

4(66)'2011

- ЕНЕС-інфекція
- Грип та інші ГРВІ
- Гепатит С
- ВІЛ-інфекція
- Герпесвірусні інфекції
- Сучасні антибіотики

4(66)'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,
Л.С. Фіра.

І.В. Богадельніков (Сімферополь),
Н.О. Виноград (Львів),
Ю.Л. Волянський (Харків),
В. Гальота (Бидґощ, 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.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 № 6 від 29.11.2011 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 5.12.2011 р.

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

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

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

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Деміховська О.В. (Росток, Німеччина)
Епідемія ЕНЕС-інфекції у Німеччині

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Васильєва Н.А., Демет'єва Л.Я., Йосик Я.І. (Тернопіль)
Аналіз інформативності лабораторної діагностики грипу та інших ГРВІ

Козько В.М., Могиленець О.І., Соломенник Г.О., Граділь Г.І., Меркулова Н.Ф., Юрко К.В., Винокурова О.М., Екімова Н.О., Нікітіна В.В., Чірюкіна О.І. (Харків)
Динаміка вмісту інтерлейкіну-2 у сироватці крові хворих на гострі респіраторні захворювання

Римаренко Н.В. (Сімферополь)
Вплив ендотоксинемії кишкового походження на баланс цитокінів у дітей, хворих на бактерійні ангіни і скарлатину

Андрейчин М.А., Фролов В.М., Копча В.С., Соцька Я.А., Круглова О.В., Кубацький В.В. (Тернопіль, Луганськ)
Вплив урсолізину та ентеросорбентів на рівень ендогенної «метаболічної» інтоксикації та ендотеліальну дисфункцію при хронічному гепатиті С

Дикий Б.М., Грижак І.Г., Ткачук З.Ю., Остяк Р.С., Васкул Н.В. (Івано-Франківськ)
Вірусно-імунологічні та гематологічні ефекти нуклексу у ВІЛ-інфікованих осіб

Руденко А.О., Муравська Л.В., Берестова Т.Г., Андреева О.Г., Дьяченко П.А., Пархомець Б.А., Сидорова Ж.П. (Київ)
Оптимізація лікування уражень нервової системи, спричинених вірусами родини герпесу

Усачова О.В. (Запоріжжя)
Деякі клініко-імунологічні особливості перебігу вродженої та ранньої постнатальної цитомегаловірусної інфекції у дітей раннього віку

Пішак В.П., Захарчук О.І., Черновська Н.В., Кривчанська М.І., Висоцька В.Г., Ломакіна Ю.В., Миронюк М.Б. (Чернівці)
Епідеміологія і поширеність аскаридозу в Чернівецькій області

Гончаренко В.В., Джораєва С.К., Гайдучок І.Г., Волков Т.О., Волянський А.Ю. (Харків, Львів)
Особливості впливу збудників родини Chlamydiaceae на життєздатність перещеплюваних клітин різного походження

CONTENTS

EDITORIAL

Demikhovska O.V. (Rostok, Germany)
EHEC Outbreak in Germany

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Vasylieva N.A., Dementieva L.Ya., Yosyk Ya.I. (Ternopil)
Analysis of Informative Laboratory Diagnosis by Influenza and Other ARVI

Kozko V.M., Mohylenets O.I., Solomennyyk H.O., Hradil H.I., Merkulova N.F., Yurko K.V., Vynokurova O.M., Yekimova N.O., Nikitina V.V., Chiryukina O.I. (Kharkiv)
Dynamics of Serum Interleukin-2 Content in Patients with Acute Respiratory Diseases

Rymarenko N.V. (Simferopol)
Influence of Endotoxemia of Intestinal Origin on the Balance of Cytokines at Bacterial Quinsy and Scarlet Fever in Children

Andreychyn M.A., Frolov V.M., Kopcha V.S., Sotska Ya.A., Kruhlova O.V., Kubatsky V.V. (Ternopil, Luhansk)
Influence of Ursolizin and Enterosorbents on Endogenous «Metabolic» Intoxication Level and Endothelial Dysfunction at Chronic Hepatitis C

Dyky B.M., Hryzhak I.H., Tkachuk Z.Yu., Ostiak R.S., Vaskul N.V. (Ivano-Frankivsk)
Viral-Immunological and Haematological Effects of Nuclex in Patients with HIV-Infection

