОРНІДАЗОЛУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено результати протипаразитарної активності орнідазолу. Дається обґрунтування доцільності вдосконалення мікроскопічного паразитологічного аналізу, зокрема на основі люмінесцентних методів дослідження.

Ключові слова: лямблії, орнідазол, протипаразитарна дія, поляризована флуоресценція.

Лямбліоз як поширена протозойна хвороба з властивою багатоваріантністю клінічного перебігу і наслідків залишається актуальною медико-соціальною проблемою, яка потребує подальшого поглибленого вивчення. За пропозицією Міжнародної комісії по зоологічній номенклатурі, збудника називають *Giardia intestinalis* – «жиардія тонкокишкова» [1].

Так, за даними експертів ВООЗ, щорічно у світі лямбліозом заражаються 200 млн людей [2]. Тільки в Україні щорічно реєструють 30-40 тис. випадків лямбліозу [3], а в Тернопільській області – в межах 550-650 випадків [4]. Через різке зниження системи імунного захисту організму хворої людини, наявність супутніх захворювань, обмежений спектр високоефективних і водночас малотоксичних антипротозойних препаратів особливої ваги набуло завдання пошуку шляхів вибору оптимального для конкретного пацієнта лікувального протипаразитарного засобу.

З урахуванням методичної доступності і об'єктивності тестових проб на протипаразитарну активність лікувальних засобів в реакціях *in vitro*, з очевидністю постає доцільність застосування в клініко-лабораторній практиці методу цитолюмінесцентного аналізу, що й стало визначальним при постановці мети роботи, а саме, дослідити протипаразитарну активність орнідазолу за допомогою методу поляризованої флуоресценції.

Оскільки фармакодинамічний ефект орнідазолу пов'язаний з порушенням структури ДНК у чутливих до нього одноклітинних, зокрема, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), то поляризована флуоресценція набирає важливого значення не

тільки для ідентифікації збудника захворювання, але й низки змін макромолекул нуклеїнових кислот клітини паразита, що виникають внаслідок дії лікувального засобу. Так, з одного боку, орнідазол як α -(хлорометил)-2метил-5-нітроімідазол-1-етанолу (код АТС J01X D03) — сполука імідазолового ряду з характерними анізотропними щодо світла властивостями флуоресцює у поляризованому світлі в силу структуральних особливостей засобу. З іншого боку, з урахуванням аналогічних властивостей ядрових нуклеїнових кислот, а також ліпідів мембран клітини паразитів, вказана особливість відображає вплив молекул протипротозойного засобу на збудника. Цілком очевидно постає методична можливість визначати *in vitro* як вихідний рівень чутливості збудника до лікарського препарату перед проведенням антипаразитарної терапії (з метою вибору оптимального протипротозойного засобу), так і індивідуальної оцінки ефективності наміченого лікування.

У дослідження *in vitro* брали різні розведення орнідазолу, виходячи з притаманних препарату фармакокінетичних властивостей. Оскільки з травного тракту після внутрішнього застосування всмоктується 90 % орнідазолу, оптимальна концентрація активної речовини визначена розробником засобу в межах від 6 до 36 мкг/л включно. З розрахунку на 1 краплю крові (0,05 мл) разову дозу орнідазолу для проведення досліджень *in vitro* взято у розведенні 1:10⁶.

Розведення протипаразитарного засобу готували наступним чином. У 6 мікропробірок попередньо вносили по 0,95 мл дистильованої води. Після цього у першу пробірку добавили 0,05 мл розчину орнідазолу з ампули, перемішували з внесеною дистильованою водою, після чого 0,05 мл отриманого розчину в розведенні 1:10 переносили мікропіпеткою у другу пробірку з водою, отримане у такий спосіб розведення в 1:100 переносили до наступної мікропробірки і т.д., отримуючи ряд послідовних розведень препарату, а саме від 1:10 до 1:10⁶ – включно. Далі готували контрольні мікропрепарати, для чого на чисте

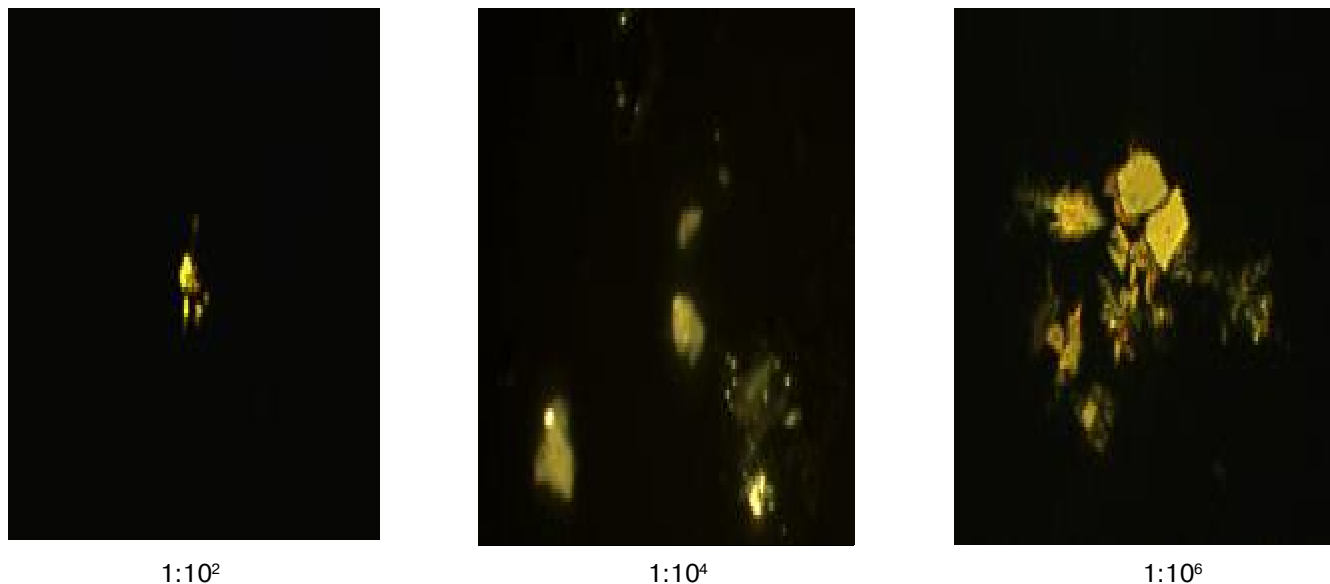
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

знежирене предметне скло наносили мікрокраплини (20 мкл) протипротозойного засобу в кожному з отриманих розведень. Після підсихання препарати досліджували у полі зору поляризаційного мікроскопу, звертаючи увагу на форму, спектр світіння і розміри мікрокристаліків орнідазолу.

З метою встановлення протипаразитарної дії орнідазолу на лямблій у вказаних вище розведеннях, дослідні мікропрепарати готували наступним чином. На предметному склі 0,05 мл матеріалу від хворого у вигляді випорожнень, дуоденального вмісту змішували з 0,05 мл орнідазолу, взятому в кожному із розведень, витримували упродовж 10 хв. у захищеному від прямого світла місці, накривали скельцем і досліджували в полі зору мікроскопа за методикою поляризаційної флуоресценції. При цьому звертали увагу на форму і розміри збудників, а також спектр та інтенсивність світіння.

Окремо готували контрольні мікропрепарати інтактного (без змішування з орнідазолом) матеріалу від хворого, а також препарати орнідазолу без змішування з біоматеріалом — для виявлення спонтанної кристалізації орнідазолу.

В результаті проведених досліджень встановлено, що деструктивний вплив орнідазолу на одноклітинні паразити мав місце при всіх розведеннях орнідазолу: від 1:100 до 1:1 000 000 (мал. 1). Цей процес вирізнявся тим, наскільки близько або віддалено в мікропрепараті знаходилися клітини лямблій від мікрокристалів орнідазолу, а відтак — на якому часовому відрізку відносно процесу кристалізації відбулося ураження клітин молекулами орнідазолу. Загальною характеристикою протипаразитарної дії орнідазолу є те, що останній індукував деструкцію клітини у вигляді цитолізу, деградації ядер, зниження інтенсивності флуоресценції.



Мал. 1. Цитодеструкція та індукована кристалізація лямблій у зішкребку з язика хворого під впливом орнідазолу в різних розведеннях. Поляризована флуоресценція. МС-200;об. х40; ок. х20.

Якщо ж окрема клітина паразита опинялася у безпосередній близькості до центру кристалізації орнідазолу, то фізичний процес кристалізації цієї речовини позначався на формі клітинної деструкції. Клітина при цьому зазнавала фрагментації і набирала зовнішніх ознак мікрокристалу за кутністю форм і прямолінійністю границь. Про належність до рідкокристалічних сполук свідчить поліхромність висвічування інгредієнтів реакції

біоорганічної і синтетичної природи. Очевидно, цей феномен є відображенням цитотропного ефекту орнідазолу: спочатку розчинені молекули засобу проникають у клітину паразита, після чого наступна кристалізація орнідазолу вже зсередини тіла лямблій буквально «розшматовує» її відповідно до закономірностей фізики зародження і росту кристала. Слід особливо виокремити той факт, що наведений феномен став доступним до-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

слідженню в результаті відтворення фазного процесу взаємодії клітин паразитів з орнідазолом безпосередньо в ході приготування мікропрепарату і наступного виявлення його методом поляризованої флуоресценції. Адекватність останньої завданню паразитологічних досліджень взагалі, а за участю протипаразитарних засобів — зокрема, впливає з анізотропних властивостей біомолекул клітин паразитів, зокрема нуклеїнових

кислот і ліпідів їх клітинних мембран як структур з рідкокристалічними властивостями [5], а також циклічних макромолекул протипаразитарних засобів, наприклад орнідазолу [6, 7]. Особливості флуоресценції кристалів орнідазолу залежно від ступеня розведення його у водному розчині, інші прояви реакції взаємодії лямблій з орнідазолом за різних розведень наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Особливості взаємодії лямблій з орнідазолом при різних розведеннях за даними поляризованої флуоресценції

Об'єкт дослідження	Розведення орнідазолу					
	1:1	1:10	1:10 ²	1:10 ³	1:10 ⁴	1:10 ⁶
Кристали орнідазолу	Дрібні	Середні	Середні	Великі	Великі	Великі
Мазок із випорожнень хворого	Цитоліз, кристалізація, ++++	Кристалізація лямблій, ++++	Кристалізація лямблій, +++	Кристалізація лямблій, +++	Кристалізація лямблій, +++	Кристалізація лямблій, +++
Мазок із дуоденального вмісту	Цитоліз, кристалізація, ++++	Кристалізація лямблій, ++++	Кристалізація лямблій, +++	Кристалізація лямблій, +++	Кристалізація лямблій, +++	Кристалізація лямблій, +++

Наведені результати вказують на позитивні фармакодинамічні властивості орнідазолу, оскільки він індукує виражений протипаразитарний ефект навіть при розведенні 1:1000000, для якого характерним є високий рівень дисперсності мікрокристалів. Очевидно, цитоліз як форму деструкції лямблій слід визнати сприятливішою для організму, порівняно з мікрокристалізацією тіл паразитів, перш за все з огляду на необхідність вирішення завдання оптимізації шляхів біохімічної деградації та елімінації продуктів розпаду паразитів з організму.

Наведені результати засвідчують перспективність методичного прийому щодо попереднього визначення протипаразитарної активності лікувального засобу, що сприятиме підвищенню ефективності лікувальних технологій при паразитарних захворюваннях, зокрема викликаних жиардією тонкокишковою.

Висновки

1. Встановлено значний протипаразитарний ефект орнідазолу, який проявляється навіть при високих розведеннях препарату, зокрема при 1:10⁵ і 1:10⁶.

2. Метод цитолюмінесцентного аналізу на принципових засадах поляризованої флуоресценції виявився достатньо чутливим і репрезентативним для вивчення протипаразитарної активності орнідазолу.

Література

1. Малий В.П. Лямбліоз // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009. – № 3 (02). – С. 58-62.
2. Коровина Н.А. Диагностика и лечение лямблиоза у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – Т. 50, № 1. – С. 38-41.
3. Крамарев С.А. Лямблиоз. Диагностика, клиника, лечение: метод. рекомендации – Киев, 2005. – 22 с.
4. Звіт про роботу Тернопільської санітарно-епідеміологічної станції за період 2004-2009 рр.
5. Карнаухов В.Н. Люминесцентный спектральный анализ клетки. – М.: Наука, 1978. – 209 с.
6. Жевандров Н.Д. Поляризация света. – М.: Наука, 1969. – С. 125-140.
7. Varma R., Mayor S. GPI-anchored proteins are organized in submicron domains at the cell surface. – Nature. – 1998. – V. 394. – P. 798-801.

EVALUATION OF THE ORNIDAZOLE ANTIPARASITOGENIC ACTIVITY

M.T. Kovalchuk, M.I. Shkilna

SUMMARY. The analysis of antiparasitogenic activity of ornidazole is presented. The substantiation of expediency of perfection microscopic parasitological analysis, in particular on the basis of luminescent methods of polarized fluorescence is resulted.

Key words: *Giardia intestinalis*, ornidazole, antiparasitogenic activity, polarized fluorescence.

Отримано 28.04.2011 р.

Ю.Л. Горбич

ФАКТОРИ РИЗИКУ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНОСТІ НОЗОКОМІАЛЬНИХ ШТАМІВ *A. BAUMANNII* У РЕСПУБЛІЦІ БІЛОРУСЬ

Білоруський державний медичний університет (м. Мінськ)

Результати дослідження свідчать про високий рівень резистентності ацинетобактерій до карбапенемів у стаціонарах м. Мінська. Колонізацію і/або інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* слід припускати у пацієнтів, яким раніше проводилася терапія «антисиньогнійними» карбапенемами, виконувалася катетеризація сечовивідних шляхів, госпіталізованим у відділення нетерапевтичного профілю, а також в осіб віком до 40 років.

Ключові слова: *Acinetobacter baumannii*, фактори ризику, карбапенем-резистентність.

За даними різних авторів, число пацієнтів, у яких розвиваються нозокоміальні інфекції, коливається від 3 до 15 % [1, 2]. З них 90 % мають бактерійне походження, вірусні, грибові збудники і найпростіші реєструються значно рідше [3].

Штами грамнегативних мікроорганізмів з множинною резистентністю до антибактерійних препаратів становлять серйозну проблему в стаціонарах більшості країн світу [1]. Їх частота варіює від 62 до 72 % всіх нозокоміальних інфекцій [4, 5]. Найбільш актуальними збудниками усіх внутрішньолікарняних інфекцій (крім ангіогенних) і сепсису є мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* і неферментуючі бактерії, до яких належать *Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter spp.* [6].

Acinetobacter baumannii спричинює 2-10 % усіх грамнегативних інфекцій в Європі і США [7], до 1 % усіх нозокоміальних інфекцій [8]. У ВРІТ Тунісу і Китаю *A. baumannii*, *P. aeruginosa* і представники родини *Enterobacteriaceae* є найчастішими грамнегативними патогенами [9, 10]. У Малайзії, Таїланді, Пакистані, Індії ацинетобактерії є основним збудником нозокоміальних інфекцій, в сербській провінції Косово – другим за частотою (13,9 %), після *P. aeruginosa*, у Саудівській Аравії – третім (10,8 %) після *E. coli* і *P. aeruginosa* [11-13]. У Російській Федерації, за даними проекту РЕВАНШ, у 36 стаціонарах з 26 міст *A. baumannii* є третім за

частотою (15,3 %), після *P. aeruginosa* і *Klebsiella pneumoniae*, грамнегативним збудником нозокоміальних інфекцій [14]. У стаціонарах ряду міст Російської Федерації (Красноярськ, Москва, Смоленськ, Челябінськ, Новокузнецьк) *A. baumannii* є провідним грамнегативним збудником, складаючи 15,5-39,8 % у структурі грамнегативних збудників [15, 16]. Спостерігається зростання частки *A. baumannii* у структурі нозокоміальних грамнегативних інфекцій в РФ, зокрема, за даними НДІ антимікробної хіміотерапії РФ, з 6,9 % в 1997-1999 рр. до 15,3 % у 2006-2008 рр. [1, 14, 17].

Проблема інфекцій, зумовлених *A. baumannii*, стає все більш актуальною через зростаючу резистентність цих мікроорганізмів до антибактерійних препаратів [18, 19]. За даними M. Tatman-Otkun et al., резистентність збудника до цефтазидиму і ампіциліну/сульбактаму за 5 років збільшилася в 2-2,5 разу, до амікацину і ципрофлоксацину – в 8-9 разів [20]. Трапляються штами, резистентні до всіх використовуваних антибактерійних препаратів [18]. Поява таких стійких внутрішньолікарняних мікроорганізмів пов'язана з необґрунтованим і необмеженим використанням антибіотиків [17, 21].

Захворюваність на нозокоміальні ацинетобактер-асоційовані інфекції у різних країнах варіює від 0,02 до 3,7 на 1 000 ліжко-днів [22, 23]. Більше 90 % інфекцій, спричинених *A. baumannii*, мають внутрішньолікарняне походження [24].

A. baumannii у більшості випадків викликає захворювання у тяжкохворих імуноскомпрометованих пацієнтів [6, 25-27]. Цей мікроорганізм може бути причиною пневмонії, трахеобронхіту, бактеріємії, інфекцій сечовивідних шляхів, ендокардиту, ранової і хірургічної інфекції, інфекцій шкіри і м'яких тканин (включаючи некротичний фасциїт), менингіту, вентрикуліту, абсцесів мозку, інтраабдоминальних абсцесів, хоріоамніоніту, остеомієліту, артрити, синуситу і перитоніту [3, 12, 15, 16, 25-28].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічні прояви і діагностичні критерії ацинетобактерної інфекції абсолютно неспецифічні [29].

Інфекції, спричинені *A. baumannii*, асоційовані з вищим ризиком тяжкого перебігу захворювання (63,4 проти 43,9 %) і смертності (44,2 і 26,3 %) порівняно з інфекціями, зумовленими іншими збудниками [29]. У цілому, «груба» летальність при ацинетобактер-асоційованих інфекціях, за даними різних авторів, складає 16,7-80 % [24, 29-31]. Рівні атрибутивної летальності у стаціонарі в цілому і у ВРІТ окремо коливаються від 7,8 до 23 % і від 10 до 62,5 % відповідно [24, 26].

Карбапенеми (за винятком ертапенему), аміноглікозиди, поліміксини, тайгециклін, міноциклін і сульбактам є антибактерійними препаратами, найбільш активними проти *A. baumannii in vitro* [2, 15, 24]. Проте у ряді країн, у тому числі і в Республіці Білорусь, недоступне використання в клінічній практиці парентеральних форм поліміксинів, міноцикліну і його деривату тайгецикліну через відсутність реєстрації вказаних препаратів, фінансові або інші причини. У цій ситуації карбапенеми є найважливішою ланкою в антимікробній терапії ацинетобактер-асоційованих інфекцій.

Метою дослідження було виявити фактори, пов'язані з підвищеним ризиком колонізації або інфікування карбапенем-резистентним штамом *A. baumannii* в лікарняних закладах охорони здоров'я Республіки Білорусь.

Пацієнти і методи

У дослідження були включені пацієнти, які лікувалися в 7 лікарняних закладах охорони здоров'я м. Мінська, з патологічного матеріалу яких у період з грудня 2008 р. по серпень 2010 р. був виділений *A. baumannii*.

Первинна ідентифікація збудника проводилася на базі бактеріологічної лабораторії ДУ «Мінський міський центр гігієни і епідеміології». Усі виділені штами *A. baumannii* передавали на транспортних середовищах у мікробіологічну лабораторію НДІ антимікробної хіміотерапії ГОУ ВПО «Смоленська державна медична академія Росздрава» (Смоленськ, Російська Федерація), де виконувалися остаточна ідентифікація і визначення чутливості до карбапенемів (іміпенему і меропенему).

Для подальшого аналізу відбиралися тільки пацієнти, ізоляти від яких за висновками первинної і остаточної ідентифікації були визначені як *A. baumannii*. Штами ацинетобактерій, повторно виділені в одного пацієнта, виключалися з подальшого аналізу. Пацієнти, які перебували в стаціонарі менше 48 год на момент узяття патологічного матеріалу, виключалися з дослідження.

Надалі всі досліджувані пацієнти були розділені на дві групи. У першу групу були віднесені особи, з патологічного матеріалу яких були виділені карбапенем-резистентні штами *A. baumannii* (CRAB-група), в другу – пацієнти, з матеріалу яких були отримані карбапенем-чутливі ізоляти збудника (CSAB-група).

Карбапенем-резистентним визнавався штам *A. baumannii*, стійкий принаймні до одного з досліджуваних карбапенемів.

Оцінка чутливості до антибіотиків проводилася з використанням диск-дифузійного методу. Інтерпретація результатів здійснювалася відповідно до критеріїв і рекомендацій CLSI/NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA*), 2006. При характеристиці чутливості мікроорганізмів використовувалися загальноприйняті показники «чутливий», «резистентний» і «помірно резистентний». «Помірно резистентні» штами в даному дослідженні розцінювалися як «резистентні».

Критеріями ацинетобактер-асоційованої інфекції були: виділення *A. baumannii* не раніше 48 год після госпіталізації пацієнта, клінічні ознаки інфекції, ізоляція ацинетобактерій із зазвичай стерильного клінічного матеріалу або в кількості більше 10^5 КУО/мл, повторне виділення ідентичного за антибіотикограмою збудника з одного і того ж локусу в послідовних посівах або одночасна ізоляція з крові і мінімум одного додаткового локусу, відсутність альтернативних збудників інфекції. У пацієнтів, які не задовольняли приведеним критеріям, виділення *A. baumannii* було розцінено як колонізація.

Проспективно, при обстеженні пацієнтів, і ретроспективно, шляхом аналізу медичних карт стаціонарного хворого, вивчалася наявність у хворих протягом 30 днів до моменту виділення нозокоміального ізоляту *A. baumannii* наступних факторів: факту госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії – ВРІТ (зокрема, окремо первинної); проведення штучної вентиляції легень, оперативного втручання; катетеризації центральної і/або периферичної вени, сечовивідних шляхів; епізоду повного парентерального живлення; наявності штучних імплантатів, цукрового діабету, зловживання алкоголем; використання в схемах терапії глюкокортикостероїдів, пеніцилінів, цефалоспоринов I, III і IV поколінь, аміноглікозидів, метронідазолу, карбапенемів (зокрема, окремо ертапенему), фторхінолонів, ванкомицину, лінезоліду, макролідів, лінкозамідів, левоміцетину; тривалість перебування в стаціонарі до моменту виділення *A. baumannii* більше 7 днів.

Оцінка впливу вказаних факторів на вірогідність колонізації або інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* проводилася з використанням методики відношення шансів. Достовірність отриманих результатів інтерпретувалася за допомогою критерію χ^2 .