Rudenko A.O., Muravska L.V., Berestova T.H., Andreyeva O.H., Dyachenko P.A., Parkhomets B.A., Sydorova Zh.P. (Kyiv)
Optimization of Treatment of Injuries of the Nervous System Caused by Viruses Family of Herpes

Usachova O.V. (Zaporizhzhia)
Some Clinical and Immunological Characteristics of Congenital and Early Postnatal Cytomegaloviral Infection in Children of Early Age

Pishak V.P., Zakharhuk O.I., Chernovska N.V., Kryvchanska M.I., Vysotska V.H., Lomakina Yu.V., Myronyuk M.B. (Chernivtsi)
Epidemiology and Distribution of Ascariidosis in Chernivtsi Region

Honcharenko V.V., Dzhorayeva S.K., Hayduchok I.H., Volkov T.O., Voliansky A.Yu. (Kharkiv, Lviv)
Influence Feature of Causative Agents of Family Chlamydiaceae on Viability Interweaving Cell Line of Different Origin

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Копча В.С., Андрейчин М.А., Ребенок Ж.О., Давидович О.В., Давидович Н.Я., Легеза К.М., Шпікула Н.Г. (Тернопіль; Мінськ, Білорусь; Київ)

Сучасні антибіотики та принципи раціональної антибіотикотерапії (частина I)

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

Роль бактерійної транслокації в патології

Трихліб В.І., Ткачук С.І., Якубенко Ю.П., Дедков В.М., Горобчук С.І., Сельменський А.І. (Київ)

Поєднання тропічної малярії та ботулізму

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Богадельніков І.В., Мужецька Н.І., Здирко О.В., Вяльцева Ю.В. (Сімферополь)

Мікробіота – другий мозок людини?

Андрейчин М.А. (Тернопіль)

Коментар головного редактора журналу “Інфекційні хвороби”

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

Перспективи розробки способів і засобів антивірусної терапії

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Кравченко Л.Г., Рижигова Т.І., Радюк Л.П., Нікітіна А.О., Мельник Л.П. (Одеса)

Випадок дирофіліаріозу в підлітка

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

До 70-річчя Миколи Андрійовича Колодія

Чемич М.Д., Івахів О.Л. (Суми, Тернопіль)

Конференція інфекціоністів у Сумах

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

Kopcha V.S., Andreychyn M.A., Rebenok Zh.O., Davydovych O.V., Davydovych N.Ya., Leheza K.M., Shpikula N.H. (Ternopil; Minsk, Belarussia; Kyiv)

55 Modern Antibiotics and Principles of Rational Treatment by Antibiotics (Part I)

Odinets T.M., Karimov I.Z., Shmoylov D.K., Odinet O.A., Dehtyaryova A.O. (Simferopol)

71 Role of Bacterial Translocation in Pathology

Trykhllyb V.I., Tkachuk S.I., Yakubenko Yu.P., Dedkov V.M., Horobchuk S.I., Selmensky A.I. (Kyiv)

76 Combination of Tropical Malaria and Botulism

DISCUSSION AND RELEABLE

Bohadelnikov I.V., Muzhetska N.I., Zdyrko O.V., Vialtseva Yu.V. (Simferopol)

82 Is Microbiome the Second Brain of Human?

Andreychyn M.A. (Ternopil)

85 The Journal “Infectious Diseases” Editor-in-Chief’s Comment

Bondarenko A.M. (Kryvy Rih Dnipropetrovsk region)

87 Prospects of the Development of Ways and Means of Antiviral Therapy

BRIEF REPORTS

Kravchenko L.H., Ryzhykova T.I., Radiuk L.P., Nikitina A.O., Melnyk L.P. (Odesa)

102 Teenager Has a Case of Dirofilariosis

JUBILEES AND EVENTS

104 To the 70th Anniversary of Mykola Andriyovych Kolodiy

Chemych M.D., Ivakhiv O.L. (Sumy, Ternopil)

105 Conference of Infectious Diseases Doctors in Sumy

© Деміховська О.В., 2011
УДК 616.34-022:576.89(430)

О.В. Деміховська

ЕПІДЕМІЯ ЕНЕС-ІНФЕКЦІЇ У НІМЕЧЧИНІ

Відомство охорони здоров'я та соціального захисту федеральної землі Мекленбург-Померанія
(Німеччина)



Спалах інфекції, зумовленої E. coli, що продукує шига-токсин (ЕНЕС), в 2011 р. був найбільшим у Німеччині і найбільшим спалахом гемолітико-уремічного синдрому (ГУС) у всьому світі. Наведено епідеміологічну, клінічну і мікробіологічну характеристику цього незвичайного спалаху. Описані заходи, до яких вдавалися заклади охорони здоров'я і безпеки продовольства Німеччини та Європи, щоб ідентифікувати причинного агента і фактори передачі збудника з метою недопущення подальших випадків хвороби.