Порівняння досліджуваних груп за статтю, питомою вагою інфікованих/колонізованих пацієнтів, структурою *A. baumannii*-асоційованих інфекцій і профілем відділень стаціонару, в яких перебували пацієнти, здійснювали з використанням критерію Z.

Оцінка відмінностей за віком між досліджуваними групами проводилася з використанням критерію t (Стюдента), нормальності розподілу – за методом Шапіро-Уїлка. Вплив певного віку на вірогідність колонізації/інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* оцінювався за методикою відношення шансів; достовірність отриманих результатів – з використанням критерію χ^2 .

Результати визнавалися статистично достовірними, якщо значення p було менше 0,05.

Обробка даних і аналіз результатів дослідження були проведені з використанням програм *Microsoft Excel* (Microsoft, США), *Statistica 6.0* (StatSoft, США), *Primer of Biostatistics 4.03 by Stanton A. Glantz* (McGraw Hill, США).

Результати досліджень та їх обговорення

Відповідно до наведених критеріїв включення, в дослідження було відібрано 69 пацієнтів. Менше половини (44,9 %) ізолятів *A. baumannii*, включених у дослідження, були чутливі до обох карбапенемів. До меропенему були резистентні 38 досліджених штамів ацинетобактерій (55,1 %), до іміпенему – 31 (47,8 %). Таким чином, в CRAB-групу було віднесено 38 пацієнтів, в CSAB-групу – 31 особу. У першій групі 63,2 % хворих складали чоловіки, у другій – 51,6 % ($Z=0,726$; $p=0,47$).

Виділення *A. baumannii* у 47 пацієнтів (68,1 %) було розцінено як інфекція. У CRAB-групі у 73,7 %, у CSAB-групі – у 61,3 % пацієнтів спостерігалися ацинетобактер-асоційовані інфекції ($Z=0,840$; $p=0,4$).

Серед пацієнтів з ацинетобактер-асоційованими інфекціями в обох групах переважали інфекції кровоплину (CRAB – 46,4 %, CSAB – 52,6 %; $Z=0,120$; $p=0,9$), інфекції дихальних шляхів (CRAB – 28,6 %, CSAB – 15,8 %; $Z=0,666$; $p=0,505$), інфекції шкіри і м'яких тканин (CRAB – 14,3 %, CSAB – 15,8 %; $Z=-0,276$; $p=0,78$). Рідше реєстрували остеомієліт (CRAB – 10,7 %, CSAB – 10,5 %; $Z=-0,461$; $p=0,645$). Інфекція сечовивідних шляхів спостерігалася лише в одного пацієнта (5,3 %) в CSAB-групі ($Z=0,205$; $p=0,84$).

Таким чином, обидві групи були зіставні за статтю, структурою, часткою інфікованих/колонізованих пацієнтів, структурою *A. baumannii*-асоційованих інфекцій.

Абсолютна більшість пацієнтів на момент виділення нозокоміального ізоляту *A. baumannii* перебували на лікуванні у ВПІТ (CRAB – 73,7 %, CSAB – 51,6 %; $Z=1,64$; $p=0,1$). У відділеннях хірургічно-

го профілю перебувало 21,1 і 29,0 %, акушерсько-гінекологічного – 5,3 і 3,2 % хворих з CRAB- і CSAB-груп, відповідно. У терапевтичних відділеннях лікувалися 5 хворих, при цьому від усіх були отримані карбапенем-чутливі штами збудника. Частка цих пацієнтів у CSAB-групі склала 16,1 %, і лише в цьому випадку різниця між двома групами була достовірною ($Z=2,1$; $p=0,04$). Відношення шансів (ВШ) колонізації/інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* для госпіталізації у відділення нетерапевтичного профілю склало 10,6 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,7; 65,4; $\chi^2=4,43$; $p=0,035$).

Середній вік досліджуваних у CRAB-групі склав (43,1 $\pm$ 7,0) років, у CSAB-групі – (58,1 $\pm$ 5,4) року. В обох групах розподіл за віком був нормальним, відмінності між групами були достовірними ($p=0,002$).

У CRAB-групі 4 пацієнти були старші 70 років, 9 – старше 60 років, 16 – старше 50 років, 21 – старше 40 років, 27 – старше 30 років, 33 – старше 20 років, 34 – старше 10 років; у CSAB-групі – 7, 14, 21, 26, 29, 30 і 30 пацієнтів, відповідно. Відношення шансів склало 0,4 (95 % ДІ 0,1; 1,5; $\chi^2=1,06$; $p=0,3$), 0,38 (95 % ДІ 0,13; 1,06; $\chi^2=2,64$; $p=0,1$), 0,35 (95 % ДІ 0,13; 0,93; $\chi^2=3,54$; $p=0,06$), 0,24 (95 % ДІ 0,1; 0,75; $\chi^2=5,18$; $p=0,02$), 0,17 (95 % ДІ 0,03; 0,83; $\chi^2=4,28$; $p=0,04$), 0,22 (95 % ДІ 0,02; 2; $\chi^2=1,055$; $p=0,3$), 0,28 (95 % ДІ 0,03; 2,68; $\chi^2=0,485$; $p=0,49$), відповідно. Виходячи з вищевикладеного, вік пацієнта старше 30 і/або старше 40 років указує на вищу вірогідність колонізації/інфікування чутливими до карбапенемів ацинетобактеріями. В той же час, цей же факт свідчить про те, що хворі віком до 30 (ВШ 5,91 (95 % ДІ 1,2; 29,1; $\chi^2=5,18$; $p=0,02$)) і/або до 40 років (ВШ 4,21 (95 % ДІ 1,3; 13,3; $\chi^2=4,28$; $p=0,04$)) достовірно частіше схильні до ризику інфікування карбапенем-резистентним *A. baumannii*.

У групі хворих, від яких були виділені карбапенем-резистентні ізоляти *A. baumannii*, штучна вентиляція легень проводилася 25, карбапенем-чутливі ацинетобактерії – 14 хворим із 30, відносно яких були достовірні відомості (ВШ 2,2 (95 % ДІ 0,82; 5,9; $\chi^2=1,79$; $p=0,18$)).

Катетеризація вени і сечовивідних шляхів проводилася у 34 пацієнтів у CRAB-групі для обох чинників, у 21 і 19 пацієнтів у CSAB-групі, відповідно. Відношення шансів колонізації/інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* для внутрішньовенного катетера склало 4,05 (95 % ДІ 1,1; 14,6; $\chi^2=3,73$; $p=0,05$), для сечового катетера 5,4 (95 % ДІ 1,5; 19; $\chi^2=6,11$; $p=0,01$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Епізод повного парентерального живлення спостерігався у 27 і 15 пацієнтів у CRAB- і CSAB-групах, відповідно (ВШ 2,6 (95 % ДІ 1; 7,07; $\chi^2=2,79$; $p=0,095$)).

У групі пацієнтів, від яких були виділені карбапенем-резистентні штами *A. baumannii*, оперативне втручання виконувалося 25, штучні імпланти були присутні у 4 пацієнтів, у другій групі – у 17 і 1 пацієнта, відповідно. Відношення шансів для оперативного втручання – 1,6 (95 % ДІ 0,6; 4,2; $\chi^2=0,46$; $p=0,5$), для наявності штучного імплантату – 3,5 (95 % ДІ 0,4; 33,3; $\chi^2=0,485$; $p=0,49$).

Цукровий діабет спостерігався у 8 і 6 пацієнтів у першій і другій групі, відповідно. Відношення шансів – 1,1 (95 % ДІ 0,3; 3,6; $\chi^2=0,02$; $p=0,9$).

32 пацієнти із CRAB-групи були госпіталізовані у ВПІТ, у CSAB-групі – 19 пацієнтів (ВШ 3,4 (95 % ДІ 1,1; 10,5; $\chi^2=3,54$; $p=0,06$)). Первинна госпіталізація у ВПІТ здійснювалась у 15 пацієнтів першої групи і у 10 з 30 пацієнтів другої групи (в 1 хворого з CSAB-групи точно встановити місце первинної госпіталізації не вдалося). Відношення шансів для первинної госпіталізації у ВПІТ склало 1,3 (95 % ДІ 0,5; 3,5; $\chi^2=0,072$; $p=0,79$).

Тривалість перебування в стаціонарному закладі охорони здоров'я до моменту виділення *A. baumannii* достовірно була встановлена у 64 пацієнтів. У 23 з 35 і у 14 з 29 пацієнтів в CRAB- і CSAB-групах, відповідно, цей показник перевищував 7-денний термін (ВШ 2,05 (95 % ДІ 0,75; 5,6; $\chi^2=1,33$; $p=0,25$)).

Зловживання алкоголем було відмічене у 5 пацієнтів, від яких були виділені карбапенем-резистентні штами збудника, і у 4 пацієнтів, від яких були виділені карбапенем-чутливі ізоляти *A. baumannii* (ВШ 1,02 (95 % ДІ 0,25; 4,2; $\chi^2=0,11$; $p=0,74$)).

У CRAB-групі 20 пацієнтів отримували терапію системними глюкокортикостероїдами, в CSAB-групі – 9 (ВШ 2,7 (95 % ДІ 1; 7,4; $\chi^2=2,99$; $p=0,08$)).

Цефалоспорины I, IV покоління використовувалися до моменту виділення збудника у 8 пацієнтів у CRAB-групі, 7 і 2 пацієнтів, відповідно, в CSAB-групі. Відношення шансів склало 0,91 (95 % ДІ 0,29; 2,88; $\chi^2=0,02$; $p=0,89$) і 3,87 (95 % ДІ 0,76; 19,76; $\chi^2=1,9$; $p=0,17$), відповідно. Цефалоспорины III покоління входили до складу антимікробної терапії у 28 хворих в CRAB-групі, у 19 хворих в CSAB-групі (ВШ 1,77 (95 % ДІ 0,64; 4,91; $\chi^2=0,7$; $p=0,4$)).

Пеніциліни отримували 1 і 4 пацієнти у групах хворих, від яких були виділені карбапенем-резистентні і карбапенем-чутливі ізоляти *A. baumannii*, відповідно (ВШ 0,18 (95 % ДІ 0,02; 1,72; $\chi^2=1,4$; $p=0,24$)).

Призначення карбапенемів (іміпенему, меропенему і дорипенему) мало місце у 24 пацієнтів у CRAB-групі і у 3 пацієнтів у CSAB-групі. Відношення шансів склало 16 (95 % ДІ 4,1; 62,4) і було статистично достовірним ($\chi^2=18,32$; $p<0,0001$). У 4 пацієнтів з першої групи і у 1 пацієнта з другої групи до моменту виділення ацинетобактерій у схемах антимікробної терапії використовувався ертапенем (ВШ 3,53 (95 % ДІ 0,37; 33,3; $\chi^2=0,485$; $p=0,49$)).

Аміноглікозиди і фторхінолони призначалися 16 і 22 пацієнтам в CRAB-групі, і 15 і 12 хворим з CSAB-групи, відповідно. Відношення шансів для призначення аміноглікозидів склало 0,78 (95 % ДІ 0,3; 2,01; $\chi^2=0,08$; $p=0,78$), фторхінолонів – 2,2 (95 % ДІ 0,83; 5,73; $\chi^2=1,8$; $p=0,18$).

У CRAB-групі використання ванкоміцину і лінезоліду спостерігалось у 9 і 6 пацієнтів, відповідно, в CSAB-групі у 4 пацієнтів. Відношення шансів колонізації/інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* при призначенні ванкоміцину – 2,1 (95 % ДІ 0,6; 7,6; $\chi^2=0,69$; $p=0,41$), лінезоліду – 1,27 (95 % ДІ 0,32; 4,95; $\chi^2=0$; $p=1$).

Макроліди використовувалися у 5 і 3 пацієнтів (ВШ 1,41 (95 % ДІ 0,31; 6,45; $\chi^2=0,005$; $p=0,94$)), метронідазол – у 28 і 18 хворих в CRAB- і CSAB-групах, відповідно (ВШ 2,02 (95 % ДІ 0,73; 5,6; $\chi^2=1,24$; $p=0,27$)), лінкоміцин і левоміцетин – в 1 пацієнта з кожної групи (ВШ 0,81 (95 % ДІ 0,05; 13,5; $\chi^2=0,33$; $p=0,565$) для кожного).

При дослідженні було встановлено, що в стаціонарних закладах охорони здоров'я м. Мінська до меропенему були резистентні 55,1 %, а до іміпенему – 44,8 % нозокоміальних ізолятів *A. baumannii*. Активність карбапенемів, за даними більшості зарубіжних авторів, була вища. У США, за даними проекту MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection), у 2007 р. рівень резистентності ацинетобактерій (*A. baumannii* – 64,7 %) до меропенему склав 36,8 %, іміпенему – 27,8 % [32]. У Європі в 2006 р. резистентність *Acinetobacter spp.* (*A. baumannii* – 93,8 %) до меропенему склала 34,9 %, іміпенему – 40,4 % [33]. У Російській Федерації, за даними проекту «РЕЗОРТ», у період з 2002 по 2004 рр. до меропенему були нечутливі (резистентні і помірно резистентні) 3,5 % ізолятів *A. baumannii*, до іміпенему – 2,2 % [2, 15]. У країнах Південної Америки рівень резистентності до меропенему складає 28,5 %, в Азіатсько-тихоокеанському регіоні – 34,9-63,3 % [2, 34, 35]. Резистентність *A. baumannii* до іміпенему в країнах Латинської Америки знаходиться на рівні 28,1-72,3 %, в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні – 2-77 % [2, 11, 26, 35].

Нозокоміальні ізоляти *A. baumannii* були причиною інфекцій у пацієнтів, включених у дослідження, в 68,1 % випадків, що дещо перевищує аналогічні показники, отримані іншими авторами. За даними J. Rodriguez-Bano et al., з 206 клінічних ізолятів реальною причиною захворювання *A. baumannii* виступав в 56,6 % випадків, а в 43,4 % – був колонізуючим мікроорганізмом, за даними N. Brahmi et al. – у 45 і 55 %, за даними M. del Mar Tomas – 46,7 і 53,3 % відповідно [24, 36, 37].

У клінічній практиці інфекції, спричинені *A. baumannii*, передуює колонізація шкірних покривів, дихальних і сечовивідних шляхів, травного каналу пацієнтів [19, 27, 29, 38]. На думку E. Papadomichelakis et al., виділення *Acinetobacter spp.* як колонізуючого мікроорганізму є прогностично значущим для визначення етіології подальшої нозокоміальної інфекції (позитивна/негативна предиктивна цінність – 94 %/73 % для ВАП, 43 %/100 % для інфекцій кровоплину відповідно) [38].

Статистично достовірними чинниками ризику колонізації/інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* у дослідженні були попереднє використання карбапенемів (іміпенему, меропенему або дорипенему), катетеризація сечовивідних шляхів, госпіталізація у відділення нетерапевтичного профілю, вік до 40 років.

Слід зазначити, що фактори ризику колонізації/інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* варіюють у різних країнах, що, найімовірніше, пов'язано з відмінностями в організації медичної допомоги, стратегіях антибактерійної терапії. Так, у Туреччині як фактори ризику карбапенем-резистентності ацинетобактерій описані велика тривалість перебування в стаціонарі, попередня антибактерійна терапія, перебування у ВРІТ, гемодіаліз, наявність злоякісних новоутворень, штучна вентиляція легень [19, 39]. В Іспанії – великий розмір стаціонару (більше 500 ліжок), наявність попередньої антибактерійної терапії, катетеризація сечовивідних шляхів і попереднє оперативне втручання [40]. Попереднє використання карбапенемів і/або цефтазидиму є незалежним фактором ризику колонізації або інфікування *A. baumannii*, резистентним до карбапенемних антибіотиків на о. Тайвань [41, 42]. У Сполучених Штатах Америки єдиним предиктивним чинником є попереднє використання карбапенемів [43]. Крім того, як чинники ризику також були описані пульс-лаваж ран (у Греції), катетеризація артерій, використання іміпенему в режимі монотерапії (у Нідерландах), чоловіча стать (у

Великобританії) [37, 44, 45]. Тривалість перебування в педіатричному ВРІТ і попереднє застосування аміноглікозидів є чинниками, що підвищують вірогідність інфікування карбапенем-резистентним штамом *A. baumannii* серед дітей [46].

Враховуючи той факт, що приблизно 1/3 від всіх госпіталізованих хворих отримує антибіотики під час перебування у стаціонарі [3], знання локальних чинників ризику колонізації/інфікування карбапенем-резистентним *A. baumannii* дозволяє більш диференційовано підходити до антибактерійної терапії пацієнтів з підозрою на ацинетобактер-асоційовану інфекцію, знизити частку недостатньо обґрунтованого емпіричного призначення антимікробних препаратів, яка, за даними ряду авторів, коливається від 21,5 до 50 % [3, 47]. Неадекватне призначення антимікробних препаратів, з одного боку, є селекціонуючим фактором розвитку резистентності [21, 41, 48-50]. З іншого боку, на підставі численних досліджень встановлено, що неадекватний емпіричний режим або затримка з призначенням антибактерійної терапії істотно погіршує прогноз, збільшує тривалість госпіталізації і вартість лікування [3, 6, 17, 48, 51].

Крім того, отримані дані дозволяють до певної міри передбачати прогноз ацинетобактер-асоційованої інфекції, оскільки летальність у групі пацієнтів, інфікованих іміпенем-резистентними штамми *A. baumannii*, достовірно вища, ніж у хворих з інфекціями, спричиненими іміпенем-чутливими ізолятами [52].

Необхідно також відзначити, що в ході дослідження було достовірно показано, що емпіричне призначення так званих «антисиньогнійних» карбапенемів (іміпенему, меропенему, дорипенему) в 16 разів підвищує вірогідність колонізації/інфікування штамом *A. baumannii*, резистентним до цього класу антибактерійних препаратів, і, отже, призводить до неефективності терапії. Важливим є той факт, що призначення карбапенему без антисиньогнійної активності – ертапенему – не було статистично значущим фактором ризику подальшої інфекції або колонізації карбапенем-резистентними ацинетобактеріями.

Обмеженнями дослідження є частково ретроспективний дизайн, а також відносно невеликий розмір вибірки.

У цілому результати дослідження свідчать про високий рівень резистентності до карбапенемів у лікарняних закладах охорони здоров'я м. Мінська. Колонізацію і/або інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* слід припускати у пацієнтів, яким раніше проводилася терапія «ан-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тисиньогнійними» карбапенемами, виконувалася катетеризація сечовивідних шляхів, госпіталізованих у відділення нетерапевтичного профілю, а також у пацієнтів віком до 40 років.

У той же час, враховуючи складність клінічної діагностики *A. baumannii*-асоційованої інфекції, широкий набір механізмів резистентності до антимікробних препаратів, який присутній у ацинетобактерій, украй важливого значення набуває виконання всіх вимог і норм інфекційного контролю в кожній лікувальній установі, з метою запобігання перехресній передачі *A. baumannii* у системі медичні працівники – устаткування – пацієнт.

Висновки

1. Рівень резистентності ацинетобактерій до карбапенемів у стаціонарах м. Мінська є високим.
2. Колонізацію і/або інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* слід припускати у пацієнтів, яким раніше проводилася терапія «антисиньогнійними» карбапенемами, виконувалася катетеризація сечовивідних шляхів, госпіталізованих у відділення нетерапевтичного профілю, а також в осіб віком до 40 років.

Література

1. Козлов Р.С. Выбор антибиотиков при нозокомиальных инфекциях в отделениях интенсивной терапии на основе данных многоцентрового исследования резистентности грамотрицательных возбудителей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.42; 03.00.07; Смоленская государственная медицинская академия. – Смоленск, 1998. – 23 с.
2. Резистентность к антибиотикам грам-отрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России / Решедько Г.К. и др. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 163-179.
3. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 16-30.
4. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotic resistance and patient age / Marchaim D. et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 27, N 11. – P. 1045-1051.
5. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology and outcome of bloodstream infections in adult surgical cancer patients / Velasco E. et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 23, N 8. – P. 596-602.
6. Яковлев С.В. Нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами: как с ними бороться? // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 44-49.
7. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* / Fournier P.E. et al. // PLOS Genet. – 2006. – Vol. 2, N 1. – P. 62-72.
8. Deep neck abscess due to *Acinetobacter baumannii* infection / Marioni G. et al. // Am. J. Otolaryngology. – 2010. – Vol. 31, N 4. – P. 304-307.
9. Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit / Brahmi N. et al. // J. Infect. Chemother. – 2006. – Vol. 12, N 4. – P. 190-194.
10. Clinical characteristics of nosocomial infections in neonatal intensive care unit in China / Xu X.F. et al. // J. Perinatal Medicine. – 2010. – Vol. 38, N 4. – P. 431-437.
11. Lagamayo E.N. Antimicrobial resistance in major pathogens of hospital acquired pneumonia in Asian countries // Am. J. Infect. Control. – 2008. – Vol. 36, N 4, Suppl. 2. – P. 101-108.
12. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in Central Intensive Care Unit in Kosova Teaching Hospital / Raka L. et al. // Brazil. J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 13, N 6. – P. 408-413.
13. Asghar A.H., Faidah H.S. Frequency and antimicrobial susceptibility of gram-negative bacteria isolated from 2 hospitals in Makkah, Saudi Arabia // Saudi Medical J. – 2009. – Vol. 30, N 8. – P. 1017-1023.
14. Резистентность нозокомиальных штаммов *Escherichia coli* в стационарах России / Рябкова Е.Л. и др. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 161-169.
15. Фаращук А.Н. Оптимизация антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii*, в отделениях реанимации и интенсивной терапии России: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.25; Смоленская государственная медицинская академия. – Смоленск, 2008. – 22 с.
16. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии / Страчунский Л.С. и др. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 379-390.
17. Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии / Решедько Г.К. и др. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 143-153.
18. Molecular epidemiology of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates from Europe and The U.S. using a new MLST scheme / Wisplinghoff H. et al. // 45th ICAAC. – Abstract C2-1428. – P. 126.
19. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections / Baran G. et al. // Intern. J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 12, N 1. – P. 16-21.
20. Ингибиторозащищенные бета-лактамы: место в современных схемах антибактериальной терапии / Ортенберг Э.А. и др. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 393-402.
21. Impact of a hospital-wide antimicrobial formulary intervention on the incidence of multidrug-resistant gram-negative bacteria / Furtado G.H.C. et al. // Am. J. Infect. Control. – 2008. – Vol. 36, N 9. – P. 661-664.
22. Multicenter pilot survey of resistant bacteria in the Mediterranean area / Amzian K. et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 25, N 5. – P. 340-343.
23. Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates from a metropolitan Detroit health system / Reddy G. et al. // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. – 2010. – Vol. 54, N 5. – P. 2235-2238.
24. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? / Giamarellou H. et al. // Intern. J. Antimicrob. Agents. – 2006. – Vol. 32, N 2. – P. 106-119.
25. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe / Van Looveren M. et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2004. – Vol. 10, N 8. – P. 684-704.