Ключові слова: епідемія, ЕНЕС-інфекція, Німеччина.

Червень 2011, Німеччина...

Перші сторінки газет величезними буквами сповіщають про нові жертви смертельної кишкової інфекції, що призводить до ниркової недостатності. ЕНЕС.... Ця аббревіатура збудника, який більшість населення за звичкою називає вірусом, декілька тижнів не зникає зі сторінок преси, радіо та телебачення. Після повідомлення з Гамбургу про те, що збудник знайдено на огірках з Іспанії, салатні свіжі огірки лежать на полицях супермаркетів незаймані за смішною ціною у 10 центів за штуку. Іспанія скаржиться європейській спільноті

на безпідставні звинувачення Німеччини щодо огірків, які нібито стали причиною епідемії смертельної інфекції. Після огірків підозра падає на помідори, усі види зеленого салату та паприки, взагалі на всі овочі, які вживають сирими. Німецькі фермери, які влітку не можуть продати свій зелений товар, зазнають величезних збитків.

Політики усіх рівнів сперечаються за право першими оголосити причини епідемії, які наступного дня спростовуються фахівцями.

Декілька тижнів тривала ця майже детективна історія пошуків причини епідемії, за якою стежила не тільки вся Німеччина, але й увесь світ. Тільки тоді, коли інфекція пішла на спад, зійшла з перших сторінок газет і новин, і політики поступились місцем фахівцям, настав час тверезого й ретельного наукового аналізу.

В основу цієї оглядової статті покладено офіційні звіти німецьких та європейських організацій про розслідування причин епідемії станом на кінець липня 2011 р. Автор залишає за собою право на коментарі очевидця та дискусію.

Отже, залишимо емоції й перебільшення і віддамося науковим фактам.

Збудник і хвороба до епідемії 2011 р.

Escherichia coli – звичайний комменсал кишкової мікрофлори людини. Завдяки обміну плазмідями (бактеріофагами) з іншими представниками родини *Enterobacteriaceae* може набувати патогенних властивостей та спричиняти кишкові розлади. Розрізняють 5 типів діарея-генних *E. coli*, а саме: ентеротоксигенні (ETEC), ентероінвазивні (EIEC), ентеропатогенні (EPEC), ентероадгезивні або ентероаггративні (EAaggEC) та ентерогеморагічні (EHEC) [1]. Залежно від набутих факторів патогенності клінічна картина кишкових розладів набуває ознак або холери з водянистими випорожненнями («діарея мандрівників» через ETEC з холероподібним екзотоксином), або дизентерії з кров'янистими випорожненнями (EIEC без токсину або EHEC з шигаподібним екзотоксином).

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Фактор адгезивності ентеропатогенних *E. coli*, так званий інтимін, що кодується геном *eae* («*attaching and effacing*»), сприяє адгезії *E. coli* до епітелію кишки. Таке саме призначення мають фімбрії ентероагрегативної *E. coli*. Проте ні адгезин, ні фімбрії не призводять до інвазії, тому випорожнення залишаються водянистими, хоча захворювання у дітей триває довго й перебігає здебільшого тяжко.

Раніше різні типи патогенних *E. coli* з метою лабораторної діагностики можна було досить просто підпорядкувати за допомогою серотипування за соматичним термостабільним О-антигеном та додатково за термолабільним (джгутиковим) Н-антигеном. Кожному типу патогенних *E. coli* більш-менш відповідали певні серотипи за О-антигеном (наприклад, O26, O111 та O157:H7 належали до ЕНЕС). В еру панування молекулярно-біологічних методів лабораторної діагностики підпорядкування до певного типу здійснюється після визначення відповідних генів.