26. Karageorgopoulos D.E., Falagas M.E. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections // *Lancet Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 8, N 12. – P. 751-762.
27. Isolation of uncommon respiratory and enteric *Acinetobacter baumannii* from hematologic patients and emergence of tigecycline-resistance / Savini V. et al. // *J. Infection.* – 2008. – Vol. 57, N 6. – P. 497-500.
28. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis with intrathecal and intravenous colistin / De Pascale G. et al. // *Minerva Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 76, N 11. – P. 957-960.
29. *Acinetobacter baumannii* infections in a surgical intensive care unit: Predictors of multi-drug resistance / Katsaragakis S. et al. // *World J. Surgery.* – 2008. – Vol. 32, N 6. – P. 1194-1202.
30. Preventing strategy of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* susceptible only to colistin in cardiac surgical intensive care units / Mastoraki A. et al. // *Eur. J. Cardio-thoracic Surgery.* – 2008. – Vol. 33, N 6. – P. 1086-1090.
31. Role of tigecycline in the control of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit / Jamal W. et al. // *J. Hosp. Infection.* – 2009. – Vol. 72, N 3. – P. 234-242.
32. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance / Jones R.N. et al. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 61, N 2. – P. 203-213.
33. Turner P.J. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 60, N 2. – P. 185-192.
34. Colistin hetero-resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from the Western Pacific region in the SENTRY antimicrobial surveillance programme / Yau W. et al. // *J. Infection.* – 2009. – Vol. 58, N 2. – P. 138-144.
35. Extreme drug resistance in *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units, South Korea / Park Y.K. et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15, N 8. – P. 1325-1326.
36. Epidemiology and risk factors for colonization and infection by *Acinetobacter baumannii* in an ICU in Tunisia, where this pathogen is endemic / Brahmi N. et al. // *J. Infection and Chemotherapy.* – 2007. – Vol. 13, N 6. – P. 400-404.
37. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonization and infection / del Mar Tomas M. et al. // *Clin. Microbiol. Infection.* – 2005. – Vol. 11, N 7. – P. 540-546.
38. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection / Papadomichelakis E. et al. // *Intensive Care Medicine.* – 2008. – Vol. 34, N 12. – P. 2169-2175.
39. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Epidemiology and risk factors / Dizbay M. et al. // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 42, N 10. – P. 741-746.
40. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study / Cisneros J.M. et al. // *Clin. Microbiol. Infection.* – 2005. – Vol. 11, N 11. – P. 874-879.
41. Association between antibiotic usage and subsequent colonization or infection of extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a matched case-control study in intensive care units / Tsai H.-T. et al. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 62, N 3. – P. 298-305.
42. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors for appearance of imipenem resistant strains on patients formerly with susceptible strains / Ye J.-J. et al. // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5, N 4. – e. 9947.
43. Epidemiology and impact of imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* / Lautenbach E. et al. // *Infect. Control Hosp. Epidemiology.* – 2009. – Vol. 30, N 12. – P. 1186-1192.
44. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with pulsative lavage wound treatment / Maragakis L.L. et al. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, N 24. – P. 3006-3011.
45. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp.: epidemiology, risk-factors and impact of multi-drug resistance / Wareham D.W. et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 27, N 7. – P. 607-612.
46. Acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in pediatric intensive care unit: a case-control study / Katragkou A. et al. // *Intensive Care Medicine.* – 2006. – Vol. 32, N 9. – P. 1384-1391.
47. Combined audit of hospital antibiotic use and a prevalence survey of healthcare-associated infection / O'Neill E. et al. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – Vol. 16, N 5. – P. 513-515.
48. Richards G.A. The therapeutic challenge of Gram-negative sepsis: Prolonging the lifespan of a scarce resource // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2005. – Vol. 11, Suppl. 6. – P. 18-22.
49. Heteroresistance to meropenem in carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* / Ikonomidis A. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47, N 12. – P. 4055-4059.
50. Indications of carbapenem resistance evolution through heteroresistance as an intermediate stage in *Acinetobacter baumannii* after carbapenem administration / Superti S.V. et al. // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* – 2009. – Vol. 51, N 2. – P. 111-113.
51. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections / Erbay A. et al. // *Intern. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 34, N 6. – P. 575-579.
52. Attributable mortality of imipenem-resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection / Jamulitrat S. et al. // *J. Med. Ass. Thai.* – 2009. – Vol. 92, N 3. – P. 413-419.

RISK FACTORS OF THE CARBAPENEM-RESISTANCE IN NOSOCOMIAL ISOLATES OF *A. BAUMANNII* IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Yu.L. Horbych

SUMMARY. *The results of the present study have shown that the carbapenem-resistance level among acinetobacteria in Minsk hospitals is high. Colonization and/or infection caused by carbapenem-resistant A.baumannii should be suggested in patients with previous use of the so-called «anti-pseudomonas» carbapenems, urinary tract catheters, hospitalized in non-therapeutical department, as well as in patients younger than forty years old.*

Key words: *Acinetobacter baumannii, risk factors, carbapenem-resistance.*

Отримано 12.03.2011 р.

О.І. Голяр

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ САМОВІДНОВЛЕННЯ МІКРОФЛОРИ ТОВСТОЇ КИШКИ ПІСЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ ТЕТРАЦИКЛІНУ ГІДРОХЛОРИДУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Самовідновлення мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки характеризується поступовим (на 30,3-35,1 %) зростанням автохтонних облигатних бактерій (біфідобактерій, лактобактерій, еубактерій). Популяційний рівень, індекс постійності та коефіцієнт кількісного домінування в автохтонних факультативних бактерій залишаються практично незмінними. При цьому настає контамінація порожнини товстої кишки дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Мікробіота приєпітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки під впливом перорального введення 20 мг/кг тетрацикліну гідрохлориду зазнає глибших змін. Процес самовідновлення мукозної мікрофлори характеризується зростанням популяційного рівня, індексу постійності та коефіцієнту кількісного домінування у лактобактерій, бактероїдів, пептокока, клостридій, ентеробактерій та стафілококів, появою біфідобактерій у 40 % тварин. В інших 40 % білих щурів слизова оболонка товстої кишки була контамінована дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Ключові слова: мукозна і порожнинна мікрофлора товстої кишки, тетрацикліну гідрохлорид.

Мікробіота товстої кишки виконує надзвичайно широкий спектр функцій, які підтримують нормальний стан не тільки кишечника, але й інших життєво важливих органів і систем макроорганізму [1, 2]. Використання антибіотиків призводить до виходу із стану рівноваги, що викликає мікроекологічні та імунні порушення [3, 4]. Це призводить до домінування умовно-патогенних мікробів, посилення генетичного обміну, що сприяє формуванню клонів, які несуть гени резистентності та генетичні детермінанти «острівців» патогенності, асоційованих з адгезивними, цитотоксичними та іншими ознаками патогенності (Марусик Г.П. та співав., 2010; Wald E.R., 2001). Як правило, мікрофлора будь-якого біотопу після його порушення

має великі можливості щодо самовідновлення [5-7]. Ступінь цього процесу залежить від багатьох факторів, у першу чергу, від природи фактора, що призводить до порушень мікробіоти, його дози та терміну дії [5]. Виходячи із перерахованого, нами проведені експериментальні дослідження мікробіоти товстої кишки білих щурів, яким протягом 5 днів вводили перорально тетрациклін у дозі 20 мг/кг (середня терапевтична доза).

Мета – встановити основні показники (популяційний рівень, індекс постійності та коефіцієнт кількісного домінування таксону) мікробіоти товстої кишки через 10 днів після завершення перорального введення тетрацикліну гідрохлориду.

Матеріали і методи

Вивчення мікрофлори товстої кишки проведено на 15 білих щурах, 10 з яких склали контрольну групу, які отримували антибіотик у дозі 20 мг/кг протягом 5 днів. Вони піддані дослідженню популяційного рівня та видового складу мікрофлори товстої кишки. П'ять тварин, яким також вводили перорально тетрациклін, залишені на 10 днів для встановлення у них стану мікрофлори товстої кишки після десятиденного самовідновлення.

Експериментальна робота проводилась із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та Постанови Першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Біоетичною комісією Буковинського державного медичного університету порушень морально-етичних норм під час проведення досліджень не виявлено.

Видовий склад та популяційний рівень мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки, а також мікробіоти приєпітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки вивчали бактеріологічним та мікологічним методами.

Одержані цифрові дані результатів дослідження обробили статистично за методом варіаційної статис-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тики на персональному комп'ютері IBM Pentium з визначенням ($M \pm m$) та критерію t . За таблицею Стюдента визначали коефіцієнт достовірності p . Статистично достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Проведені бактеріологічні та мікологічні дослідження мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки показали активне (через 10 днів) віднов-

лення мікробіоти порожнини товстої кишки в експериментальних тварин, які протягом 5 днів одержували перорально тетрациклін. Результати вивчення провідних показників (популяційного рівня, індексу постійності та коефіцієнту кількісного домінування) мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки тварин, у яких процес самовідновлення здійснювався протягом 10 днів, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Ефективність самовідновлення мікробіоти порожнини товстої кишки експериментальних тварин, які отримували протягом 5 днів тетрациклін у дозі 20 мг/кг

Мікроорганізми	Після введення антибіотика (n=10)			Самовідновлення через 10 днів після завершення введення антибіотика (n=5)			p
	Популя- ційний рівень (M±m)	Індекс постій- ності, %	Коефіцієнт кількісного домінування, %	Популя- ційний рівень (M±m)	Індекс постій- ності, %	Коефіцієнт кількісного домінування, %	
I. Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	5,44±0,17	40,0	29,01	7,35±0,14	60,0	56,32	<0,01
Лактобактерії	5,45±0,20	70,0	50,87	7,10±0,22	80,0	72,54	<0,01
Еубактерії	5,66±0,10	30,0	22,64	8,95±0,07	40,0	45,72	<0,01
Бактероїди	8,85±0,23	100,0	118,13	8,94±0,24	100,0	114,18	>0,05
Пептострептококи	6,30	10,0	8,40	6,78	20,0	17,32	-
Пептокок	8,52±0,50	60,0	68,16	8,82±0,17	80,0	90,11	>0,05
Клостридії	8,81±0,15	50,0	58,73	8,95±0,07	40,0	45,72	>0,05
II. Аеробні та факультативно анаеробні бактерії							
Кишкова паличка	9,01±0,21	100,0	120,13	9,34±0,13	100,0	119,28	>0,05
<i>E. coli</i> Нly+	8,99±0,32	60,0	71,92	8,38±0,13	80,0	85,62	>0,05
Протеї	4,30±0,34	100,0	57,33	5,40±0,14	100,0	68,97	<0,05
Едвардсієли	8,84±0,20	50,0	58,93	8,70±0,34	60,0	66,67	>0,05
Клебсієли	8,79±0,20	30,0	35,16	9,03±0,30	100,0	115,33	>0,05
Ервінії	8,89±0,09	60,0	71,12	8,69±0,12	40,0	44,39	>0,05
Ентерококи	7,72±0,10	30,0	30,88	0	-	-	-
Стафілококи	5,87±0,20	50,0	39,13	6,30±0,21	40,0	32,18	>0,05
Сінна паличка	8,61±0,40	30,0	34,44	0	-	-	-
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	0	-	-	4,79±0,20	60,0	36,70	-

Процес самовідновлення (через 10 днів) мікробіоти порожнини товстої кишки в експериментальних тварин, у яких дисбактеріоз моделювали шляхом перорального введення тетрацикліну у середній терапевтичній дозі (20 мг/кг), проходить у 3 напрямках. У першу чергу зростає абсолютна кількість автохтонних облигатних анаеробних, фізіологічно корисних біфідобактерій – на 35,1 %, лактобактерій – на 30,3 %, еубактерій – на 58,1 %, протеїв – на 25,6 % ($p < 0,001-0,05$).

Кількість патогенних (ентеротоксигенних ешерихій) та умовно патогенних (кишкових паличок, едвардсієл, клебсієл, ервіній) ентеробактерій, ста-

філококів, бактероїдів, пептокока та клостридій залишається практично незмінною. Коефіцієнт кількісного домінування значно зростає у пептокока – на 32,2 %, клебсієл – у 3,3 рази, в ервіній він знижується – на 60,3 %, у стафілококів – на 55,4 %. На такому фоні у порожнині товстої кишки експериментальних тварин у процесі самовідновлення елімінують із кишечника ентерококи і сінна паличка та настає контамінація цього біотопу дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Таким чином, процес самовідновлення через 10 днів мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки експериментальних тварин, які отримували

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

5 днів тетрациклін, проходить за рахунок поступового зростання популяційного рівня, індексу постійності та коефіцієнту кількісного домінування в автохтонних облигатних біфідобактерій, лактобактерій, еубактерій та інших, елімінації із товстої кишки ентерококів і сінної палички (транзиторний мікроб). При цьому популяційний рівень, індекс постійності та коефіцієнт кількісного домінування практично не змінюються у бактероїдів, пептокока, клостридій, кишкових паличок, у тому числі патогенних, та інших умовно патогенних ентеробактерій, стафілококів. Тобто, процес самовідновлення порожнинної мікрофлори проходить

повільно, що дає можливість контамінувати порожнину товстої кишки дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Суттєву роль у відновленні мікрофлори кишечника відіграє мікробіота, що колонізує слизову оболонку кишечника (мукозна мікрофлора) – мікробіота приєпітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки. Результати вивчення самовідновлення мікробіоти приєпітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки експериментальних тварин, які отримували тетрацикліну гідрохлорид протягом 5 днів у дозі 20 мг/кг, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Рівень самовідновлення мікробіоти слизової оболонки товстої кишки експериментальних тварин, які отримували протягом 5 днів тетрациклін у дозі 20 мг/кг

Мікроорганізми	Після введення антибіотика (n=10)			Самовідновлення через 10 днів після завершення введення антибіотика (n=5)			p
	Популя- ційний рівень (M±m)	Індекс постій- ності, %	Коефіцієнт кількісного домінування, %	Популя- ційний рівень (M±m)	Індекс постій- ності, %	Коефіцієнт кількісного домінування, %	
I. Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	0	-	-	5,38±0,01	40,0	45,02	-
Лактобактерії	3,46±0,22	50,0	45,29	4,86±0,17	100,0	103,40	<0,05
Бактероїди	5,14±0,30	100,0	134,55	6,86±0,34	100,0	130,96	<0,05
Пептострептококи	0	-	-	4,60	20,0	4,18	-
Пептокок	3,98±0,17	50,0	52,09	4,93±0,13	60,0	61,88	<0,05
Клостридії	3,96±0,16	40,0	41,17	4,76±0,15	60,0	59,75	<0,05
II. Аеробні та факультативно анаеробні бактерії							
Кишкова паличка	3,80±0,30	100,0	99,48	5,70±0,11	100,0	119,25	<0,01
Клебсієли	3,56±0,24	30,0	27,96	4,54±0,34	40,0	37,99	<0,05
Едвардсієли	3,72±0,10	30,0	29,21	4,69±0,13	40,0	39,25	<0,01
Ервінії	3,50±0,17	30,0	27,49	3,78	20,0	15,82	-
Протеї	3,33±0,27	30,0	26,15	4,00±0,08	80,0	66,95	<0,05
Стафілококи	3,76±0,25	70,0	68,90	4,76±0,15	60,0	59,75	<0,05
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	0	-	-	3,89±0,15	40,0	32,55	-

Показано, що в експериментальних тварин, які отримували протягом 5 днів тетрациклін, із слизової оболонки елімують біфідобактерії у всіх тварин, лактобактерії – у 50 % тварин, відсутні пептострептококи, а також дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Усі мікроорганізми мали низький популяційний рівень (результат дії антибіотика), індекс постійності та коефіцієнт кількісного домінування (виняток складають бактероїди та кишкові палички). Домінуючими бактеріями, що виявляються у приєпітеліальній біоплівці, були умовно патогенні бактероїди, кишкова паличка та стафілококи. Все це засвідчує про глибокі порушення

мікробіоти приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки як результат отримання тетрацикліну протягом 5 днів.

Процес самовідновлення мікробіоти слизової оболонки товстої кишки проходить повільно. Так, біфідобактерії на слизовій оболонці товстої кишки появляються лише у 2 із 5 тварин, приєпітеліальна біологічна плівка продовжує бути заселеною лактобактеріями, бактероїдами, умовно патогенними (кишковими паличками, клебсієлами, едвардсієлами, ервініями, протеями) ентеробактеріями та стафілококами. При цьому слизова оболонка в процесі самовідновлення контамінується

ся дріжджоподібними грибами роду *Candida*, що є одним із небезпечних моментів для макроорганізму. Позитивним є зростання популяційного рівня, індексу постійності та коефіцієнту кількісного домінування в автохтонних облигатних бактерій – бактероїдів та кишкових паличок, які посідають домінуюче положення у мікробіоті приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки експериментальних тварин з дисбактеріозом. Негативним є те, що умовно патогенні ентеробактерії, стафілококи, пептокок та клостридії у більшості тварин продовжують виявлятися у підвищеному популяційному рівні, який вищий у всіх тварин порівняно з вихідним рівнем, що засвідчує про поступове, але мало ефективне самовідновлення мукозної мікрофлори (приепітеліальної біологічної плівки) товстої кишки. Таким чином, самовідновлення протягом 10 днів мікрофлори товстої кишки (вмісту порожнини та приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки) в експериментальних тварин, які отримували перорально тетрациклін у середній терапевтичній дозі (20 мг/кг), проходить повільно і характеризується поступовим зростанням популяційного рівня, індексу постійності та коефіцієнту кількісного домінування в автохтонних облигатних біфідобактерій і лактобактерій, як у порожнині, так і на слизовій оболонці товстої кишки. При цьому зберігаються популяційні рівні, індекс постійності та коефіцієнт кількісного домінування в умовно патогенних бактероїдів, пептокока, клостридій, ентеробактерій та стафілококів. Процес самовідновлення супроводжується контамінацією як порожнини, так і слизової оболонки товстої кишки дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Для досягнення більш швидкого самовідновлення необхідно для деконтамінації та корекції мікробіоти товстої кишки (порожнини та приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки) використовувати зразу після завершення «антибіотикотерапії» пробіотики різного походження.

Висновки

1. Самовідновлення мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки характеризується поступовим (на 30,3-35,1 %) зростанням автохтонних облигатних бактерій (біфідобактерій, лактобактерій, еубактерій). Популяційний рівень, індекс постійності та коефіцієнт кількісного домінування в автохтонних факультативних бактерій залишаються практично незмінними. При цьому настає контамінація порожнини товстої кишки дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

2. Мікробіота приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки під впливом перорального введення 20 мг/кг тетрацикліну гідрохлориду зазнає глибших змін. Процес самовідновлення мукозної мікрофлори характеризується зростанням популяційного рівня, індексу постійності та коефіцієнту кількісного домінування у лактобактерій, бактероїдів, пептокока, клостридій, ентеробактерій та стафілококів, появою біфідобактерії у 40 % тварин. В інших 40 % білих щурів слизова оболонка товстої кишки була контамінована дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Перспективи подальших досліджень. Для ефективності відновлення мікробіоти товстої кишки необхідно вивчити вплив пробіотиків на нормалізацію показників мікрофлори цього біотопу.

Література

1. Бондаренко В.М. Острова патогенности бактерий // Журн. микробиол. – 2001. – № 4. – С. 67-74.
2. Воробьев А.А., Лыкова Е.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции // Журн. микробиол. – 1999. – № 6. – С. 102-105.
3. Чекман І.С. Запобігання дисбактеріозу кишечника під час проведення антибіотикотерапії // Ліки України. – 2001. – № 6. – С. 39-40.
4. Бактериально-грибковые ассоциации кишечника в условиях колонизации дрожжеподобными грибами рода *Candida* / Бухарин О.В., Вальшев А.В., Перунова Н.Б. и др. // Журн. микробиол. – 2002. – № 5. – С. 45-48.
5. Adam D., Scholz H., Helmerking M. Comparison of short-course (5 day) cefuroxime axetil with a standard 10 day oral penicillin V regimen in the treatment of tonsillopharyngitis // J. Antimicrob. Chemother. – 2000. – Vol. 45, Suppl. 23. – P. 30-34.
6. Чекман І.С. Фармакотерапія дисбактеріозу кишечника // Лікарська справа. – 2000. – № 7-8. – С. 6-11.
7. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевт. архив. – 2001. – № 2. – С. 67-72.
8. Барановский А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – 2-е изд., испр. / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. – СПб: Питер, 2002. – 209 с.

EXPERIMENTAL STUDY OF MICROFLORA OF INTESTINE AFTER PERORAL USE OF HYDROCHLORIDE TETRACYCLINE

O.I. Holyar

SUMMARY. Selfrecovery of the large intestine cavity microbiota is characterized by gradual (30,3-35,1 %) increase of autochthonous obligatory bacteriums (bifidobacteriums, lactobacteriaci, eubacteriums). A population level, a constancy index and a quantitative

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

coefficient of prevalence of autochthonous facultative bacteriums are remained mostly unchanged. At the same time there is a contamination of the large intestine cavity with the yeastlike fungi Candida. The middle dose tetracycline hydrochloride (20 mg/kg) causes a considerable changes in the microbiota in the biological layer on mucus membrane of large intestine. The selfrecovery process of mucose membrane microbiota is characterized by the increase population level constancy index and a quantitative coefficient of prevalence of

lactobacteriaci, bacterides, peptostreptococci, clostridium, enterobacterici and staphylococci. There are appeared bifidobacteriums in 40 % of experimental rats. In the other 40 % of rats the mucus membrane of large intestine was contaminated by the yeastlike fungi Candida.

Key words: mucus membrane microbiota, large intestine, tetracycline hydrochloride.

Отримано 15.03.2011 р.

© Криворутченко Ю.Л., Постнікова О.М., 2011
УДК 582.282.23:615.28-084-08.001.6

Ю.Л. Криворутченко, О.М. Постнікова

ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО МІРАМІСТИНУ СЬОГОДНІ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

За допомогою методу визначення швидкості інактивації мікроорганізмів *in vitro* вивчено чутливість *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Candida albicans* до мірамістину (М), який було представлено у формі антисептиків окомістину (0,01 % М) і дезмістину (0,1 % М). Досліджені мікроби повністю гинули протягом 15 хв інкубації з дезмістином. Окомістин знищував стафілококи за той же час, але пригнічував *E. coli* та *C. albicans* повільніше. Обговорюються причини розбіжностей між одержаними результатами і даними дослідників, які твердили, що окомістин не має протимікробної дії.

Ключові слова: мірамістин, визначення ефективності антисептиків, бактерії, *C. albicans*.