Ентерогеморагічна *E. coli* (ЕНЕС) володіє цілим спектром патогенних факторів, головним з яких є цитотоксин. Він кодується помірним бактеріофагом і викликає загибель клітин *HeLa* та *Vero in vitro* (тому іноді його називають веротоксин). За властивостями та патологічною дією веротоксин нагадує екзотоксин *Shigella dysenteriae*, звідти ще одна назва – шигатоксин (*stx*). Шигатоксин буває двох типів: шигатоксин типу 1 та типу 2 (*stx 1*, *stx 2*), які кодуються різними генами. Більшість ЕНЕС продукує шигатоксин 1, рідше виявляються ЕНЕС з шигатоксином 2 або двома разом (*stx 1* та *stx 2*). Але саме *stx 2* частіше асоціюється з гемолітико-уремічним синдромом (ГУС). Одним із специфічних для ЕНЕС фактором патогенності є інтимін, який кодується геном *eae* (аналогічно ЕРЕС). Завдяки комбінації цитотоксичних та адгезивних факторів патогенності ЕНЕС викликає тяжкі ураження слизової оболонки кишки, які проявляються кров'янистими випорожненнями (перша клінічна ознака ЕНЕС-інфекції), а також приблизно у кожного десятого захворілого ускладнюється ГУС. Ця системна мікроангіопатична гемолітична анемія в поєднанні з нирковою недостатністю є головною загрозою життю пацієнта з ЕНЕС-інфекцією.

Згідно з німецьким законом про захист від інфекцій (Infektionsschutzgesetz, IfSG [2]) та стандартних визначень випадків інфекцій [3], обов'язковій реєстрації підлягають випадки ЕНЕС-гаст-

роентериту, якщо доведено утворення шигатоксину імуноферментним (ІФМ) чи молекулярно-біологічним методом (ПЛР) у пробах калу та (або) в ізольованій культурі *E. coli*.

Діагностика ентеропатичного ГУС здійснюється, навпаки, за клінічними ознаками і не потребує лабораторного підтвердження виділенням відповідного штаму *E. coli*. Характерна триада клінічних ознак ГУС, а саме гостра ниркова недостатність, гемолітична анемія та тромбоцитопенія. Проте наявність неінфекційних причин гемолітичного синдрому виключає можливість підпорядкування хвороби як ЕНЕС-інфекції.

За даними офіційної реєстрації [4], з 2001 по 2010 рр. у Німеччині було зареєстровано всього 696 випадків гемолітично-уремічного синдрому. Кількість зареєстрованих випадків ЕНЕС-інфекції коливалась щорічно від 925 до 1 183 випадків (захворюваність 1,21 на 100 тис. населення). Майже половина усіх захворілих на ЕНЕС і дві третини хворих на ГУС були молодше 5 років, тобто ЕНЕС завжди була насамперед дитячою інфекцією.

Найбільш відомий збудник ЕНЕС-інфекції – це штам *E. coli* O157:H4, який, починаючи з першого повідомлення в 1977 р., викликав чимало спалахів інфекції у всьому світі [5]. У Німеччині частка цього серотипу збудника ЕНЕС-інфекції ледве досягає 20 %. Серед найбільш розповсюджених токсигенних штамів *E. coli* у різні роки знайдені серотипи O26, O91, O103 та O145.

Головним резервуаром ЕНЕС-інфекції вважаються жуйні тварини, насамперед корови, вівці, кози. Проте людина є не менш важливим джерелом збудника, бо тривале безсимптомне носійство токсигенних *E. coli* продовжує передачу інфекції контактним шляхом після вибухових спалахів, пов'язаних із вживанням контамінованих фекаліями продуктів тваринного походження (наприклад, сире молоко, термічно не оброблене м'ясо або ковбаси). У літературі описані декілька спалахів, пов'язаних із вживанням сирих овочів (шпинат, пророщене насіння) [5]. Варто уваги, що в багатьох випадках, незважаючи на ретельний лабораторно-епідеміологічний аналіз, джерело збудника для контамінованого продукту так і не було знайдено.