Розповсюдження збудників інфекцій, резистентних до антибіотиків, антисептиків і дезінфектантів, є глобальною проблемою [1]. В Україні спостерігається поширення мікроорганізмів, що є стійкими до хлоровмісних і альдегідовмісних дезінфектантів, деяких препаратів із груп гуанідину і четвертинних амонієвих сполук, антисептиків фурациліну і хлоргексидину [2, 3]. Повідомлялося, що недостатньо висока концентрація (0,01 %) антисептика мірамістину в деяких готових лікарсь-

ких формах не забезпечує згубної дії препаратів стосовно грамнегативних бактерій [4, 5]. Нарешті, з'явилася робота, автор якої стверджував, що препарат «Окомістин», який містить мірамістин, абсолютно не пригнічує життєдіяльність стафілококів і грамнегативних паличкоподібних бактерій [6].

Мірамістин є антисептиком, що належить до четвертинних амонієвих сполук. З 1993 р. він широко використовується в хірургії, гінекології, офтальмології та інших сферах медицини. Багатьма дослідниками було підтверджено, що мірамістин має широкий спектр протимікробної дії і високу лікувальну ефективність [5, 7]. Нам здавалося важливим з'ясувати причини розбіжностей в оцінках активності мірамістину різними авторами, оскільки вони могли ґрунтуватися як на поширенні резистентних штамів мікробів, так і на використанні некоректних методик визначення дії цього антисептика.

Завданням дослідження було встановити протимікробну активність лікарських форм мірамістину стосовно музейних і клінічних штамів мікроорганізмів за допомогою сучасної загальноприйнятої методики, що урахує особливості механізму дії четвертинних амонієвих сполук.

Матеріали і методи

У роботі використано музейні штами *S. aureus* 209P і *C. albicans* CCM885, отримані з ДІСК ім. Л.А. Тарасевича (Москва, Росія), *E. coli* ATCC 25922 з ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМНУ» (Харків) і три штами *S. aureus* клінічного походження, які ідентифікували за допомогою тест-системи «STAPHYtest 16» (Lachema, Чехія).

Для дослідження було обрано препарати дезмістин і окомістин, які містять водний розчин мірамістину з концентраціями 0,1 % і 0,01 % відповідно. Обидві лікарські форми випускаються фірмою «Інфамед-Україна». Вивчали біологічну дію як нерозведеного дезмістину, так і препарату, що був 10-разово розведеним у дистильованій воді.

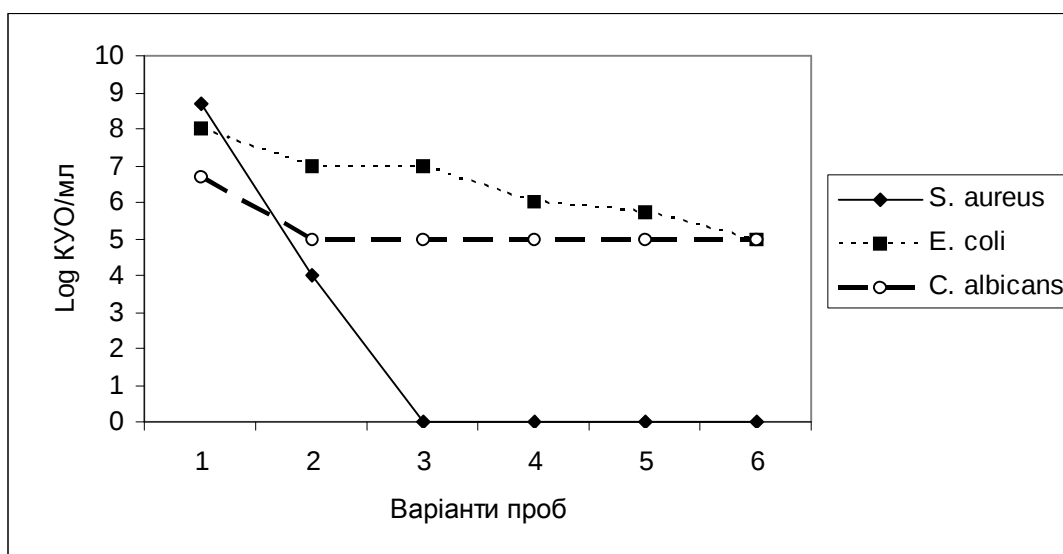
Чутливість мікробів до лікарських форм вивчали за методом визначення швидкості інактивації мікроорганізмів досліджуванним препаратом відповідно до Європейського стандартного кількісного суспензійного тесту (European Standard EN 1040, 1997) [8]. Для цього виготовляли стандартні інокулюми з концентрацією стафілококів $(1-5) \times 10^8$ колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл, *E. coli* – 10^7-10^8 КУО/мл і грибів – 5×10^6 КУО/мл. Інокулюми готували шляхом розведення мікробних культур, що активно росли у м'ясо-пептонному бульйоні (бактерії) чи рідкому середовищі Сабуро (гриби). Мікробні суспензії доводили до оптичної густини 1,58 од., яку визначали при довжині хвилі 540 нм за допомогою

фотоколориметра КФК-2 і кювети 10 мм завтовшки. Це відповідало кількості стафілококів 5×10^8 КУО/мл. Концентрації мікроорганізмів в інокулюмах підтверджували за допомогою висівів серійних розведень суспензій на агар в чашках Петрі. Зразки інокулюмів по 1 мл додавали до 9 мл досліджуваних препаратів. Ці суміші інкубували шляхом перемішування на ротаційному термостаті при 37 °C і швидкості 100 об./хв. Зразки сумішей по 0,1 мл відбирали відразу після приготування («0» хв) або через 5, 10, 15, 30 чи 60 хв інкубації. Ці зразки висівали на м'ясо-пептонний агар чи агар Сабуро і підраховували кількість мікробних колоній після інкубації при 37 °C протягом 24 або 48 (гриби) год.

Статистичне обчислення результатів дослідження здійснювали через оцінку вірогідності різниць одержаних величин за допомогою t-критерію Ст'юдента та визначення наявності кореляційного зв'язку для вибірок значень показників динаміки інактивації мікроорганізмів різними препаратами за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Для цього використовували комплект програм Microsoft Excel 5,0 і програму MedStat [9].

Результати досліджень та їх обговорення

Спочатку було досліджено динаміку інактивації музейних штамів мікроорганізмів окомістином. Було виявлено, що цей препарат швидко знищує стафілококи і менш ефективно пригнічує життєдіяльність ешерихій і дріжджоподібних грибів (мал. 1).



Мал. 1. Інактивація колекційних мікроорганізмів окомістином.

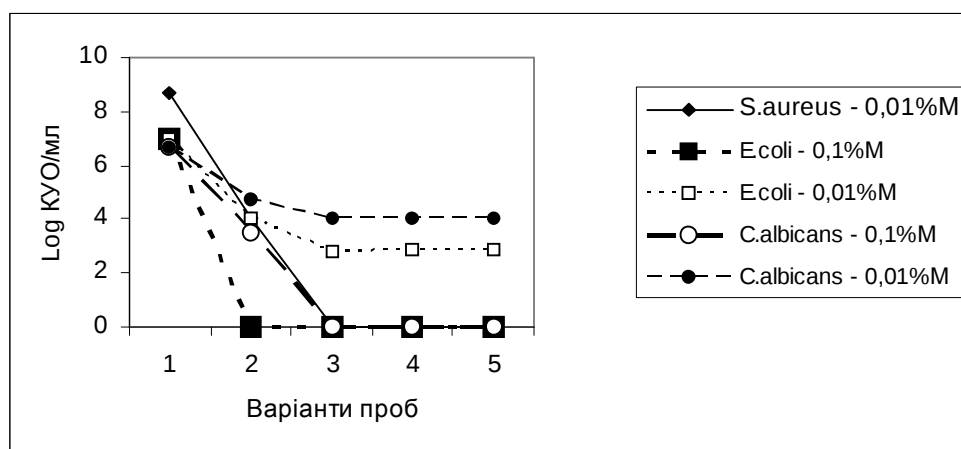
Примітка. Концентрація мікробів показана через log КУО/мл. Варіанти проб: п1 – початкові інокулюми мікроорганізмів, проби з 2 по 6 – мікроорганізми інкубували з окомістином «0» (п2), 5 (п3), 15 (п4), 30 (п5) або 60 (п6) хв.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Окомістин відразу після внесення в культуру знижував концентрацію життєздатних стафілококів у 50 000 разів, а ешерихій і кандид – відповідно в 10 і 50 разів. Протягом 5 хв він повністю знищував стафілококи, але життєздатність інших мікробів не змінювалася. Через 60 хв ступінь пригнічення ешерихій і кандид складав відповідно 1 000 і 50 разів.

Оскільки ешерихії і гриби демонстрували меншу за стафілококи чутливість до окомістину, було досліджено дію дезмістину. Намагалися з'ясувати, чи може дезмістин повністю знищити ешерихії

і гриби, а також порівняти ефекти зазначених лікарських засобів шляхом дослідження 10-разово розведеного дезмістину, який, як і окомістин, мав містити 0,01 % розчин мірамістину. Нерозведений дезмістин повністю знищував ешерихії і стафілококи (не показано на малюнку) відразу після унесення у мікробну культуру. За той же час розведений дезмістин, як і окомістин, знижував концентрацію стафілококів у 50 000, а ешерихій – у 1 000 разів. При інкубації протягом 15-60 хв розведений дезмістин пригнічував ріст ешерихій більш ніж у 10 000 разів (мал. 2).



Мал. 2. Інактивація мікроорганізмів нерозведеним і 10-разово розведеним дезмістином з концентраціями мірамістину (М) 0,1 % і 0,01 % відповідно.

Примітка. Варіанти проб: п1 – початкові інокулюми, проби 2-5 – мікроби інкубували з дезмістином «0» (п2), 15 (п3), 30 (п4) або 60 (п5) хв.

Більшу активність розведеного дезмістину від окомістину стосовно ешерихій можна пояснити тим, що при дослідженні дезмістину концентрація інокулюма *E. coli* була меншою (10^7 КУО/мл), ніж при вивченні окомістину (10^8 КУО/мл). Різниця в пригніченні ешерихій різними препаратами з 0,01 % мірамістином, на наш погляд, не мала принципового значення. Це підтверджувалося наявністю прямого кореляційного зв'язку для двох вибірок значень показників динаміки інактивації ешерихій окомістином і розведеним дезмістином (коефіцієнт кореляції Пірсона $R > 0$, $p < 0,001$).

Нерозведений дезмістин відразу після внесення в культуру знижував концентрацію кандид у 1 600 разів, а протягом 15 хв – повністю їх знищував. Розведений дезмістин відразу після внесення в культуру знижував концентрацію кандид у 100, а через 15 хв – 500 разів. Подальше збільшення терміну інкубації не впливало на ре-

зультат. Динаміка інактивації грибів розведеним дезмістином і окомістином була практично однаковою. Це підтверджувалося наявністю прямої кореляції для вибірок значень показників пригнічення кандид окомістином і розведеним дезмістином (коефіцієнт кореляції $R > 0$, $p < 0,001$).

Таким чином, стосовно музейних штамів незалежно від досліджуваного препарату, при концентрації мірамістину 0,01 % мали місце повне знищення *S. aureus* та повільніша часткова інактивація *E. coli* і *C. albicans*. Цей результат погоджувався з даними інших дослідників [4, 5]. Проте, на нашу думку, твердження цих авторів, що концентрація мірамістину 0,01 % у готовій лікарській формі звужує спектр показань для її застосування завдяки недостатній згубній дії на грамнегативну флору, вимагає додаткового уточнення. Справа в тому, що лікувальний ефект мірамістину залежить не тільки від його згубної дії на

мікроорганізми, а і від здатності антисептика стимулювати імунну систему і нормалізувати мікрофлору у вогнищі ураження. Різні дослідники відзначали, що дія мірамістину при застосуванні для лікування бактерійних, вірусних і грибкових захворювань пов'язана з його імуностимулювальним ефектом і здатністю прискорювати регенерацію [7]. Було доведено, що мірамістин змінює мікробні біоценози шкіри у хворих із мікозами стоп шляхом зниження загальної колонізаційної щільності бактерій [10]. При цьому спостерігалося зменшення частоти висівання як стафілококів, так і грамнегативних ентеробактерій та псевдомонад, що в експериментах *in vitro* демонструють малу чутливість до мірамістину [11].

Результати нашої роботи і публікації більшості інших авторів підтверджують, що мірамістин є анти-

септиком широкого спектра дії [4, 5, 7]. Тому несподіваним виявився висновок О.Г. Мартінек, що окомістин не має протимікробної дії стосовно клінічних ізолятів стафілококів і грамнегативних паличкоподібних бактерій [6]. Для визначення причини такої розбіжності у поглядах було потрібно з'ясувати, чи не пояснюється твердження про неефективність окомістину поширенням резистентних штамів бактерій. Для цього було досліджено динаміку інактивації окомістином трьох клінічних штамів стафілококів, ізольованих у 2008 р. (табл. 1). Було виявлено, що незалежно від терміну інкубації бактерій у присутності окомістину показники інактивації як клінічних штамів *S. aureus*, так і музейного штаму стафілококів не мали статистично значущих відмінностей ($p=0,225-0,869$). Окомістин повністю знищував усі досліджені стафілококи протягом 10 хв.

Таблиця 1

Інактивація окомістином клінічних і колекційного штамів *S. aureus*

Культура <i>S. aureus</i>	Початкові інокулюми	Концентрація бактерій (log КУО/мл)		
		Термін інкубації з окомістином (хв):		
		0	5	10
<i>S. aureus</i> 209P	8,35±0,35	5,50±1,50	0,50±0,50	0,00
Клінічні ізоляти (n=3)	8,47±0,23	7,00±0,00	0,67±0,67	0,00
Критерій Ст'юдента (p)	0,791	0,225	0,869	-

Таким чином, версію про неієздатність окомістину завдяки розповсюдженню резистентних штамів *S. aureus* підтверджено не було. На наш погляд, найбільш імовірною причиною розбіжностей в оцінюванні протимікробних властивостей мірамістину було некоректне використання в роботі О.Г. Мартінек методу серійних розведень у рідкому живильному середовищі для проведення визначення чутливості бактерій до цього антисептика. У зазначеному дослідженні антибактерійні засоби, у тому числі окомістин, вносили у суміші бульйону Готінгера з культурами мікробів, а потім інкубували протягом доби [6]. При цьому препарат мірамістину 10-15-разово розводився у живильному середовищі, що містило органічні сполуки у високій концентрації. За таких умов мірамістин мав бути неминуче нейтралізованим компонентами середовища, оскільки відомо, що четвертинні амонієві сполуки, до яких належить цей антисептик, дуже швидко позбуваються своєї активності внаслідок контакту з білком чи іншими органічними речовинами [12, 13].

Висновки

1. Антисептичні препарати дезмістин і окомістин, що містять мірамістин у концентраціях 0,1 %

і 0,01 % відповідно, протягом 10 хв повністю знищують *S. aureus*, що належить до клінічних або музейного штамів.

2. Дезмістин швидко знищує *E. coli* та *C. albicans*, але окомістин не повністю інактивує їх протягом 1 год. Розчини мірамістину з концентрацією 0,01 % відразу після внесення в культуру мікробів знижують концентрацію ешерихій у 10-1 000 і кандид – 50-100 разів, а через 15 хв інкубації – відповідно у 100-10 000 і 50-500 разів.

3. Для оцінки чутливості мікробів до мірамістину й інших четвертинних амонієвих сполук треба використовувати методи, які гарантують контакт досліджуваного препарату з мікроорганізмами у середовищі, що має мінімальну концентрацію органічних речовин. Ці речовини нейтралізують четвертинні амонієві сполуки, і тому використання рутинних методів визначення антибіотикочутливості для оцінки дії таких антисептиків помилкове.

Література

1. Морозова Н.С. Дезинфектологическая профилактика внутрибольничных инфекций: проблемы и пути решения // Профилактика медицины. – 2008. – № 3. – С. 3-6.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Вивчення процесів формування стійкості мікроорганізмів до дезінфекційних засобів з різних груп хімічних сполук / Марієвський В.Ф., Таран В.В., Кролевецька Н.М. та ін. // Профілактична медицина. – 2008. – № 2. – С. 13-17.

3. Обґрунтування ефективності антисептичного препарату «Амосепт» у профілактиці госпітальної інфекції / Палій Г.К., Ковальчук В.П., Палій В.Г. та ін. // Клінічна фармація. – 2008. – № 4. – С. 19-24.

4. Ковальчук В.П., Кондратюк В.М. Нові антисептичні засоби вітчизняного виробництва // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10 (026). – С. 82-83.

5. Ковальчук В.П. Характеристика арсеналу антисептичних засобів, зареєстрованих в Україні // Biomedical and biosocial anthropology. – 2006. – № 6. – С. 71-76.

6. Мартінек О.Г. Вивчення впливу антибактерійних очних крапель на мікрофлору кон'юнктиви у порівняльному аспекті // Львівський медичний часопис. – 2007. – АМЛ XIII, № 3. – С. 101-105.

7. Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия // Человек и лекарство: VII Росс. нац. конгресс (10-14 апреля 2000 г.). – Москва, 2000. – 20 с.

8. *In vitro* activity of tea-tree oil against clinical skin isolates of methicillin-resistant and -sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci growing planktonically and as biofilms / Brady A., Loughlin R., Gilpin D. et al. // J. Med. Microbiol. – 2006. – V. 55. – P. 1375-1380.

9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2001. – 407 с.

10. Герасимів І.М., Климяк С.І., Кривошеїн Ю.С. Протимікробний ефект мірамистину щодо мікроорганізмів шкіри людини // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. V, № 4. – С. 18-20.

11. Герасимів І.М. Мікробіологічне обґрунтування застосування мірамистину для корекції мікробіоценозу шкіри: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харків, 2007. – 20 с.

12. Влияние эмбриональной сыворотки коров на анти-ВИЧ-свойства мирамистина / Криворутченко Ю.Л., Кривошеин Ю.С., Андроновская И.Б. и др. // Вопросы вирусологии. – 1994. – Т. 39, № 6. – С. 281-283.

13. Medical microbiology / Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A. / 4th edition. – Mosby. Inc., 2002. – 826 p.

NOWADAYS EVALUATION OF THE SUSCEPTIBILITY OF MICROORGANISMS TO MYRAMISTIN

Yu.L. Kryvorutchenko, O.M. Postnikova, N.V. Sukhina

SUMMARY. *The susceptibility of Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Candida albicans to the detergent myramistin (M) in the form of antiseptic preparations Okomistin (0,01 % M) and Dismistin (0,1 % M) was studied using quantitative in vitro time-kill method. All the organisms were completely eradicated following exposure to Dismistin for 15 minutes. Staphylococci were killed following exposure to Okomistin for 15 minutes but populations of E.coli and C.albicans were reduced more slowly. Our results contrast with those reported by some other researchers, who found that Okomistin had no antibacterial effects. These discrepancies are discussed.*

Key words: *myramistin, evaluation of antiseptic effectiveness, bacteria, C. albicans.*

Отримано 18.02.2010 р.

А.І. Бобровицька, Т.А. Біломеря

ВАКЦИНАЦІЯ – РЕАКЦІЇ ТА УСКЛАДНЕННЯ

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

Наведено дані про можливі реакції та ускладнення при вакцинації дітей. З урахуванням клініко-патогенетичного принципу оцінки патологічного процесу при вакцинації висвітлено клінічні варіанти ускладнень та їх наслідки. Сформульовано чіткі критерії кожної незвичної поствакцинної реакції з позицій доказової медицини.

Ключові слова: вакцинація, реакції, ускладнення.

Малоймовірно, що під час кризи населення перестане хворіти. Криза підвищить захворюваність на інфекційні хвороби. Щоб захиститися від них, необхідно бути сильним.

Дифтерія – бактерійне інфекційне захворювання, при якому можливі серйозні ускладнення (10-20 %). У країнах Західної Європи і США в умовах масової вакцинації дифтерія практично не реєструється. Однак у колишньому СРСР зареєстровано новий підйом захворюваності до масштабів епідемії (1991-1996).

У свій час Всесвітня організація охорони здоров'я поставила мету – ліквідувати поліомієліт до 2000 р. Реальність завдання переконливо демонструє успіх широкої компанії імунізації проти поліомієліту в країнах Північної і Південної Америки. Останній випадок захворювання зареєстровано у 1991 р..

У світі щорічно реєструється близько 40 млн випадків захворювання на кашлюк, майже 340 тис. – зі смертельним вислідом. У розвинених країнах масова імунізація дозволила знизити захворюваність на кашлюк. Однак навіть у цих країнах є осередки кашлюку серед дітей.

Щорічно інфекційні хвороби забирають життя більше 13 млн людей і є причиною 25 % випадків смерті в усьому світі, причому 50 % серед померлих – діти перших 5 років життя. У боротьбі з багатьма інфекційними хворобами вакцинопрофілактика є найбільш дієвим чинником захисту дітей та засобом впливу на епідемічний процес [1-4]. В останні 200 років, після створення вакцини про-

ти натуральної віспи, вакцинація почала відігравати лідируючу роль у контролі над деякими інфекційними хворобами – дифтерією, правцем, кашлюком, кором, паротитом, краснухою, поліомієлітом, туберкульозом [4, 5].

Перша глобальна програма імунізації була розпочата в 1958 р., коли ВООЗ обрала натуральну віспу як першу мету для масштабних дій.

Пізніше, щоб закріпити досягнення цієї програми, в 1974 р. була прийнята Розширена Програма Імунізації (РПІ). Її мета – контроль над поліомієлітом, кором, а також туберкульозом, дифтерією, правцем новонароджених [6, 7]. Вакцинація проти гепатиту В, паротиту і краснухи доповнила список хвороб, які контролювала РПІ. В 1988 р. ВООЗ обрала поліомієліт як наступну ланку глобальної ерадикації до 2000 р.

На сучасному етапі, коли саме завдяки щепленням, загроза епідемії багатьох небезпечних інфекційних хвороб значно зменшилась, все більшу увагу звертають на ту обставину, що введення вакцин може мати і деякі негативні наслідки. Вакцина є комплексом, який, поряд з необхідними для формування імунітету компонентами, містить різні за хімічним складом баластні речовини і має побічну дію, що може викликати в організмі дитини розвиток патологічних реакцій. Повторне введення вакцини сенсифілізує організм та має важливе значення у наш час – «час загального підвищення рівня алергії» [8]. В останні роки глибоко вивчені біохімічні, імунологічні (специфічні та неспецифічні), фізіологічні зрушення в організмі у поствакцинному періоді, в основному, приховані для ока людини – «відповідні інтимні реакції з прихованим перебігом». Тому перед лікарями, які здійснюють вакцинацію, постає завдання – на професійному рівні оцінювати фізіологічні і патологічні процеси в організмі дитини після щеплення, уникати необґрунтованих висновків як до наявності, так і відсутності поствакцинних ускладнень (ПВУ).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

В Україні протягом 2009 р. померло 5 дітей у поствакцинному періоді щеплення вакциною Пентаксим (з безклітинним кашлюковим компонентом), з них 2 дитини – у Донецькій області.

Дитина Б., 4 міс., народилася від I доношеної вагітності, нормальних пологів. Вагітність перебігала на фоні гестаційного пієлонефриту, кольпіту. Вакцинована проти туберкульозу на 5-у добу життя. У віці 3 міс. отримала перше щеплення вакциною Пентаксим, с. D 2213, реакції не було. Друге щеплення вакциною Пентаксим тієї ж серії отримала у віці 4 міс. 4 дні. Увечері мати помітила у дитини підвищення температури тіла до 37,5 °С, яка нормалізувалася без використання лікарських препаратів. Наступного дня з'явився пронос, увечері – судом. Здійснена термінова госпіталізація до реанімаційного відділення з діагнозом: гостра кишкова інфекція, ентероколіт, токсикоз, ексикоз, судомний синдром, менінгіт? На фоні терапії судом зняті, в гемограмі – незначний лейкоцитоз, паличкоядерний зсув уліво, гіпокальціємія. У зв'язку зі збереженням тяжкого стану (тремор верхніх кінцівок при неспокою, підвищення м'язового тону, адинамія, в легенях дрібні хрипи з обох боків) дитина вночі переведена до обласної лікарні. Діагноз при ушпиталенні: менінгоенцефаліт (?), судомний синдром, набряк мозку, легень (?). Незважаючи на проведені заходи, через добу наступила смерть.

Заключний клінічний діагноз: гостра кишкова інфекція.

Патологоанатомічний діагноз: двобічна вогнищева пневмонія нез'ясованої етіології, лімфатико-гіпопластичний стан. Причина смерті: набряк легень.

При повторному розтині трупа на вимогу батьків та прокуратури комісією експертів обласного бюро судово-медичної експертизи первинний патологоанатомічний діагноз був підтверджений. Результат вірусологічного дослідження негативний, при бактеріологічному дослідженні з калу виділено *S. aureus*.

Дитина С., 3 міс. 20 днів, народилася від I вагітності і пологів із затримкою внутрішньоутробного розвитку по гіпопластичному типу, масою 2150 г. У першу добу щеплена проти вірусного гепатиту В. До 23 днів життя систематично спостерігалася фельдшером ФАП. Протягом наступних 2 міс. дані про медичне спостереження відсутні (вибула до міста). У віці 3 міс. після огляду лікарем-педіатром, термометрії, зважування дитина визнана здоровою. Проведено перше щеплення вакциною Пентаксим, с. Е 2001-1. Через 30 хв та наступного дня реакції на щеплення не було. На 13-й день після щеплення у дитини знизився апетит, з'явився пронос. Ще через 3 дні виникли задишка, підвищення температури тіла до фебриль-

них цифр. Мати самостійно давала жарознижуючі препарати. За медичною допомогою звернулася на 4-й день після захворювання (16-й день після щеплення). Дитину у тяжкому стані госпіталізовано в інфекційну лікарню, де вона отримувала терапію відповідно діагнозу: гостра кишкова інфекція, токсикоз III ст., ексикоз II ст., гіпотрофія, анемія, пліснявка, пупкова грижа. У зв'язку з тяжким станом в цей же день переведена до інфекційного реанімаційного відділення обласного центру, де на третю добу наступила смерть.

Діагноз клінічний: гостра кишкова інфекція; ускладнення: гостра ниркова недостатність, гостра серцево-судинна недостатність, набряк головного мозку, набряк легень, двобічна вогнищева пневмонія.

Умови зберігання та транспортування вакцини, техніка її введення в обох випадках відповідали встановленим вимогам. Будь-яких ускладнень на вакцину цих серій не зареєстровано, частка звичайних ПВР була значно нижча встановлених критеріїв. За висновками комісійного розслідування, смерть дітей збіглася з вакцинацією лише за часом.

Під час вакцинації в організмі можуть виникати специфічні і неспецифічні реакції. Специфічні реакції пов'язані зі стимуляцією імунітету систем антигеном, який вводиться. Це супроводжується зростанням титру антитіл до уведеного антигену і таким чином утворюється імунітет до певної хвороби. Крім цього, антиген вбитого або послабленого живого збудника інфекційної хвороби (мікроба, вірусу), який попадає в організм, призводить до змін в органах і системах. У ряді випадків з'являються загальні симптоми, які за клінічними ознаками нагадують природний інфекційний процес. Через це клінічні симптоми поствакцинних реакцій, що виникають, дуже нагадують інфекції, зокрема, при вакцинації проти кору.

Вакцинація супроводжується неспецифічними реакціями в результаті токсичного впливу вакцин; біохімічні та серологічні зсуви в поствакцинному періоді – це зниження неспецифічного імунітету і сенсibilізація (алергізація), які невіддільні від вакцинації, про це кожний повинен пам'ятати. У той же час вони діють так, що після вакцинації дитина майже беззахисна перед різними інфекційними захворюваннями, які нашаровуються у цей період та знижують ефективність вакцинації. Отже, введення будь-якої вакцини призводить до глибоких, в першу чергу, прихованих змін, спрямованих на зростання титру антитіл, що забезпечують імунітет, і негативних зрушень, які супроводжуються

зниженням неспецифічної імунологічної реактивності організму та розвитком сенсibiliзації.

На введення вакцини організм дитини може реагувати, з одного боку, звичайними клінічними проявами, що відображають нормально перебігаючий вакцинний процес, з іншого – аномальними, патологічними реакціями – ускладненнями, які нерідко помічають батьки. Провести чітку грань між ускладненнями і реакціями дуже важко, але можливо, якщо дотримуватися основного поняття, яке вкладається у терміни. Доцільно до вакцинних реакцій відносити нетяжкі загальні та місцеві зміни, які звичайно з'являються незабаром після введення вакцинного препарату. Вони є природним ходом розвитку вакцинного процесу у дітей з відсутнім патологічним превакцинним фоном у стані здоров'я за умов правильно проведеного щеплення. Таким чином, вакцинні реакції відображають і супроводжують звичайний вакцинний процес, вони невіддільні та швидкоплинні.

Для визначення ускладнень необхідно виходити із чіткого уявлення щодо них. Під ускладненнями слід розуміти усякий патологічний процес, який приєднується до основного захворювання і не обов'язковий для нього, але у своєму виникненні пов'язаний з порушеннями, закономірно виникаючими при основному захворюванні. До ускладнень також відносяться порушення, які є наслідком лікарської терапії та маніпуляцій, якщо ці порушення не є неодмінним наслідком застосування лікувально-діагностичних заходів. Під ускладненнями вакцинного процесу слід розуміти і розвиток тяжких явищ, не притаманних звичайному вакцинному процесу, що по суті є «вакцинною хворобою», яка виникає внаслідок і на тлі вакцинації. Ця хвороба розвивається в результаті спотворення та незвичайного перебігу вакцинного процесу або інших факторів: приєднання інфекції, активації дремаючої в організмі флори, загострення хронічних захворювань; нехтування протипоказаннями та помилками, допущеними у методиці вакцинації.

Ускладнення супроводжуються тяжкими порушеннями життєвоважливих функцій і навіть летальними наслідками або вираженими залишковими явищами. Вакцинна хвороба потребує своєчасного розпізнавання та спеціального лікування для запобігання несприятливим наслідкам. Проведення профілактичних щеплень у більшості дітей супроводжується клінічно вираженими, швидкоплинними реакціями, які не вимагають лікувальних заходів. Від звичайних нормальних

реакцій слід відрізнити надмірні реакції та ускладнення.

При вирішенні питання щодо ускладнень в поствакцинному періоді необхідно враховувати не тільки характер, але й час розвитку патологічного процесу. До найбільш тяжких ускладнень вакцинації треба відносити ураження нервової системи, які мають перебіг з утягуванням в патологічний процес не тільки судин мозку, але і мозкових оболонок, речовини головного та спинного мозку. Процес локалізується переважно у білій речовині головного мозку. При цьому характерно утворення вогнищ демієлінізації. Морфологічно вакцинні енцефаліти є алергічними лейкоенцефалітами (енцефаломієлітами). Поствакцинні енцефаліти формуються в ослаблених дітей та у дітей зі зміненою реактивністю при порушеннях інструктивно-методичних вимог до застосування вакцинних препаратів. Вони можуть розвиватися при АКДП-вакцинації, вакцинації проти кору, краснухи, епідпаротиту та під час використання комбінованих вакцин. Поствакцинні енцефаліти за частотою виникнення є дуже рідкими ускладненнями, характеризуються тяжкістю клінічних проявів і серйозністю наслідків.

З урахуванням клініко-анатомічного принципу оцінки патологічного процесу при вакцинації проти дифтерії, правця, кашлюку, серед неврологічних ускладнень необхідно виділити синдром енцефалопатії (енцефалітні реакції), енцефаломієліти та ураження периферичних нервів. Енцефалопатії – найбільш часті неврологічні ураження, які мають певні, тільки їм притаманні особливості. Спостерігається більш ранній (на 5-7-й день хвороби) розвиток переважно локального судомного синдрому, нерідко при нормальній температурі тіла. Найчастіше судоми – це основний симптом даного ускладнення при мало порушеному загальному стані: соломонові судоми, кивки, сіпання лицьових м'язів.

Енцефалітні реакції у 0,2 % дітей проявляються тільки постійним незвичним криком протягом 2-10 годин, що не завжди правильно оцінюється не тільки батьками, а іноді й лікарями. В окремих випадках такий крик передує розвитку більш тяжких неврологічних порушень і пов'язаний з гостро виникаючими ліквородинамічними порушеннями, які спричиняють головний біль. Енцефалітні реакції, як правило, закінчуються одужанням без органічних уражень нервової системи. Однак у віддалені строки в деяких дітей спостерігаються різні наслідки: епілепсія, глухота, сліпота.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Як уже відзначалося, у поствакцинному періоді в ранні строки може розвинути енцефаліт, при якому судомі у більшості випадків повторні, супроводжуються температурною реакцією, неспокоєм або загальмованістю, блюванням і усуваються важко. Поствакцинний енцефаліт характеризується поліморфізмом клінічних проявів: судомі переважно тонічного характеру, паралічі й парези, гіперкінези, ураження черепних нервів, галяцинації. Перебіг хвороби дуже тяжкий, з високою летальністю і значною кількістю залишкових явищ у вигляді епілепсії та затримки психічного розвитку. Специфічних симптомів для поствакцинних енцефалітів немає. Підставою для встановлення діагнозу є хронологічний збіг з вакцинацією і негативні результати виділення можливих збудників енцефалітів іншої етіології.

В останні роки висловлюється сумнів щодо існування енцефалітів як самостійної нозологічної форми хвороби, яка обумовлена АКДП-вакциною. Як альтернатива передбачається розвиток у поствакцинному періоді первинних енцефалітів, етіологію яких розшифрувати не вдалося. Поглиблене вивчення анамнезу життя дитини показує, що неврологічна симптоматика, яка визначається після АКДП-вакцинації, часто є результатом реалізації поглиблення анте-, інтра- або постнатальних порушень, своєчасно не діагностованих. Вакцина при цьому може виконувати роль провокуючого фактора.

Енцефаліт при вакцинації проти кору в теперішній час належить до числа дуже рідких ускладнень, тому що використовуються малореактогенні комбіновані вакцини з коровим компонентом. Згідно з даними ВООЗ, енцефаліт реєструється з частотою 1 випадок на 10 млн щеплених дітей. Випадки смерті від поствакцинних корових уражень нервової системи дуже рідкі й недостатньо верифіковані. Вакцинація проти кору має певний вплив на функціональний стан головного мозку, особливо у дітей з неврологічними порушеннями в анамнезі життя. Однак, короткочасність неврологічної симптоматики, відсутність локальних порушень, сприятливі наслідки дають підставу розцінювати більшість неврологічних ускладнень корової вакцинації не як результат безпосередньої дії вірусу вакцини на нервові клітини, а як енцефалітні реакції. При підвищенні температури тіла в поствакцинному періоді у 50 % дітей розвиваються генералізовані судомі і їх треба трактувати як гіпертермічні. Доведена значущість перинатальної патології –

у більшості дітей при цьому судомі є результатом легких церебральних уражень, а гарячка відіграє провокуючу роль.

Клініка корових поствакцинних енцефалітів не має специфічних симптомів, які характерні тільки для цієї форми – з'являються судомі, розлади координації, пірамідні порушення. Звичайно ускладнення виникають через 10 днів після вакцинації і мають перебіг у вигляді енцефалітної реакції зі сприятливим вислідом.

При вакцинації проти паротиту (в термін 7-14 днів) можливий розвиток енцефалопатії, яка характеризується підвищенням температури тіла до 39-40 °С, болями у животі, швидкими загальномозовими і локальними симптомами серозного менингіту на 5-21-й день поствакцинного періоду.

У Донецькій області при вакцинації проти дифтерії, кашлюку, правця АКДП-вакциною протягом 20 років випадків енцефаліту не зареєстровано. Зокрема, у 2008 р. для вакцинації проти дифтерії, кашлюку, правця використовувались 4 комбіновані вакцини різних виробників. На їх введення не було жодного поствакцинного ускладнення, а частка поствакцинних реакцій коливалася від 1,68 % (на вакцину Пентаксим, GSK, Бельгія) до 7,44 % (на вакцину Тетракт-ХІБ, Санофі Пастер, Франція). Сильні реакції не перевищували 0,05 %. На введення комбінованих вакцин проти кору, епіпаротиту, краснухи теж не було ускладнень, частка ПВР була нижчою за 0,5 %, з них сильних – 0,01 %. Подібна ситуація щодо ПВР/ПВУ на введення цих вакцин спостерігалась і у 2009 р.

При вакцинації проти поліомієліту живою оральною вакциною (ОПВ) іноді можливий розвиток вакциноасоційованого поліомієліту (ВАПП) навіть з парезами кінцівок в термін 7-30 днів після вакцинації у щеплених дітей, 7-60 днів – у контактних. Найбільш часто прояви ВАПП бувають у вигляді парезів лицьового нерва за периферичним типом та легких монопарезів кінцівок без наслідків.

Календарем щеплень (2006 р.) в Україні передбачено здійснення двох перших щеплень вакцинного комплексу проти поліомієліту інактивованою вакциною, а також щеплення цим препаратом дітей з протипоказаннями до ОПВ або в оточенні яких (сім'я, дитячий колектив закритого типу) є нещеплені проти поліомієліту через протипоказання. Застосування інактивованої вакцини фактично було запроваджено ще раніше – у 2003-2004 рр. Це сприяло тому, що з 2004 р. у Донецькій області випадки ВАПП не реєструються.

Проведення вакцинації, навіть всупереч дотриманню усіх застережень, в окремих випадках супроводжується відхиленнями від закономірних проявів поствакцинного періоду. Це визначається, передусім, індивідуальними особливостями дитячого організму, які обумовлені конституцією, а також генетично запрограмованою схильністю імункомпетентних клітин до синтезу імунoglobulinів, тобто до автоімунних процесів, а також цілою низкою інших факторів.

Незвичайні реакції у поствакцинному періоді завжди викликають у педіатрів декілька типових запитань:

– Це реакція з функціональними швидкоминучими порушеннями діяльності органів і систем чи ускладнення з морфо-функціональними змінами?

– Це ускладнення або нашарування гострого інфекційного захворювання?

– З чим пов'язані патологічні зміни в стані дитини: з особливостями дитячого організму, з особливостями вакцинного препарату або з технікою вакцинації?

– Чи треба фіксувати увагу на випадку незвичайної реакції?

– Які наслідки можуть бути після оприлюднення даного випадку?

Тільки твереза оцінка на високому професійному рівні кожного симптому і синдрому, які виникають у дитини в поствакцинному періоді, дозволить правильно відповісти на останнє питання. Виникла необхідність у формулюванні чітких критеріїв відносно кожної, імовірно незвичайної поствакцинної реакції з позиції доказової медицини для уникнення можливих конфліктних ситуацій при проведенні планової вакцинації.

Протягом більше 10 років у Донецькій області здійснюється моніторинг поствакцинних реакцій та ускладнень. У випадку госпіталізації дітей з інфекційною або соматичною патологією, які отримали щеплення за місяць до виникнення захворювання, в історії хвороби позначається, що дитина перебуває в поствакцинному періоді, а потім комісійно визначається: це реакція (ускладнення) на вакцинацію або захворювання, яке збігається з вакцинацією лише за часом. Професійно оцінюються кожний симптом і синдром. Консультативні виїзди лікарів обласного центру екстреної медичної допомоги до хворих у поствакцинному періоді здійснюються обов'язково за участю дитячого інфекціоніста. Затримка з госпіталізацією дитини з можливим поствакцинним ускладненням неприпустима. Своєчасне надання таким дітям

адекватної медичної допомоги дозволяє запобігти несприятливим наслідкам. Одним із засобів уникнення можливих поствакцинних ускладнень є ретельна підготовка дітей з несприятливим преморбідним фоном до вакцинації, яку бажано проводити в умовах соматичного відділення з наступним моніторингом протягом 7-10 днів.

Література

1. Чернишова Л.І. Імунопрофілактика: Сучасні досягнення та проблеми (лекція) // Перинатология и педиатрия. – 2007. – Т. 2, № 3 (31). – С. 7-11.
2. Проблеми верифікації реакції дитячого організму на профілактичні щеплення / Волянська Л.А., Левенець С.С., Дмитраш Л.М. та ін. // Перинатология и педиатрия. – 2007. – Т. 2, № 3 (31). – С. 21.
3. Чернишова Л.І., Лапій Ф.І. Комбіновані вакцини, передбачені в календарі щеплень для дітей // Перинатология и педиатрия. – 2007. – Т. 2, № 3 (31). – С. 40.
4. Малахов А.Б. Современные направления в вакцинации детей // Здоров'я України. – 2009. – № 19 (224). – С. 65.
5. Посібник з підготовки та проведення компанії додаткової імунізації проти кору і краснухи (за рекомендацією ВООЗ). – К.: МОЗ України, 2007.
6. Глобальная инициатива ликвидации полиомиелита (2005) // Семинар по эпиднадзору (30 сентября 2005 г.).
7. Задорожная В.И. Проблемы вакцинопрофилактики полиомиелита в условиях его ликвидации // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3 (6). – С. 53-54.
8. Оценка поствакцинального периода у детей при использовании различных вакцинных препаратов / Черняева Е.С., Морозенко Л.А., Понамаренко И.А., Пчелин В.О. // Перинатология и педиатрия. – 2007. – Т. 2, № 3 (31). – С. 41.
9. Лапий Ф.И. Комбинированные вакцины: вопросы и ответы // 3 турботою про дитину. – 2009. – № 2. – С. 20-22.
10. Рекомендации по эпиднадзору за корью и врожденной краснушной инфекцией в Европейском Регионе ВОЗ (2003). http://www.euro.who.int/vaccine/publications/measles_strategy_documents.

VACCINATION – REACTIONS AND COMPLICATIONS

A.I. Bobrovytska, T.A. Bilomerya

SUMMARY. Information about possible reactions and complications children have after vaccination is given. Subject to clinic-pathogenetic principle of the estimation of the pathological process in vaccination the clinical variants of the complications and their consequences are illustrated. Exact criteria of each unusual post vaccination reaction are formulated from position of conclusive medicine.

Key words: vaccination, reactions, complications.

Отримано 16.12.2010 р.

Д.В. Самарін

СУЧАСНІ ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Наведені результати клінічних досліджень протівірусних препаратів, блокуючих протеазу NS3/4A вірусу гепатиту С – талапревіру та боцепревіру. Виходячи з отриманих результатів, застосування кожного з цих препаратів дозволяє пригнічувати реплікацію вірусу гепатиту С навіть при ізольованому використанні. Однак найбільш перспективним є їхнє використання одночасно з ПЕГ-ільованим інтерфероном та рибавірином.

Ключові слова: хронічний гепатит С, лікування, протівірусні препарати.

Хронічний гепатит С (ХГС) є надзвичайно актуальним інфекційним захворюванням. Так, відповідно до сучасних уявлень, на ХГС страждає 3 % населення Земної кулі, що відповідає приблизно 170 млн осіб, щороку цим збудником інфікується 3-4 млн осіб [1, 2]. Показано, що у біля 20 % хворих на ХГС упродовж 20-30 років формується цироз печінки [2].

Найбільш істотним успіхом у лікуванні ХГС було запровадження комбінованої терапії, що передбачає використання інтерферону, кон'югованого з поліетиленгліколем (ПЕГ-ІФН) у поєднанні з рибавірином. Застосування цих схем дозволяє забезпечити тривалу ремісію загалом у біля 55 % пацієнтів з ХГС [2]. В той же час встановлено, що існують істотні відмінності у відповіді хворих залежно від генотипу вірусу, що спричинив захворювання. Так, ефективність комбінованого лікування пацієнтів з ХГС генотипів 2 і 3 складає біля 80 %, в той же час для інших генотипів вона не перевищує 40-50 % [3-5]. Таким чином, у достатньо великої кількості пацієнтів ефективність існуючих схем лікування є незадовільною.

У біля 20 % хворих терапія препаратами інтерферону та рибавіріну супроводжується розвитком побічних ефектів, які змушують передчасно її припинити [6]. В частини хворих на ХГС спостерігаються протипоказання до проведення специфічної терапії.

Тому досі триває пошук новітніх засобів лікування ХГС. Найбільш перспективним напрямком вважається використання специфічних препаратів, що впливають на реплікацію вірусу. Цей напрямок отримав назву «специфічно спрямованої протівірусної терапії гепатиту С» (СПТГС) «*specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C*» (STAT-C) [7, 8]. На сьогодні ці препарати перебувають на етапах активного клінічного випробування, однак в найближчому майбутньому очікується отримання дозволу на їх масове клінічне використання, що істотним чином розширить існуючі можливості для лікування хворих на ХГС.

Основною мішенню для протівірусних препаратів є протеаза вірусу гепатиту С NS3/4A. Створені на сьогодні інгібітори протеази NS3/4A належать до двох окремих класів: макроциклічних сполук та лінійних похідних тетрапептидів альфа-кетоамідів. Показано, що ці препарати здатні ефективно пригнічувати реплікацію вірусу гепатиту С навіть при ізольованому використанні. Однак в частини пацієнтів на тлі монотерапії спостерігалось формування резистентності, що призводило до втрати ефективності і стрімкого зростання вірусного навантаження. Одночасне їх використання з ПЕГ-ІФН та рибавірином дозволяє запобігти формуванню резистентності. Найбільш ймовірними кандидатами на широке клінічне використання є талапревір і боцепревір.