Узагальнена епідеміологічна характеристика ЕНЕС-інфекції до 2011 р. представлена у таблиці 1.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Таблиця 1

Ознаки ЕНЕС-інфекції у Німеччині в доепідемічний період (2001-2010 рр.) і в період епідемії 2011 р. [4-6]

Ознака	2001-2010	2011 (травень-липень)
Епідеміологія		
Рівень захворюваності:		
на ЕНЕС-гастроентерит: абс.	9915 (всього)	3075*
на 100 тис. нас. (щорічно)	1,21 (1,02-1,38)	3,66
на ГУС: абс.	696 (всього)	732*
на 100 тис. нас. (щорічно)	0,08 (0,05-0,14)	0,86
Співвідношення		
ГУС / ЕНЕС-гастроентерит	1 : 15	1 : 4,2
% ГУС від ЕНЕС-інфекції	6,6 %	19,0 %
Летальність: абс.(%)		
ЕНЕС-гастроентерит	<0,01 %	17* (0,55 %)
ГУС	3-5 %	28* (3,8 %)
Середній вік (медіана)		
ЕНЕС-гастроентерит	17,5 років	47 років **
ГУС	8 років	43 роки **
% дітей до 5 років		
з ЕНЕС-гастроентерит	48,9 %	6,3 %**
з ГУС	68,7 %	1,4 %**
% жінок серед захворілих:		
на ЕНЕС-гастроентерит	61 %	59 %**
на ГУС	56 %	68 %**
Сезонність	Протягом року	Травень-липень
Фактори передачі	Продукти тваринництва (молоко, м'ясо), овочі	Пророщене насіння
Географічна розповсюдженість	Усі регіони Німеччини	Переважно 5 північних федеральних земель
Інкубаційний період	3-4 дні (для O157)	8 днів (2-15)
Клініка:		
Розвиток ГУС після початку гастроентериту (в середньому)	7 днів (для O157)	5 днів
Ускладнення ГУС	Тривала ниркова недостатність	Неврологічні (напр. <i>Status epilepticus</i>)
Збудник:		
Серотип	Різні, найчастіше O26, O91, O103, O157	O104:H4
Токсин	Шигатоксин типу 1 (stx 1)	Шигатоксин типу 2 (stx 2a)
Інші фактори патогенності	Інтимін (eae)	Адгезивні фібрії (AAF/I)
Антибіотикорезистентність	Звичайна для <i>E. coli</i> чутливість до багатьох АБ	<i>ESBL</i> -продуцент, мультирезистентність

Примітки: * – тільки підтверджені випадки, згідно з німецьким стандартним визначенням [7], станом на 25.07.2011.

** – середній вік і частка від «ранніх» випадків (у травні-червні 2011) [5].

Актуальна епідемія ЕНЕС-інфекції у Німеччині

Збудник

Штам *E. coli*, який спричинив епідемію у північній Німеччині, за багатьма ознаками відрізняється від штамів, що циркулювали поза епідемією [6, 8, 9]. Перш за все, він має дуже рідкий серотип O104:H4, який не охоплюється звичайним набором діагностичних сироваток для клінічних

лабораторій. Шляхом секвенування було доведено, що епідемічний штам має 93 % подібності з одним із відомих EaggEC-штамів з Центральної Африки, що мають людське походження, причому епідемічний штам має адгезивні фібрії першого типу (AAF/I) на відміну від більшості інших EaggEC (AAF/III).

До ЕНЕС-специфічних властивостей належить тільки шигатоксин, що кодується бактеріофагом.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Головна відмінність *E. coli* O104:H4 від більшості позаепідемічних ЕНЕС-штамів – це тип шигатоксину 2 (субтип 2a), а також відсутність гену *eae*, що кодує інтимін. За попередніми спостереженнями, 97 % штамів, знайдених у дітей, хворих на гемолітико-уремічний синдром у Німеччині та Австрії, мали інтимін. І навпаки, у штамів, ізолюваних від дорослих з ГУС, інтиміну здебільшого не було [5].