Талапревір (VX-950) є α -кетоамідним похідним, що має будову, подібну до пептидів. Він зв'язується з ферментом ковалентно, але цей зв'язок є зворотним. Препарат використовується перорально. Тривалість напівжиття комплексу фермент-інгібітор ферменту складає 58 хв.

У клінічному дослідженні першої фази [9] було показано, що використання талапревіру впродовж 14 днів у пацієнтів з ХГС призводить до швидкого зниження вірусного навантаження. Найбільш ефективним виявився режим дозування препарату 750 мг тричі на добу. В той же час у

всіх пацієнтів після припинення терапії спостерігалось стрімке відновлення реплікативної активності ВГС, також в деяких пацієнтів спостерігалось відновлення реплікації збудника навіть на тлі використання препарату [10]. При дослідженні ефективності комбінованого використання теларпревіру в поєднанні з ПЕГ-ІФН, порівняно із схемами монотерапія теларпревіром та ПЕГ-ІФН + плацебо упродовж 14 днів, в рамках іншого клінічного дослідження I фази [11] було встановлено, що найбільш істотне зниження вірусного навантаження спостерігалось при використанні саме комбінованої схеми теларпревір + ПЕГ-ІФН. На другому місці за інтенсивністю зниження реплікації ВГС виявився теларпревір, який застосовувався у вигляді монотерапії, тоді як ізольоване використання пегільованого інтерферону було найменш ефективним. В той же час, як і в попередньому дослідженні, як на тлі монотерапії теларпревіром, так і при поєднанні його з ПЕГ-ІФН спостерігалось формування резистентних мутантів ВГС. Однак, на відміну від монотерапії, при комбінованому використанні в жодного хворого не спостерігалось зростання вірусного навантаження ВГС на тлі лікування. При використанні трьохкомпонентної терапії теларпревір + ПЕГ-ІФН + рибавірин (дозування з урахуванням маси пацієнта) упродовж 28 днів у пацієнтів з ХГС 1-го генотипу, які раніше не отримували лікування з приводу ВГС [12], було встановлено, що наприкінці курсу терапії у всіх хворих вірусне навантаження було нижче порогу визначення. Причому у 8 з 12 пролікованих пацієнтів спостерігалась тривала вірусологічна відповідь.

Особливої уваги заслуговують результати досліджень II фази вивчення ефективності теларпревіру у пацієнтів з ХГС 1-го генотипу, яким раніше не проводилося антивірусного лікування (PROVE 1 та PROVE 2), які проводилися відповідно в США та Європі.

У дослідженні PROVE 1 теларпревір, ПЕГ-ІФН $\alpha 2a$ та рибавірин призначалися разом упродовж 12 тижнів, далі терапія модифікувалась. Зокрема, у 17 пацієнтів лікування було зупинено, в інших групах використання теларпревіру припинялося і пацієнти переводилися на двохкомпонентну терапію ПЕГ-ІФН $\alpha 2a$ + рибавірин упродовж 12 тижнів ($n=79$) або 36 тижнів ($n=79$) [13]. Встановлено, що тривала вірусологічна відповідь складала 35 %, 61 % та 67 % відповідно, тоді як при використанні стандартної схеми лікування вона була 41 %. Відповідно до плану дослідження лікування припинялося лише після досягнення швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ). Серйозні побічні

явища, що вели до передчасного припинення лікування, зустрічалися у 18 % хворих, які отримували лікування теларпревіром, та в 4 % пацієнтів, які перебували на стандартній терапії.

Дизайн дослідження PROVE 2 був аналогічний PROVE 1 [14]. Єдині істотні відмінності полягали в тому, що припинення лікування через 12 або 24 тижні було незалежним від досягнення ШВВ, також в одній з досліджуваних груп не використовувався рибавірин. Встановлено, що тривала вірусологічна відповідь була досягнута у 36 %, 60 % та 69 % пацієнтів, які отримували лікування теларпревір + ПЕГ-ІФН упродовж 12 тижнів ($n=78$), теларпревір + ПЕГ-ІФН + рибавірин упродовж 12 тижнів ($n=82$) та теларпревір + ПЕГ-ІФН + рибавірин упродовж 12 тижнів з подальшою відміною теларпревіру і продовженням використання ПЕГ-ІФН та рибавірина ще упродовж 12 тижнів, відповідно. Показник тривалої вірусологічної відповіді (ТВВ) у групі, яка отримувала стандартне лікування, склав 46 %. В той же час, рівень рецидивів у групах, які отримували лікування упродовж 12 тижнів, склав 30 % й 48 % відповідно в групах, які отримували рибавірин, та тих, які його не отримували.

Враховуючи, що будова протеазного домену NS3 істотним чином варіює у представників різних генотипів ВГС, ефективність інгібіторів протеази є різною у хворих із захворюваннями, спричиненими різними генотипами збудника. Зокрема, теларпревір виявився мало ефективним як монотерапія або у поєднанні з ПЕГ-ІФН. І якщо у хворих з ВГС генотипу 2 мала місце помірна протівірусна активність, тоді як при генотипах 3 та 4 вона була практично відсутня [15, 16]

У дослідженні PROVE 3, що проводилося у пацієнтів, які не відповіли на курс традиційної терапії ХГС [17], теларпревір застосовувався разом з ПЕГ-ІФН, також частині пацієнтів додатково призначався рибавірин. Було встановлено, що повторний курс лікування з використанням трьохкомпонентної схеми упродовж 12 тижнів з подальшим використанням ПЕГ-ІФН та рибавірину протягом 12 тижнів супроводжувався рівнем ТВВ 51 % (69 % хворих з рецидивом, 39 % невідповідачів), що суттєво перевищувало показник ефективності повторного лікування за традиційною схемою – 14 %. Повторне лікування пацієнтів, які не відповіли на традиційний курс терапії, упродовж 24 тижнів шляхом проведення трьохкомпонентної терапії з подальшим використанням лише ІФН та рибавірину також упродовж 24 тижнів супроводжувалося рівнем ТВВ 53 % (76 % у групі

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

пацієнтів, які мали рецидив після курсу традиційної терапії, та 38 % серед хворих, які не відповідали на традиційне двохкомпонентне лікування). У хворих, які за протоколом дослідження не отримували рибавірин, ефективність лікування була суттєво меншою, так, використання телапревіру з ПЕГ-ІФН упродовж 24 тижнів з подальшим переходом на ПЕГ-ІФН упродовж 24 тижнів супроводжувалось відповіддю лише у 24 % хворих (42 % в групі пацієнтів, які мали рецидив після курсу традиційної терапії, 11 % серед хворих, які не відповідали на традиційне двохкомпонентне лікування).

Таким чином, дослідження PROVE 1, PROVE 2, PROVE 3 вказують, що додавання телапревіру до традиційної схеми лікування ХГС у пацієнтів з ВГС 1-го генотипу, які раніше не отримували антивірусної терапії, та у хворих, в яких традиційна схема лікування не мала успіху, підвищує його ефективність. Проведення трьохкомпонентної терапії упродовж 12 тижнів у хворих, які раніше не отримували лікування ХГС, є замало для досягнення тривалої ремісії після припинення лікування, в той же час цього може бути достатнім для досягнення відповіді у хворих, які мали рецидив. Також показано, що одночасне використання телапревіру з рибавірином істотно підвищує ефективність лікування.

В ході проведення досліджень виявилось, що найбільш істотними побічними ефектами телапревіру є висипка, розлади з боку шлунково-кишкового тракту та анемія. Важка висипка може потребувати відміни лікування, тоді як легші форми відповідають на місцеве використання стероїдів. Встановлено, що на тлі використання телапревіру відбувається зниження концентрації гемоглобіну в середньому на 10 г/л. Беручи до уваги, що в більшості досліджень препарат використовувався упродовж не більш як 12 тижнів, ця анемія не потребувала заходів щодо корекції.

Боцепревір (SCH 503034) також є α -кетамідним інгібітором NS3, що формує ковалентний, однак нестабільний, комплекс [18].

В дослідженні I фази було встановлено, що у пацієнтів з ХГС 1-го генотипу, які не відповідали на стандартне лікування [19], використання боцепревіру в дозі 400 мг щодня упродовж 14 днів супроводжувалось істотним зниженням вірусного навантаження, в середньому більш ніж в 100 разів. Препарат добре переносився, однак в деяких пацієнтів на тлі терапії після зниження вірусного навантаження в подальшому спостерігалось його зростання з формуванням резистентних штамів ВГС.

При вивченні можливості одночасного використання боцепревіру та ПЕГ-ІФН $\alpha 2b$ в перехресному подвійному сліпому дослідженні у пацієнтів з ХГС 1-го генотипу, які не відповідали на стандартне лікування, кожному пацієнту призначалися боцепревір по 200 або 400 мг кожні 8 годин упродовж 7 днів або в комбінації з ПЕГ-ІФН $\alpha 2b$ упродовж 14 днів, або ПЕГ-ІФН $\alpha 2b$ упродовж 14 днів. Між періодами терапії були розташовані періоди відмивання, проміжки часу, коли пацієнти не отримували жодної терапії [20]. Встановлено, що комбінована терапія спричинює зниження вірусного навантаження ВГС в середньому більш ніж в 10 разів, порівняно із монотерапією ПЕГ-ІФН. У дослідженні відзначено добру переносність препарату. Найчастішими побічними ефектами були біль голови, міалгія, остуда та гарячка. В деяких пацієнтів спостерігалось зростання вірусного навантаження на тлі використання боцепревіру в результаті селекції резистентних мутантів, що існували раніше, особливо на тлі монотерапії [21].

У дослідженні SPRINT 1 оцінювалися ефективність і безпечність комбінованого використання боцепревіру в дозі 800 мг тричі на день та ПЕГ-ІФН з можливим додаванням рибавірину у пацієнтів з ХГС 1-го генотипу, які раніше не отримували лікування [22]. Дизайн дослідження передбачав проведення лікування трьома препаратами упродовж 28 або 48 тижнів або 24 та 48 тижнів після попереднього використання ПЕГ-ІФН + рибавірин упродовж 4 тижнів. Дизайн дослідження з використанням комбінації ПЕГ-ІФН + рибавірин до початку терапії боцепревіром було обрано для перевірки гіпотези про можливість пригнічення формування резистентності до боцепревіру шляхом цієї терапії. Контрольна група отримувала ПЕГ-ІФН + рибавірин упродовж 48 тижнів. Рівні ТВВ складали 54 % через 28 тижнів трьохкомпонентного лікування та 56 % через 4 + 28 тижнів. Через 48 тижнів ТВВ відзначена у 67 та 75 % у групах трьохкомпонентного лікування та курсі попереднього лікування з подальшою трьохкомпонентною терапією упродовж 44 тижнів. ТВВ через 4 тижні лікування була досягнута лише у 38 % пацієнтів, які отримували трьохкомпонентну терапію. Таким чином, дослідження SPRINT 1 встановило, що комбіноване трьохкомпонентне лікування ХГС з використанням боцепревіру є більш ефективним, аніж традиційна схема терапії. В той же час, ТВВ 38 % вказує, що боцепревір є менш ефективним при трьохкомпонентній терапії, ніж телапревір, рівень ТВВ при використанні якого складає біля 70 %.

У дослідженні ефективності боцепревіру в лікуванні пацієнтів з ХГС 1-го генотипу, які не відповіли на традиційне лікування, було встановлено, що трьохкомпонентна терапія з використанням боцепревіру є лише трохи краща за традиційне лікування і складає 14 %, порівняно із 2 % [23].

Таким чином, новітні протівірусні препарати, що специфічно блокують протеазу NS3/4A вірусу гепатиту С, дають додаткові можливості впливу на цього збудника. Особливо доцільним є можливість їхнього використання у пацієнтів, які не відповіли на стандартне лікування.

Література

- Hepatitis C – global prevalence (update). – Wkly Epidemiol. Rec. – 1999. – Vol. 74. – P. 425-427.
- Shetty K., Wu G.Y.D. Chronic Viral Hepatitis: diagnosis and therapeutics. – HumanaPress, 2009. – 503 p.
- McHutchison J.G. Understanding hepatitis C // Am. J. Manag. Care. – 2004. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. S21-29.
- Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose / Hadziyannis S.J., Sette H., Morgan T.R. et al. // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140, N 5. – P. 346-355.
- Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3 / Zeuzem S., Hultcrantz R., Bourliere M. et al. // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 993-999.
- Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management // Hepatology. – 2002. – Vol. 36, N 5, Suppl. 1. – P. S237-S244.
- Complete replication of hepatitis C virus in cell culture / Lindenbach B.D., Evans M.J., Syder A.J. et al. // Science. – 2005. – Vol. 309, N 5734. – P. 623-626.
- Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome / Wakita T., Pietschmann T., Kato T. et al. // Nat. Med. – 2005. – Vol. 11, N 7. – P. 791-796.
- Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study / Reesink H.W., Zeuzem S., Weegink C.J. et al. // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131, N 4. – P. 997-1002.
- Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir / Sarrazin C., Kieffer T.L., Bartels D. et al. // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132, N 5. – P. 1767-1777.
- Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C / Forestier N., Reesink H.W., Weegink C.J. et al. // Hepatology. – 2007. – Vol. 46, N 3. – P. 640-648.
- Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients / Lawitz E., Rodriguez-Torres M., Muir A.J. et al. // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 49. – P. 163-169.
- Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection / McHutchison J.G., Everson G.T., Gordon S.C. et al. // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1827-1838.
- Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection / Hezode C., Forestier N., Dusheiko G. et al. // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1839-1850.
- Results of a prove of concept study (C210) of telaprevir monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive genotype 4 HCV patients / Benhamou Y., Moussalli J., Ratziu V. et al. // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 6.
- Activity of telaprevir alone or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive genotype 2 and 3 hepatitis-C patients: interim results of study C209 / Foster G.R., Hezode C., Bronowicki J.P. et al. // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 22.
- Telaprevir for previously treated chronic HCV infection / McHutchison J.G., Manns M.P., Muir A.J. et al. // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1292-1303.
- SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells / Malcolm B.A., Liu R., Lahser F. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – Vol. 50, N 3. – P. 1013-1020.
- Antiviral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype 1 (HCV-1) patients refractory to pegylated interferon (PEG-IFN-alpha / Zeuzem S., Sarrazin C., Wagner F. et al. // Hepatology. – 2005. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. 276A.
- SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alfa-2b for genotype 1 nonresponders / Sarrazin C., Rouzier R., Wagner F. et al. // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132, N 4. – P. 1270-1278.
- Clonal analysis of mutations selected in the NS3 protease domain of genotype 1 non-responders sequentially treated with boceprevir (SCH503034) and/or pegylated interferon-alfa-2b (peg-IFN-α2b) / Vermehren J., Susser S., Karey U. et al. // Hepatology. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 4. – P. 1040.
- HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin in treatment-naive subjects with genotype-1 chronic hepatitis C / Kwo P., Lawitz E., McCone J. et al. // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 4.
- Boceprevir combination therapy in null responders: response dependent on interferon responsiveness / Schiff E., Poordard F., Jacobson I. et al. // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48, Suppl. 2. – P. 46.

MODERN APPROACHES FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

D.V. Samarin

SUMMARY. *There are presented the results of clinical trials of antiviral drugs that block the protease NS3/4A of hepatitis C virus – telaprevir and botseprevir. Based on the results obtained using each of these drugs can inhibit the replication of hepatitis C virus even if an isolated use. However, the most promising is to use them in conjunction with PEG-ylated interferon and ribavirin.*

Key words: *Viral hepatitis C, treatment, antiviral drugs.*

Отримано 11.03.2011 р.

Т.М. Волосовець

РОЛЬ АСОЦІАЦІЙ ВІРУСНО-БАКТЕРІЙНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ У ВИНИКНЕННІ ТА РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ І ДИСТРОФІЧНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТУ, АСОЦІЙОВАНИХ З ПЕРСИСТЕНТНОЮ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

За даними ВООЗ (2004), в усіх вікових групах населення розповсюдженість запальних та дистрофічно-запальних уражень тканин пародонту складає 80-100 %, що веде до втрати зубів, розвитку хронічних вогнищ інфекції, зниження реактивності організму та іншої патології. Характер локальних патогенетичних механізмів розвитку уражень тканин пародонту є наслідком взаємодії різних етіопатогенетичних детермінант.

Серед механізмів альтерації тканин пародонту при його запальних захворюваннях першочергова роль належить високоактивному мікробному фактору на тлі зниження загальної і місцевої резистентності організму. При таких станах визначальним етіологічним фактором стають умовно-патогенні збудники (опортуністичні інфекції), очевидно частіше – асоціації вірусно-мікробних інфектів.

Ключові слова: асоціації вірусно-бактерійних мікроорганізмів, запальні і дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонту, персистентна вірусна інфекція.

За даними ВООЗ (2004), в усіх вікових групах населення розповсюдженість уражень пародонту складає 80-100 %, що веде до втрати зубів, розвитку хронічних вогнищ інфекції, зниження реактивності організму, ішемізації міокарда та іншої патології. Характер локальних патогенетичних механізмів розвитку уражень тканин пародонту є наслідком взаємодії різних етіопатогенетичних детермінант [1-3].

Якщо ми розглянемо кількісний та якісний склад мікрофлори порожнини рота в нормі, тобто у людей, які не страждають на патологію тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота, то можемо відзначити переважаючу кількість таких мікроорганізмів, як *Streptococcus sanguis*, *S.*

mitis, *Actinomyces naeslundii*, *A. viscosus*, *Veillonella parvula*.

При гінгівітах кількісний та якісний склад мікрофлори змінюється. Для неспецифічних запальних процесів слизової оболонки ясен і порожнини рота характерне переважання *Fusobacterium nukleatum*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Actinomyces*, *Veillonella* [3, 4].

При запальних і дистрофічно-запальних захворюваннях тканин пародонту якісний склад мікрофлори зміщується в бік наростання кількості анаеробів, таких як: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Acinobacillus actinomycetem comitas*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Treponema spp* [3, 4].

Зубний наліт, у цілому, є одним із різновидів біоплівки. Усередині біоплівки створюються унікальні умови з точки зору взаємодії між мікроорганізмами: близький контакт дозволяє різко посилити обмін генетичною інформацією, відповідно, утворення резистентних штамів мікроорганізмів проходить набагато швидше, ніж у мікроорганізмів, що перебувають у вигляді планктону. Між колоніями мікробів виникає своя «мова спілкування» на кшталт феромонів: сигнальні молекули зумовлюють зміни в поведінці мікроколоній і впливають на швидкість розмноження мікроорганізмів і прояви тих чи інших фенотипних властивостей.

Оральні стрептококи, що мають високу адгезивність до тканин порожнини рота, за рахунок коадгезії створюють умови для прикріплення мікроорганізмів, які не здатні затримуватись на поверхні зубів самостійно. Присутність *P. gingivalis* забезпечує коадгезію оральних стрептококів і *S. aureus*. Патогенність окремих видів бактерій також залежить

від наявності або відсутності представників інших видів. Так, вірулентність *A. actinomycetemcomitans* у присутності *P. gingivalis* нейтралізується, а за наявності *S. aureus* зростає. Бактерійна взаємодія *F. nucleatum* з *A. actinomycetem comitans* призводить до підвищення цитотоксичності.

Аналогічні взаємовідносини виявлені між карієсогенними стрептококами *S. mutans* і *S. sobrinus*. При одночасній присутності цих бактерій ризик карієсу значно зростає [3-5].

У порожнині рота пацієнтів, які є носіями вірусів герпесу, існує тісна взаємодія між бактерійною та вірусною флорою. Вона, ймовірно, має двоспрямований зв'язок, з урахуванням активності бактерійних ферментів та інших чинників, що викликають запалення та зумовлюють включення до розвитку патології герпесвірусів.

Доступні джерела літератури вказують на вірогідну участь вірусу герпесу в розвитку і перебігу різних форм пародонтиту. Віруси герпесу можуть спричиняти захворювання тканин пародонту безпосередньо – як результат ураження вірусом і його реплікацією в організмі, так і внаслідок опосередкованого впливу віріонів на систему захисту організму [6, 7].

Proesi & Contreras (2000) описали нову інфекційну модель пародонтиту, розвиток якого був пов'язаний з пригніченням загальних і місцевих механізмів імунного захисту і паралельним невпинним ростом бляшок з пародонтальними інфекційними агентами. Серед діагностованих герпесвірусів найчастіше виявляють: вірус простого герпесу-1 (57 %), вірус Епштейна-Барр типу 1 (79 %), цитомегаловірус (86 %).

Віруси герпесу можуть розмножуватися в тканинах пародонту та слизовій оболонки ясен і, як правило, досягають більшої концентрації в над'ясенних тканинах, ніж у під'ясенних ділянках. Віруси герпесу були виявлені в значно меншій кількості у біотичних пробах нормальних тканин пародонту. Таким чином, немає сумнівів у тому, що вірусно-бактерійна колонізація не тільки запускає, але й підтримує процеси запалення тканин пародонту [6, 7].

Як свідчать численні клінічні та експериментальні дослідження, у хворих на персистентну вірусну інфекцію спостерігаються значні порушення в усіх ланках імунної системи (клітинній, гуморальній, системі інтерферону), що призводить до розвитку вторинного вірус-індукованого імунодефіциту і прогресування хвороби. Проведені клінічні дослідження вказують на те, що запальні

захворювання тканин пародонту, асоційовані з персистентною вірусною інфекцією, без профілактичного та поточного лікування препаратами противірусної спрямованості перебігають досить тяжко і можуть провокувати маніфестні прояви вірусної інфекції в порожнині рота.

Крім того, будь-яке втручання, що супроводжується порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота, у вірусоносії може викликати рецидив вірусної інфекції, що значно подовжує терміни лікування [1, 8, 9].

При безсимптомному вірусоносійстві вірусні гени включаються до геному клітини людини і залишаються неактивними протягом тривалого часу. Віруси, потрапляючи до організму людини зі зниженою опірністю до інфекції, спочатку фіксуються на епітеліальних клітинах слизових оболонок, проникають у них, розмножуються протягом інкубаційного періоду, а потім розносяться з кров'ю і дисемінуються в органах.

Вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус і їх поєднання значною мірою пов'язані з загостренням запальних процесів у тканинах пародонту. Цитомегаловірус, що знаходиться у тканинах пародонту, має особливо тісні зв'язки з наявністю *P. gingivalis* і *Dialister pneumosintes*. Сильна кореляція також була виявлена серед *P. gingivalis*, *D. pneumosintes* і *P. gingivalis* – *D. pneumosintes*-коінфекції та загостренням пародонтиту.

Крім того, запальні ураження пародонту, що містять активну цитомегаловірусну інфекцію, як правило, більш схильні до рясного інфікування *Acinobacillus actinomycetem comitans*, ніж ділянки тканин пародонту, де цитомегаловірус перебуває в неактивному стані. Здатність *A. actinomycetem comitans* до колонізації тканин пародонту, що містять інфіковані цитомегаловірусом епітеліальні клітини, може частково пояснити тісний зв'язок організму з хворобою [4, 6, 7].

Крім того, *A. actinomycetem comitans* можуть перешкоджати проліферації епітеліальної мембрани за допомогою цитолетальних токсинів. Спричинене цитомегаловірусом пошкодження тканин пародонту, виділення противірусних прозапальних цитокінів, індуковане бактеріями ушкодження епітелію можуть призводити до вторгнення *A. actinomycetem comitans* та руйнування пародонтального прикріплення і альвеолярної кістки. Цитомегаловірус має здатність підвищувати тропність *A. actinomycetem comitans* до епітеліальних клітин вистилки зубо-ясеневих кишень і клітин HeLa.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Тим не менше, більшість ділянок тканин пародонту з низькою вірогідністю прогресування захворювання показують наявність прихованої, а не активної цитомегаловірусної інфекції [3, 6]. Hochman та ін. вказують на виявлені антитіла до вірусу Епштейна-Барр у 32 %, а до цитомегаловірусу – в 71 % зразків проб ясенної рідини з пародонтальних кишень.

Антитіла проти вірусів герпесу у хворих на запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонту переважно представлені імуноглобуліном А (IgA) у пробах ясенної рідини з пародонтальних кишень та IgG у сироватці крові. Ці дані свідчать про локальний синтез антитіл клітинами плазми, але не пасивну трансудацію в кровеносне русло а, отже, є ще одним показником тісних зв'язків між герпесвірусною інфекцією та запальними і запально-деструктивними захворюваннями пародонту. Геноми вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу відзначаються значним поліморфізмом і відрізняються патогенністю. Вірус Епштейна-Барр характеризується значнішою генотипною мінливістю, ніж вважалося раніше.

У пацієнтів з гінгівітом або нормальним пародонтом виявлено цитомегаловірус генотипу gB-I в 57-59 % і цитомегаловірус генотипу gB-II в 47-49 %. Пацієнти, які є носіями асоціації вірусів типу Епштейна-Барр і цитомегаловірусу генотипу gB-II, як правило, мають більшу глибину пародонтальних кишень і значнішу втрату пародонтального прикріплення [7, 10, 11].

Ураження тканин пародонту герпесвірусами є складним процесом і здійснюється шляхом прямої вірусної інфекції та реплікації або через вірус-індуковані зміни імунного захисту.

На ранніх стадіях захворювання в організмі носія герпесвірусної інфекції можуть перебігати переважно процеси цитопатогенної дії, тоді як більшість клінічних проявів у імунокомпетентних осіб є вторинними стосовно клітинної або гуморальної імунної відповіді. Віруси герпесу можуть безпосередньо впливати на цитопатичні фібробласти, кератиноцити, клітини ендотелію та запальні клітини, в тому числі поліморфноядерні лейкоцити (ПЯЛ), лімфоцити, макрофаги і, можливо, кісткові клітини. Вірус Епштейна-Барр та цитомегаловірус можуть також інфікувати і змінювати функції моноцитів, макрофагів і лімфоцитів у ділянках ураженого пародонту.

Можливо, в результаті герпесвірусного ураження тканин пародонту, уражені ділянки містять

менше життєздатних клітин, проте збільшується кількість Т-лімфоцитів супресорних і В-лімфоцитів (ефект вірусу Епштейна-Барр) порівняно з хронічними формами пародонтитів або тканинами здорового пародонту. Герпесвірус, що міститься в тканинах пародонту, може призвести до підвищеної патогенності мікрофлори пародонтальних кишень. Вірусні білки, що проходять крізь клітинні мембрани, в цьому випадку виступають як будівельний матеріал для нових геномів вірусу.

Віруси герпесу можуть спричинювати порушення хемотаксису, фагоцитарної та бактерицидної діяльності ПЯЛ, які мають ключове значення для боротьби з пародонтопатогенними бактеріями.

Маніфестація вірусу Епштейна-Барр також може стимулювати активне утворення антинейтрофільних антитіл, нейтропенію і поліклональну стимуляцію проліферації та диференціювання В-лімфоцитів. Антигени вірусів і бактерій є безпосередньою або опосередкованою причиною запальних і запально-деструктивних захворювань тканин пародонту [6, 12].

Отже, терапевтична корекція імунних порушень повинна бути спрямована саме на ці ланцюги імунної відповіді організму людини.

Захворювання пародонту, асоційовані з персистентною вірусно-бактерійною інфекцією, за даними нашого дослідження, важко піддаються лікуванню та ведуть до значного зниження функціональних можливостей зубощелепної системи в цілому. Для них характерний тривалий період відновлення та наступної реабілітації.

Нами при вірусологічному обстеженні 42 хворих на пародонтит, асоційований з вірусною інфекцією, активна моновірусна інфекція була виявлена у 15 (36,9 %) пацієнтів, ВПГ1/2 – у 3 (7,1 %), ЦМВ – у 6 (14,3 %), ВЕБ – у 6 (14,3 %), асоційована герпесвірусна інфекція – у 27 (64,0 %) хворих: ВПГ1/2 + ВЕБ + ЦМВ – у 2 (4,7 %), ВПГ1/2 + ВЕБ – у 3 (7,1 %), ВПГ1/2 + ЦМВ – у 8 (19,0 %), ВЕБ + ЦМВ – у 14 (33,3 %).

Можна зробити висновок, що асоційовані форми герпесвірусної інфекції виявляються в 2 рази частіше, ніж моноінфекція. Найчастіше асоціюються ВЕБ + ЦМВ і ВПГ1/2 + ЦМВ.

Необхідно зазначити, що на вірус простого герпесу, цитомегаловірус і вірус Епштейна-Барр, які перебувають у неактивному стані, спрямована протівірусна терапія не діє. Протівірусні препарати активно впливають на вірусні чинники лише в період безпосередньої активації вірусу в організмі носія, тому призначати препарати про-

тивірусної дії, такі як, наприклад, похідні ацикловіру, для профілактики маніфестних проявів герпес-вірусної інфекції немає сенсу.

Клінічні прояви герпетичної інфекції не тільки виникають на тлі існуючого імунodefіциту, але й поглиблюють уже існуючі розлади імунної системи макроорганізму.

Саме тому стало вкрай актуальним впровадження в практичну діяльність профілактичних і терапевтичних заходів щодо виникнення рецидивів клінічних проявів вірусних захворювань у вірусоносіїв під час стоматологічних втручань.

З цієї метою ми ретельно збирали анамнез хворих при первинному візиті до стоматолога на предмет виявлення вірусоносійства відносно герпесвірусів, навіть якщо при первинному огляді такі пацієнти не мають клінічних проявів герпетичної інфекції в порожнині рота.

Під час первинного візиту обов'язково проводили огляд порожнини рота, клінічну оцінку стану ясен та слизової оболонки порожнини рота, кількісну оцінку зубного нальоту та зубного каменю (індекс гігієни Greene-Wermillion), визначали інтенсивність запально-деструктивного процесу в момент дослідження (пародонтальний індекс-ПІ) та інтенсивність кровоточивості ясен (індекс кровоточивості Muhlemann-Son) та проводили порівняльну оцінку стану тканин пародонту (індекс ПМА) [1, 8-10]. Особлива увага приділялась профілактиці катарального гінгівіту у дітей і підлітків, що обумовлено його можливим переходом в інші форми гінгівіту й агресивного пародонтиту, особливо на тлі хронічного інфікування вірусом герпесу і Епштейна-Барр.

У цьому випадку ми дотримувались рекомендацій ВООЗ щодо програм профілактики, які складаються із санітарної освіти, гігієни порожнини рота, роз'яснення значення правильного чищення зубів у запобіганні патології; раціонального харчування та здорового способу життя; обов'язкового періодичного огляду лікарем порожнини рота [13].

Основу противірусного захисту становлять Т-клітери і NK-клітини. Роль нейтралізуючих противірусних антитіл у захисті організму незначна. Їх наявність в організмі має діагностичне значення для підтвердження факту інфікування цитомегаловірусом (ЦМВ) і загрози розвитку цитомегалії. Відразу після інфікування можна виявити вірусоспецифічні IgM, що зберігаються протягом 3-4 місяців. Вірусоспецифічні IgG зберігаються протягом всього життя.

Концентрація інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), який є про-тизапальним цитокином і відіграє важливу роль у розвитку запалення в тканинах пародонту, в обстежених 42 хворих на запальні та дистрофічно-запальні захворювання пародонту була знижена в 2 рази, порівняно з пацієнтами з групи контролю (20 здорових осіб із незміненими тканинами пародонту).

В осіб зі здоровими тканинами пародонту вміст ІЛ-4 перевищував рівень інших цитокинів у 3 рази. Тому відсутність у локальній імунній відповіді ІЛ-4 є несприятливою прогностичною ознакою. Необхідно зазначити, що концентрація інтерлейкінів у ясеневій рідині була вища, ніж у слині [13]. При дослідженні ясеневій рідині хворих на запальні та деструктивно-запальні захворювання тканин пародонту було також відзначено суттєве підвищення вмісту ІЛ-1 β та меншою мірою – фактору некрозу пухлин (ФНП)- α ($p < 0,05$).

Для асоційованих з ВПГ уражень пародонту характерне різке пригнічення функції Т-хелперів при збереженні або наростанні активності Т-супресорів. При цьому виявляється різке зниження співвідношення CD4/CD8.

Наші дослідження показали, що у пацієнтів з пародонтитами активується Т-клітинна імунна реакція. Специфічна відповідь лімфоцитів здійснюється як реакція на антигенні подразники і підтримується складним каскадом реакцій, пов'язаних з виділенням цитокинів, хемокінів та інших запальних медіаторів. Баланс прозапальних і протизапальних цитокинів перебуває під контролем різних популяцій лімфоцитів і відіграє, на нашу думку, вирішальну роль у патогенезі пародонтиту.

Таким чином, асоційована персистентна вірусна інфекція у поєднанні з пародонтопатогенною мікрофлорою відіграє роль пускового механізму в активації системи макрофагів пародонту та індуванні ними каскаду прозапальних цитокинів, найважливішими з яких є ІЛ-1 та ФНП- α . ІЛ-1 як автостимулятор постійно підвищує ступінь своєї продукції.

При реактивації клінічних проявів герпесвірусної інфекції знову починає виявлятися вірусоспецифічний IgM, а співвідношення CD4/CD8 знижується. При різкому пригніченні активності NK-клітин можливе швидке поширення вірусів з кров'ю та лімфою у різні органи і тканини [1, 13].

У той же час показники місцевого неспецифічного гуморального захисту пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонту, асоційованими з персистентною вірусною інфекцією (slgA,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

IgA, IgG і лізоциму змішаної слини) були суттєво знижені відносно норми (більш ніж у 2 рази). ВПГ прямо пошкоджують клітини імунної системи (лімфоцити, макрофаги та природні кілери). Синтезуючи білки-супресори та химерні білки, вони пригнічують реакції імунної відповіді: можуть блокувати дію інтерферону, порушувати розпізнавання інфікованих клітин та ін. Крім того, висока мутантна активність вірусного геному, вочевидь, сприяє уникненню ним контролю імунної системи організму, на що вказують й інші дослідники [10, 13].

Однією з важливих складових лікування запальних захворювань тканин пародонту є усунення подразнюючих факторів, що включає в себе повне зняття зубних відкладень. Ця маніпуляція здебільшого потребує знеболення як аплікаційного, так і ін'єкційного, особливо за необхідності проведення кюретажу пародонтальних кишень.

У хворих на генералізований пародонтит, які є носіями вірусу простого герпесу, такі втручання можуть викликати рецидив вірусного захворювання, особливо на тлі зниження імунітету. Так, на слизовій оболонці порожнини рота в ділянці травматичного ураження можуть з'явитися характерні пухирці, які досить швидко руйнуються з утворенням ерозій та афт. За даними Американської та Ізраїльської асоціацій стоматологів, які підтверджуються нашими клінічними спостереженнями, такі ускладнення виникають у вірусоносіїв у 75 % випадків [3, 6, 10, 14].

У той же час кількість фармакологічних препаратів, які нормалізують стан імунобіологічної резистентності, а також засобів противірусної та протизапальної спрямованості, що застосовуються при лікуванні запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонту, асоційованих з персистентною вірусною інфекцією, досить обмежена, їх комплексне застосування не обґрунтоване і є емпіричним. У зв'язку з цим пошук нових схем терапії, особливо місцевої та загальної дії, для лікування уражень пародонту має велике практичне значення.

На підставі вищезазначених методик і даних анамнезу автором була розроблена схема лікування уражень пародонту, асоційованих з персистентними вірусними інфекціями, яка включає до патогенетичної протизапальної терапії цих станів противірусні препарати (протекфлазид) та імунomodуючі препарати з числа антигомотоксичних середників [8, 9].

Запропонована нами лікувальна технологія щодо уражень пародонту була успішно апробова-

на на кафедрі стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Література

1. Господарський І.Я., Господарська Х.О. Лікування герпесвірусної та цитомегаловірусної інфекцій: сьогодення і перспективи // Ліки України. – 2006. – № 105. – С. 22-25.
2. Distel J.W., Hatton J.F., Gillespie J. Biofilm formation in medicated Root Canals // JOE. – 2008. – Vol. 34, N 11. – P. 689-693.
3. Slots J. Herpesviral-bacterial synergy in the pathogenesis of human periodontitis // Curr. Opin Infect. Dis. – 2007. – N 20. – P. 278-283.
4. Slots J. Oral viral infections of adults // Periodontol. – 2000. – Vol. 2009, N 49. – P. 60-86.
5. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction / Willershausen et al. // JOE. – 2009. – Vol. 35, N 5.
6. Slots J. Herpesviral-bacterial interactions in periodontal diseases // Periodontol. – 2000. – Vol. 2010, N 52. – P. 117-140.
7. Epstein-Barr virus in oral diseases / Slots J., Saygun I., Sabeti M., Kubar A. // J. Periodontal. Res. – 2006. – N 41. – P. 235-244.
8. Волосовець Т.М. Клінічні прояви герпесвірусної інфекції в порожнині рота у хворих на запальні захворювання тканин пародонту, асоційовані з персистуючою вірусною інфекцією, що виникають після стоматологічних втручань, їх профілактика, попередження рецидивів // Матер. XIII конгресу СФУЛТ. – Львів, 2010. – С. 543-544.
9. Волосовець Т.М. Особливості лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонту (симптоматичний гінгівіт, пародонти початкового, I ступеня), асоційованих з персистуючою вірусною інфекцією // Там само. – Львів, 2010. – С. 545-546.
10. Marton I.J., Kiss C. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis // Oral Microbiol. Immunol. – 2000. – Vol. 15. – P. 139-150.
11. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal diseases / Silva T.A., Garlet G.P., Fukada S.Y. et al. // J. Dent. Res. – 2007. – Vol. 86, N 4. – P. 306-319.
12. Siqueira J.F., Rocas I.N. Bacterial pathogenesis and mediators of apical Periodontitis // Braz. Dent. J. – 2007. – Vol. 18. – P. 267-280.
13. Юлиш Е.И., Волосовец А.П., Волосовец Т.Н. Врожденные и приобретенные TORCH- инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2006. – 226 с.
14. Ткач С.М. Значение слизистых оболочек организма в норме и при формировании патологических процессов // Возможности коррекции функционально-структурных нарушений слизистых оболочек организма: Тези доп. міжнар. симпозиуму. – 2008. – С. 16-18.

A ROLE OF VIRAL-BACTERIAL MICROORGANISMS ASSOCIATIONS IN ORIGIN AND DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY AND DYSTROPHIC-INFLAMMATORY DISEASES OF PARADONTIUM FABRICS, WHICH

ASSOCIATED WITH PERSISTENT VIRAL INFECTION

T.M. Volosovets

SUMMARY. In all age groups of population prevalence of this pathology makes 80-100 %, that conduces to the loss of teeth, development of chronic hearths of infection, to the decline of reactivity of organism, and other pathology.

The character of local patogenetic process of development of defeats of periodontal tissues is the result of cooperation of different etiopatogenetic determinants.

Among the alterative mechanisms of periodontal tissues at his inflammatory diseases, the primary role has an highe-activ microbe factor on a background the decline of general and local factors of resistance of organism turns out. At such states conditional-pathogenic excitors (opportunism infections) become an etiologic determinative, obviously more frequent virus-microbe infects associations.

Key words: viral-bacterial microorganisms associations, inflammatory and dystrophic-inflammatory diseases of paradontium fabrics, persistent viral infection.

Отримано 16.05.2011 р.

Побачив світ НОВИЙ ПОСІБНИК:

Гострі респіраторні вірусні інфекції / [Андрейчин М.А., Малий В.П., Ковальчук Л.Я., Москалюк В.Д., Полукчи О.К., Швайченко А.О., Нартов П.В., Волобуєва О.В., Лядова Т.І., Качор В.О., Андрейчин Ю.М., Гололобова О.В.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – 304 с. + 4 с. вкл.



Наведено сучасні дані про етіологію, епідеміологію, патогенез, клініку, діагностику, лікування і профілактику сезонного, пандемічного і пташиного грипів, парагрипу, респіраторно-синцитіальної, адено-, рино-, метаневмо-, корона- та бокавірусної інфекцій. Висвітлено досвід боротьби з пандемією грипу А/Н1N1/Каліфорнія у 2009-10 рр. та іншими найбільш поширеними гострими респіраторними вірусними інфекціями.

Посібник призначений для студентів старших курсів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації, інтернів, клінічних ординаторів, а також лікарів загальної практики і сімейної медицини, фахівців профілактичної медицини.

Адреса для замовлення:

відділ реклами і збуту ТДМУ

Майдан Волі, 1; м. Тернопіль, 46001

Тел. (0352)52-80-09; E-mail: infecdis@ukr.net

В.В. Ходан, Л.Я. Литвинець, О.В. Пастух, Л.В. Лупуляк

ПЕДИКУЛЬОЗ У ПЕДІАТРІЇ: РЕАЛІЇ СЬОГОДЕННЯ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
обласна дитяча інфекційна лікарня, м. Івано-Франківськ

Наведено огляд вітчизняних та іноземних досліджень у галузі дитячої паразитології, зокрема педикульозу. Викладено основні сучасні тенденції прогресування педикульозу серед дітей.

Ключові слова: діти, педикульоз, головні воші.

На тілі людини паразитують три види вошей: головні, одяжні та лобкові. Одяжні та головні воші є переносниками висипного і поворотного тифу та волинської лихоманки.

Педикульозом називається зараження головною вошею, яка паразитує на волосистій частині голови та шиї і відкладає яйця на стеблі волосини. Проблема педикульозу в практиці педіатра не втрачає своєї актуальності: щорічно реєструється ріст захворюваності. І було б неправильно думати, що педикульоз є пріоритетною медико-соціальною проблемою переважно країн, які розвиваються. Це не зовсім так, адже поширеність педикульозу доволі висока у всьому світі, в т.ч. і в розвинутих країнах [1, 2]. Так, кількість дітей, уражених педикульозом у Великобританії, Бельгії, Ізраїлі, Австралії, складає від 1 до 20 %, а в Аргентині сягає 80 % [2-4]. В Україні реєструється близько 100 тис. випадків педикульозу на рік. Це, насамперед, стосується тих випадків, що потрапили в поле зору медиків, тобто під час амбулаторного прийому в поліклініках, у приймальних відділеннях лікарень, працівників санепідемслужби при проведенні планових контрольних перевірок, і дуже малий відсоток педикульозу виявляється шляхом само звернення пацієнтів. Адже у свідомості людей міцно укорінилось переконання, що воші є супутниками неохайних, а їх поява викликає шок та небажання аби про це хтось дізнався. Так, про педикульоз ми говоримо пошепки або ж воліємо не говорити зовсім, намагаючись упоратись із проблемою самотужки. В Україні на педикульоз хворіє до 60 % населення [5, 6].

Про важливість й складність боротьби з педикульозом свідчить і той факт, що у США щорічно на виконання програми антипедикульозних засобів витрачається приблизно 367 млн доларів [5, 7].

Проте реалії сьогодення доводять хибність таких суджень, так як педикульоз поражає не тільки неблаго-

получних та асоціальних людей. Сучасне розвинуте суспільство стикається з педикульозом як із проблемою, що розповсюджена у забезпечених родинах та елітних школах.

Час появи вошей на Землі достеменно невідомий. Одні кажуть, що вони існують відтоді, як людина почала носити одяг, інші стверджують, що воші водилися вже на первісних людях, оброслих з голови до ніг. Історик Геродот майже за 500 років до нашої ери писав, що в єгипетських жерців та писарів завжди були ретельно вибриті голови, аби «жодна воша чи нечиста твар не могла причепитися до них, коли вони служать богам». Голили голови й підборіддя фараони, царі та вельможі в Стародавньому Єгипті, Вавилоні й Ассирії. Як би там не було, ці паразити створювали проблеми людям в усі часи, а епідемії педикульозу й досі спостерігаються в усьому світі, незалежно від рівня розвитку країни.

Існує багато різноманітних зон (місця, де існує високий ризик заразитися паразитами) та засобів (предметів, якими користуються люди) зараження педикульозом. До зон зараження педикульозом відносять перукарні, пральні, хімчистки одягу, громадський транспорт (маршрутні таксі, метро, поїзди; літаки), гардероби навчальних закладів, готелі, гуртожитки, наймані квартири, лазні, лікувально-профілактичні заклади, магазини (особливо супермаркети із камерами схову), кімнати відпочинку на вокзалі, дитячі табори відпочинку. Зважаючи, що паразит не боїться води і чудово плаває, існує висока ймовірність зараження у басейні, бані й у відкритих водоймах. Засобами зараження, як правило, є індивідуальні речі, а саме: верхній одяг (куртки, шарфи), головні убори (шапки, кепки), нижня білизна, гребінці, щітки, шпильки для волосся, подушки, ковдри; м'які іграшки.

Воша – доволі стійкий паразит, вона певний час витримує мінусову температуру, два дні може жити під водою, стільки ж – без «їжі», здатна виповзати з-під шару піску завтовшки 30 см, переносить випромінючу радіацію; розчавити її не так уже й просто – вона витримує тиск понад один кілограм; за хвилину проповзає 30-35 см по землі й може швидко підніматися на 1 м вгору. Найкраще воша почувається «у рідній

стихії» – на волосяній частині голови (переважно скронях, потилиці, тімені), де пересувається із неймовірною швидкістю.

Тривалість життя дорослої воші – 27-38 днів. Інкубаційний період 7-10 днів. Самка відкладає до 4 яєць-гнід за день, а за життя, відповідно, до 160 штук. За межами тіла людини головна воша може прожити добу, але за відсутності їжі (людської крові) протягом 48 год помирає з голоду.

Яйце головної воші має овальну форму і майже безбарвне, тому його важко виявити. Розміром – зі шпилькову головку, щільно приклеєні до волосся, тому їх важко відділити, при митті волосся не змиваються, покриті захисною оболонкою. На верхівці є кришка.