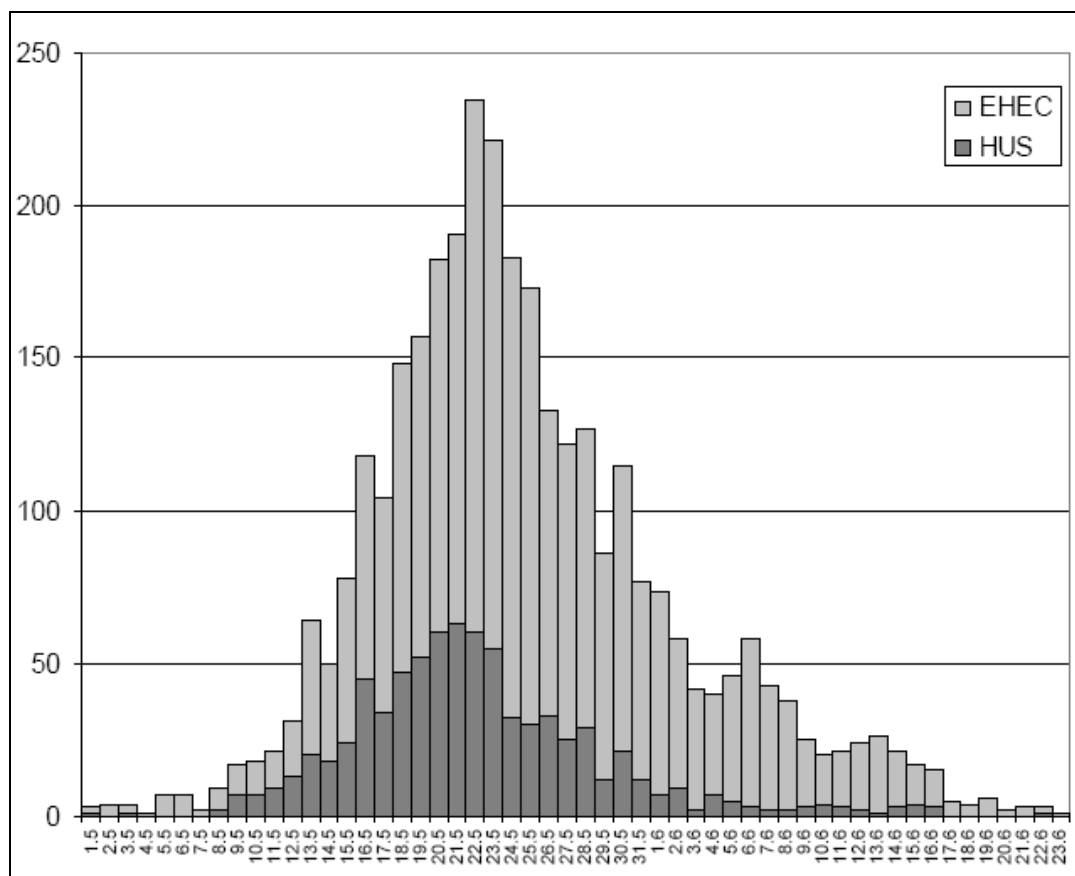
Ще одна додаткова властивість епідемічного штаму – його незвичайна антибіотикорезистентність, завдяки продукції β -лактамаз широкого спектру дії (ESBL – *Extended-Spectrum Beta-Lactamase*). Це робить штам нечутливим до усіх β -лактамних антибіотиків, включаючи третє поколі-

ння цефалоспоринів. Плазмід, яка відповідає за продукцію ESBL в епідемічному штаму, аналогічна найчастішому типу плазмід, що знайдена у нозокоміальних штамів ESBL-*E. coli*.

Таким чином, епідемічний штам є найвірогідніше рекомбінантом двох патогенних *E. coli*, причому він має більше спільного з ентероагрегативною *E. coli* (EaggEC), ніж з ентерогеморагічною (EHEC).

Епідеміологія

Підозра на великий спалах ЕНЕС-інфекції виникла після 19 травня 2011 р. у Гамбурзі. Пік захворюваності був зареєстрований 22 травня. Розподіл випадків ЕНЕС-гастроентериту та ГУС у травні-червні 2011 року зображений на мал. 1.



Мал. 1. Кількість випадків гастроентериту, спричиненого *E. coli* O104:H4 (EHEC), та гемолітико-уремічного синдрому (HUS), зареєстрованих у Німеччині з 1.05 до 23.06.2011 [6].