Яйця розміщені біля основи волосся близько до шкіри голови, де вона волога, тепла і зручна для щойно народженої німфи, яка починає кусати шкіру голови, встромляючи хоботок, який схожий на «соломинку» (функції його такі ж, як у комарів, бліх і т.п.) і починає смоктати кров. Розрізняють німфи 1, 2 і 3-го порядку.

Характеристика зрілої воші. Воша має шість ніг (три пари), два «щупальця» на своїй голові, які виконують функції температурного пошуку, живе близько на шкірі. Воші безкрилі і здатні тільки повзати. Їх колір може варіювати, але він, як правило, сіруватий або ж коричневий. Ногами вони здатні розсувати волосся, щільно тримаючись за волосину. Фіксація паразита здійснюється дуже потужними кігтями на кінчиках ніг, саме тому неможливо вимити водою вошей. Годується кожні три години за допомогою хоботка, тому відбувається від 4 до 8 укусів вошей на добу. Укуси вошей безболісні.

Основними скаргами при педикульозі у дітей є: свербіж, особливо сильний на потилиці і за вухами, гіперемована шкіра, неспокій дитини (непосидючі й неухажні в школі), розчухи, екскоріації і вторинне інфікування, піодермію. Зараження дитини підтверджено у випадках, якщо знайдено гниди, німфи чи воші.

Об'єктивне дослідження шкіри (елементів висипу). Головну вошу та гниди можна побачити неозброєним оком або під лупою, але знайти їх нелегко. На тілі більшості хворих паразитує менше 10 статевозрілих особин. Гниди – овальні сірувато-білі яйця, довжиною близько 0,5 мм, міцно прикріплені до волосся. Кількість гнід може досягати декількох тисяч. Головна воша відкладає яйця на стержень волосини в місці його виходу з волосяного фолікула. У міру відрощування волосся, гниди все далі «відсовуються» від поверхні шкіри. Оскільки волосся росте з швидкістю 0,5 мм/добу, виявлення гнід на відстані 15 см від шкіри означає, що зараження відбулося як мінімум 10 місяців тому. Живі гниди (що містять яйце) кремово-жовтого кольору, нежиттєздатні (порожні) – білі.

Гострий дерматит і обмежений нейродерміт, що супроводжується свербіжем, виникає на потилиці і шиї через постійні розчухи та розтирання. Екскоріації, кірки і вторинне імпетиго виникають доволі часто і можуть розповсюджуватися на шию, чоло, брови, вуха. Вони утруднюють виявлення вошей і гнід. У тяжких випадках утворюється ковтун – склеєна ексудатом маса спутаного волосся, вошей, гнід, кірок. У місці укусів спочатку з'являються пухирі, які перетворюються на щільні папули, що сверблять.

Треба пам'ятати, що, проводячи боротьбу з педикульозом, здійснюється профілактика висипного тифу. Між вошами і висипним тифом існує прямий зв'язок. Як відомо, щоб виникло інфекційне захворювання, необхідна взаємодія трьох складових: джерела інфекції, факторів її передачі та сприятливого організму. На превеликий жаль, усі ці чинники сьогодні спостерігаються в нашому суспільстві. Джерело інфекції – це люди, які колись давно переохворіли на висипний тиф, а зараз періодично хворіють на його рецидивну форму – хворобу Бриля. Тому у своїй крові вони містять збудника висипного тифу – рикетсії Провачека. Воші живляться кров'ю і саме під час укусів можуть передавати збудників захворювання здоровим людям. Як свідчать дані Львівського науково-дослідного інституту епідеміології, 96 % дітей не мають імунітету до висипного тифу. Все це створює реальну загрозу виникнення та розповсюдження висипного тифу на Україні.

Для лікування педикульозу застосовують препарати для зовнішнього і внутрішнього використання. До препаратів зовнішнього використання належать: педикулін, педицид, ніттифор, нітилон, локодин, лонцид, 20 % водно-мильна суспензія бензилбензоату, 10 % водно-мильно-гасова емульсія, 0,15 % водна емульсія карбофосу.

До сучасних препаратів належить пара-плюс. 1 г аерозолу містить малатиону 2,5 мг, перметрину 5 мг, піперонілу бутоксиду 20 мг. Випускається в аерозолі для зовнішнього застосування. Перметрин є нейротоксичною отрутою для комах.

У боротьбі з вошами можна спробувати народні засоби: втирати в корені волосся сірчану або ртутну мазь, концентрований сік журавлини, товчене насіння петрушки, відвар черемхи, настоянку чемериці, риб'ячий жир, розім'ятий варений буряк, суміш скипидару й рослинної олії.

Мертві гниди, що залишилися на волоссі, вичіскують частим гребінцем. Слід також обробити всі текстильні вироби, з якими контактував хворий (подушки, головні убори, коміри і т.д.) для запобігання повторному зараженню. У разі сильного інфікування треба повторити обробку через тиждень.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

З метою профілактики педикульозу у перукарні не слід поспішати сідати у крісло, придивитися чи обробляють тут інструменти для стрижки волосся після того, як зробили зачіску попередньому відвідувачу. У громадських місцях, транспорті та просто на вулиці необхідно намагатися триматися якнайдалше від неохайних людей; якщо придбали річ, яка вже була у використанні, перед тим як її надягти, її слід продезінфікувати, а потім ще й ретельно випрати.

У дитячих закладах: повчайте дітей не притулятися один до одного головами, одяг залишати в індивідуальній шафці, не ставити куртки і светри один на один, користуватися окремими гребінцем, рушничком.

Висновок

Найбільша поширеність педикульозу виявляється у дітей шкільного віку після літніх канікул при проведенні контрольних оглядів у школах і дошкільних закладах.

Література

1. Мінц М.О. Бездомність: соціальний аспект // Наукові праці. Державне управління. Політологія. – 2010. – Т. 130, В. 117. – С. 47–50.
2. Особливості поширення педикульозу серед дітей (1990-2004 рр.) / Курганова І.І., Кіцара М.С., Мурзова Л.І. та ін. // Annals of Mechnicov Institute. – 2007. – № 1. – С. 13–18.

3. Prevalence and parasitism intensity by *Pediculus humanus capitis* in six to eleven-year-old schoolchildren / Catala S., Carrizo L., Cordoba M. et al. // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2004. – Vol. 37, N 6. – P. 499–501.

4. The prevalence of pediculosis capitis in schoolchildren in Mersin, Turkey / Kocuturk A., Baz K., Bugdayci R. et al. // Int. J. Derm. – 2003. – Vol. 42, N 9. – P. 694–697.

5. Курганова І.І., Кіцара М.С. Рикетсіозносіяство вошей природних популяцій в Україні в сучасних умовах // Інфекційні хвороби. – 2006. – №2. – С. 58–62.

6. Макара О. Про що мовчимо і чи завжди мовчання – золото. [Електронний ресурс] // Газета «Ужгород». – Листопад 2007. – № 46 (459). – Режим доступу <http://gazeta-uzhgorod.com/?p=357>.

7. Stone S.P. Scabies, other mites, and Pediculosis / Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I. et al. // Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. – 7th ed. – New York, NY: McGraw-Hill; 2008. – P. 2029-2037.

CHILDREN'S PEDICULOSIS: PROBLEM OF THE PRESENT

V.V. Khodan, L.Ya. Lytvynets, O.V. Pastukh, L.V. Lupulyak
SUMMARY. In the article the review of domestic and foreign researches is carried out in the industry of child's parasitology. The modern tendencies of progress of pediculosis are adduced among children.
Key words: children, pediculosis, head lice.

Отримано 12.05.2010 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 61(092)

ДО 75-РІЧЧЯ ІЗ ДНЯ НАРОДЖЕННЯ МИКОЛИ ІВАНОВИЧА ХИЖНЯКА



З квітня 2011 р. виповнилося 75 років від дня народження та 55 років трудової, лікарської, наукової, педагогічної та громадської діяльності видатному ученому-гігієністу і організатору санітарно-епідеміологічної служби доктору медичних наук, професору, заслуженому діячу науки і техніки України Миколі Івановичу Хижняку.

М.І. Хижняк народився в селянській сім'ї у с. Червоному (хутір Причиське) Яготинського району Київської області, яке в давнину знаходилося на території Яготинської сотні Переяславського полку. Територія сотні – це родючі степи, які активно заселялися протягом XVII-XVIII століть. Більшість земель у Гетьманщині ще до кінця XVIII ст. стала приватною власністю, а яготинські степи були в той час ще вільними і належали Війську Запорізькому, тобто перебували під опікою гетьманів.

Після розгрому полку під Несвіжем в Яготинському степу був лише хутірець вдови Попкевича (судія Попкевич). Вона, вмираючи, і передала свої землі монахам Переяславського монастиря. Розширюючись, останні побудували хутір Лозовий Яр, а пізніше – і хутір Причиське.

Середню школу закінчив 1954 р. в с. Лозовий Яр того ж району, після чого працював у колгоспі. В 1955 р. був призваний в армію, служив у Забайкальському військовому окрузі (м. Кяхта) на посаді писаря штабу полку, в 1956 р. був комісований за станом здоров'я.

В 1962 р. М.І. Хижняк закінчив Київський медичний інститут ім. О.О. Богомольця за спеціальністю «Санітарно-гігієнічна справа». Після закінчення інституту працював на керівних посадах санітарно-епідеміологічної служби Київщини. То була пора становлення М.І. Хижняка як організатора санітарно-епідеміологічної служби та науковця. Він уміло поєднував свій значний досвід фахівця санепідслужби з науково-дослідницькою роботою.

В 1973 р. під керівництвом академіка Л.В. Грошівського і професора М.О. Романенка М.І. Хижняк захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук «Санітарно-гельмінтологічна оцінка роботи Бортницької зрошувальної системи», яка стала вагомим внеском у вирішення проблеми зниження захворюваності населення геогельмінтозами в зонах функціонування зрошувальних систем в Україні.

В 1976 р. М.І. Хижняк був призначений на посаду головного лікаря Київської обласної санітарно-епідеміологічної станції. За час роботи він активно виступав проти формалізму в проведенні державного санітарно-епідеміологічного нагляду. Ним першим відкрито організований відділ охорони навколишнього середовища при обласній санепідемстанції, докорінно змінені структура та штатний розпис обласної санепідемстанції, проведено централізацію коштів відділів профілактичної дезінфекції області, що дало можливість щорічно будувати одну санепідемстанцію за типовим проектом. Київська обласна санепідемстанція була школою передового досвіду з багатьох напрямків роботи органів державного санепіднагляду в колишньому СРСР. М.І. Хижняк створив Музей санітарно-епідеміологічної служби Київської області та започаткував проведення щорічних науково-практичних конференцій за участю фахівців з інших республік.

В 1981 р. М.І. Хижняк перейшов на роботу до Республіканської санепідемстанції МОЗ України. Враховуючи великий досвід практичної роботи в санепідемстанціях різних рівнів управління, його залучали до роботи в санепідемуправління МОЗ СРСР та МОЗ УРСР. Він брав участь у розробці постанови Ради Міністрів СРСР щодо інвентаризації токсичних відходів, що зберігалися на територіях промислових підприємств.

В 1983 р. на запрошення директора Всесоюзного НДІ гігієни і токсикології пестицидів, полімерів і пластичних мас МОЗ СРСР проф. А.В. Павлова М.І. Хижняк

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

переходить на наукову роботу. В науку він прийшов зрілим фахівцем-практиком, маючи за плечима багатий досвід організатора санепідемслужби. Свої перші кроки наукової діяльності в інституті на посаді старшого наукового співробітника він зробив у лабораторії системних досліджень стану здоров'я населення (керівник – д. мед. н. В.І. Польченко). За його безпосередньої участі були розроблені «Програма вивчення дії пестицидів і регуляторів росту рослин на стан здоров'я населення» (Програма С.10) та тимчасові методичні рекомендації для науково-дослідних і медичних інститутів – виконавців завдання 0.6 програми. М.І. Хижняк надавав науково-методичну допомогу в проведенні досліджень в Росії (Ставропольський, Краснодарський краї, Саратовська область), Україні, Азербайджані, Молдавії і Вірменії. Ця програма, як і результати проведених досліджень, отримали високу оцінку Колегії МОЗ СРСР.

Професор М.І. Хижняк зробив науково-практичний внесок у вирішення проблеми кадрового забезпечення державного санепіднагляду при застосуванні в сільському господарстві пестицидів і регуляторів росту рослин. Виконана ним науково-дослідна робота за шифром «Штати» дала змогу реалізувати пропозицію: збільшення кількості санітарних лікарів з контролю за зберіганням, транспортуванням і застосуванням пестицидів і регуляторів росту рослин у санепідемстанціях республік колишнього СРСР на 2000 посад.

В 1986 р. М.І. Хижняк успішно захистив докторську дисертацію на тему «Наукове обґрунтування охорони навколишнього середовища і здоров'я населення при сільськогосподарському використанні стічних вод» за спеціальністю «Гігієна» (консультанти – акад. Є.Г. Гончарук, проф. А.В. Павлов і М.О. Романенко). М.І. Хижняк виконав фундаментальні гігієнічні дослідження, які дали значний внесок у вивчення впливу землеробських полів зрошення на виникнення і перебіг інфекційних та паразитарних хвороб, науково обґрунтував заходи по охороні довкілля і здоров'я людини при сільськогосподарському використанні міських стічних вод і стоків тваринницьких комплексів.

Матеріали наукових досліджень, проведених М.І. Хижняком, послужили підґрунтям для підготовки за його участі санітарних правил, методичних вказівок та гігієнічних рекомендацій щодо землеробських полів зрошення, монографій «Гігієнічна оцінка землеробських полів зрошення», 1975 р. (у співавторстві з М.О. Романенко), «Біологічне забруднення навколишнього середовища та здоров'я людини», 1992 р. (за ред. проф. М.І. Хижняка), «Санітарно-епідеміологічні основи очищення тваринницьких стоків ґрунтом», 1990 р. та «Санітарно-епідеміологічні основи очищення стічних вод ґрунтом», 1993 р. (у співавторстві) тощо.

В 1989 р. М.І. Хижняк був обраний за конкурсом керівником відділення з вивчення соціально-гігієнічних факторів, а згодом – керівником відділення вивчення стану здоров'я населення Київського НДІ соціальної гігієни та управління охорони здоров'я МОЗ УРСР. Тут повною мірою розкрилися організаторські та наукові здібності М.І. Хижняка як наукового керівника та дослідника проблеми стану здоров'я населення України.

Професор М.І. Хижняк зробив вагомий внесок у вивчення здоров'я населення України в період проведення Всесоюзного перепису населення (1989 р.). Під його керівництвом були отримані репрезентативні дані за багатьма характеристиками здоров'я населення і організації медичної допомоги 8 областей України та м. Києва. Ці дослідження дозволили виявити наслідки впливу радіонуклідів на організм дітей, довести можливість реального збільшення кількості хворих на рак щитовидної залози, обґрунтувати необхідність проведення профілактичних заходів, у зв'язку зі зміною структури захворюваності дітей та домінуванням у них хвороб ендокринної системи.

В 1991 р. М.І. Хижняк одержав атестат професора зі спеціальності «Гігієна», в 1994 р. був обраний дійсним членом Нью-Йоркської академії наук.

З 1995 р. наукова діяльність М.І. Хижняка пов'язана з вивченням стану здоров'я військовослужбовців Збройних сил України: спочатку на посаді провідного наукового співробітника, а з 1996 р. професора кафедри військово-профілактичної медицини Української військово-медичної академії МО України. Глибокі знання та великий практичний досвід роботи дають змогу М.І. Хижняку на високому рівні проводити в Академії педагогічну, методичну та наукову роботу з військової гігієни, епідеміології та екології. Як спеціаліст високої кваліфікації у сфері загальної і військової гігієни та екології, М.І. Хижняк зробив вагомий внесок у справу збереження і зміцнення здоров'я військовослужбовців, удосконалення системи санепіднагляду в Збройних Силах України. Разом зі своїми учнями М.І. Хижняк проводить дослідження стану здоров'я військовослужбовців залежно від видів збройних сил, родів військ, умов військової служби та побуту.

Наукова діяльність М.І. Хижняка відрізняється винятковою багатогранністю. Широкий погляд на методологію вивчення стану здоров'я населення дав йому можливість ще на початку наукової діяльності визначити своє кредо «Навколишнє середовище – здоров'я населення». Майже всі результати досліджень М.І. Хижняка мають пряме або опосередковане відношення до практики охорони здоров'я і знаходять в ній своє застосування. По праву його можна назвати одним із небагатьох учених-гігієністів, хто протягом своєї наукової діяльності

ніколи не зраджував основній власній меті – збереження здоров'я людини.

За період своєї науково-практичної діяльності М.І. Хижняк опублікував понад 650 наукових та навчально-методичних праць з різних проблем гігієни, епідеміології, екології, соціальної гігієни і організації охорони здоров'я, у тому числі 18 монографій, книг, 5 підручників та 6 навчальних посібників.

Навчальний посібник «Здоров'я людини та екологія» (1995 р., у співавторстві з проф. А.М. Нагорною) був визнаний одним з кращих серед поданих на конкурс, організований Фондом «Відродження» в рамках Програми «Трансформація гуманітарної освіти в Україні». Під керівництвом проф. М.І. Хижняка вперше в Україні підготовлений та виданий підручник для слухачів вищих військових медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації «Екологія» (2003). Він є співавтором підручника «Військова гігієна з гігієною при надзвичайних ситуаціях» (2005) та посібників «Санітарно-гігієнічне забезпечення польового водопостачання військ» (2004), «Санітарно-гігієнічний контроль за умовами стаціонарного та польового розміщення військ» (2007), «Військова гігієна та військова епідеміологія» (2008), «Військова епідеміологія з медичною паразитологією» (2009). Під керівництвом М.І. Хижняка підготовлені та видані підручники «Військова гігієна» (2007), «Військова епідеміологія (загальні питання)» (2010), «Військова епідеміологія (окремі питання)» (2010), «Військова гігієна (загальні питання)» (2011), «Військова гігієна (гігієна праці в окре-

мих видах збройних сил та родах військ)» (2011). Він має патент та авторські свідоцтва на винаходи.

Професором М.І. Хижняком створено наукову школу з соціальної медицини та гігієни, підготовлено 10 докторів і 34 кандидати медичних наук.

Професор М.І. Хижняк бере активну участь у громадському житті. Він є членом вченої ради Української військово-медичної академії, членом спеціалізованої вченої ради з присудження наукових ступенів кандидатів і докторів наук зі спеціальної тематики при Українській військово-медичній академії, членом редколегії журналу «Військова медицина України», членом редколегій збірників наукових праць «Військова охорона здоров'я» та «Сучасні аспекти військової охорони здоров'я» і ряду інших видань.

Дослідження та наукові праці професора М.І. Хижняка мають велике науково-практичне значення, відзначаються глибиною наукових розробок, які широко впроваджені у практичну медицину. За самовіддану працю М.І. Хижняку присвоєно Почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України» (2005), він нагороджений медалями (1970, 1982, 1988), знаками (1973, 1975), 12 відомчими медалями і знаками та багатьма почесними грамотами.

Сердечно вітаємо Миколу Івановича Хижняка з ювілеєм, бажаємо йому доброго здоров'я і подальших успіхів у його плідній науковій та педагогічній діяльності.

Українська військово-медична академія.

Отримано 12.04.2011 р.

**ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»
ПРОСИМО ДОТРИМУВАТИСЬ НАСТУПНИХ ВИМОГ**

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів. Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові (обов'язково українською мовою), посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора, його E-mail, адресу, телефон, факс, за якими можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати українською мовою на одному боці аркуша формату A4(210x297 мм), через 1,5 інтервали, у 2 примірниках.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи малюнки, літературу, резюме, не має перевищувати 8-10 сторінок, обсяг огляду літератури, лекції – 12 сторінок машинопису, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок, інших повідомлень (ювілеї, події) – 2-3 сторінки

4. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою:

вступ, матеріали і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен з цих розділів тексту слід виділити.

5. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладу або організації, де вона виконана.

6. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).

7. Ілюстрації можна подавати у вигляді таблиць, діаграм, графіків, фотографій. Вони не повинні бути перевантажені текстовими позначеннями. У підписах до малюнків наводяться: а) назва малюнка; б) пояснення графічних позначень, букв, цифр тощо. У підписах до мікрофотографій вказуються збільшення (окуляр, об'єктив) і метод фарбування (імпрегнації) матеріалу. На звороті ілюстрацій олівцем зазначають назву статті, авторів, верх чи низ.

8. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (СИ).

9. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші через 2 інтервали. Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті незалежно від мови оригіналу.

В описі праці кількох авторів (не більше чотирьох) вказують усіх авторів. У працях численнішого колективу вказують прізвища перших трьох, а решту зазначають «та ін.» («и др.», «et al.»), ініціали пишуть після прізвища.

Схема опису книги: Автори. Назва: Підзаголовок / Відомості про наукового редактора, перекладача, інших відповідальних осіб чи відповідальних установ. – Яке за порядком видання, чи є переробки та доповнення. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок. – (Серія).

Схема опису окремого тому з багатотомного видання: Автори. Назва: Підзаголовок. – Номер тому. – Яке за порядком видання, чи перероблене і доповнене. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок.

Схема опису частини (розділу) книги чи статті у збірнику: Автори. Назва описуваного матеріалу // Автори книги. Назва книги. – Місце видання, рік видання. – На яких сторінках вміщено описуваний матеріал.

Схема опису статті з періодичного видання: Автори. Назва статті // Назва видання. – Рік. – Том (випуск, номер). – На яких сторінках вміщено статтю.

Схема опису авторефератів дисертаційних робіт: Автор. Повна назва теми: На здобуття якого наукового ступеня і в якій галузі науки виконано автореферат. – Місце видання, рік видання. – Кількість сторінок.

10. До усіх статей додається резюме (до 1/3 сторінки) та ключові слова українською й англійською мовами.

11. Робота публікуватиметься лише за умови надсилання її електронного варіанту (на дискеті чи компакт-диску), записаному у форматі RTF (Microsoft Word за стандартом IBM). Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі TIF). З електронним носієм висилається 1 друкований примірник статті.

12. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. Редакція без узгодження з авторами виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, скорочує текст. Роботи з великою кількістю змістових недоречностей, граматичних помилок, а також ті, які не відповідають усім перерахованим вище вимогам, до друку не приймаються. Авторський гонорар не виплачується. Авторам надсилаються відбитки статей, рукописи не повертаються. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу, а також статті, що замовлені редакцією, рецензії, дописи про ювілеї та події з наукового життя.

Статті надсилати за адресою: журнал «Інфекційні хвороби». Медичний університет, Майдан Волі, 1; м. Тернопіль, 46001. E-mail: infecdis@ukr.net

Редакція журналу