26 липня 2011 р. Інститут Р. Коха офіційно оголосив закінчення спалаху на підставі відсутності нових випадків ЕНЕС-інфекції протягом трьох тижнів [10]. Згідно з цим заключним повідомлен-

ням, під час спалаху ЕНЕС-інфекції, спричиненої штамом O104:H4, станом на 25 липня 2011 р. у Німеччині зареєстровано всього 4 321 випадок ЕНЕС-інфекції, **включаючи усі підозрілі випад-**

ки. Серед них 852 хворих на ГУС та 3 469 випадків ЕНЕС-гастроентериту (без розвитку ГУС). Серед усіх 50 померлих 18 хворіли на ЕНЕС-гастроентерит та 32 на гемолітико-уремічний синдром [10]. Згідно з даними Європейського Центру з контролю за інфекціями (ECDC), станом на 26.07.11 р. ще у 12 країнах Європи поза Німеччиною зареєстровано 125 випадків *E. coli* O104:H4-інфекції, серед яких 76 хворих на гастроентерит та 49 – на ГУС з одним летальним випадком. Найбільша кількість випадків після Німеччини зареєстрована у Швеції (53 хворих, з них 18 – на ГУС з одним летальним випадком) [11]. Проте майже всі ці захворювання, за винятком Франції, так чи інакше були пов'язані з випадками у Німеччині (подорожі, контакти).

Відмінності актуальної епідемії порівняно з попередніми роками узагальнені у таблиці 1.

Клініка

Усі хворі на ГУС були госпіталізовані. Частка госпіталізованих з ЕНЕС-гастроентеритом склала 59 %.

Клінічна картина епідемічних випадків ЕНЕС-інфекції відрізнялась подовженим інкубаційним періодом (табл. 1), а також тяжкістю симптомів і перебігом хвороби. ЕНЕС-гастроентерит перебігав у більшості випадків з дизентерієподібними симптомами, а саме з кров'яним проносом і спастичними болями у животі. Блювання як третій симптом гастроентериту виявляли частіше у дітей, ніж у дорослих. Майже у кожного п'ятого хворого (18-20 %) значно раніше, ніж було описано, іноді вже на другий день після початку гастроентериту (у середньому через 5 днів) розвивався гемолітико-уремічний синдром.

Згідно зі стандартним визначенням епідемічного випадку [7], клінічний діагноз ентеропатичного гемолітико-уремічного синдрому підтверджується у разі, якщо після початку гастроентериту розвиваються принаймні два із наступної тріади симптомів, а саме: 1 – гемолітична анемія, 2 – тромбоцитопенія ($\leq 150\,000$ клітин/мл), 3 – порушення ниркових функцій, визначене як принаймні один з наступних критеріїв: обмеження функцій нирок (наприклад, підвищення креатиніну у сироватці крові, олігурія (< 500 мл сечі на добу) або ниркова недостатність (анурія < 100 мл сечі на добу); протеїнурія; гематурія.

За спостереженнями клініцистів, щоденні лабораторні аналізи крові з визначенням кількості тромбоцитів, а також рівня креатиніну та лактатдегідрогенази дозволяли раніше розпізнати ГУС [5].

Частота і швидкість розвитку ентеропатичного ГУС, підвищена летальність та додаткові неврологічні ускладнення свідчать про тяжкий перебіг ЕНЕС-інфекції і, мабуть, є наслідком особливих токсигенних та адгезивних властивостей збудника.

Лабораторна діагностика ЕНЕС-інфекції

Важливість швидкої, чутливої та специфічної лабораторної діагностики збудника в умовах епідемії не підлягає сумніву. У повсякденній практиці рутинних лабораторій ЕНЕС-інфекція завжди належала до найбільш трудомістких розділів мікробіологічної діагностики, бо, окрім класичної мікробіології з етапом збагачення матеріалу та двох етапних серотипувань ізолюваної культури, вимагала ще комплексу додаткових методик (ІФА або ПЛР) для визначення шигатоксину. За цих умов негативний результат можна було одержати через 24 год, позитивний з виділенням ізолюваної токсигенної культури – мінімум через 48 год. Лабораторна діагностика епідемічного штаму додатково ускладнювалась неможливістю серологічної ідентифікації *E. coli* комерційними груповими та типовими сироватками. За цими обставинами ключову роль в індикації епідемічного штаму *E. coli* відігравало визначення шигатоксину (оптимально типу 2) чи генів, які його кодують. Консультативна лабораторія з ГУС при університеті Мюнстера, володіючи великим досвідом та найбільш повною колекцією ЕНЕС-штамів, розробила методику полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для молекулярно-біологічного визначення епідемічного штаму та запропонувала її як швидкий метод діагностики для клінічних лабораторій Німеччини [8]. Преса миттєво підхопила цю пропозицію як сенсаційний «швидкий і доступний» метод діагностики «бактерії-вбивці». Фахівці ж досить прохолодно сприйняли цей метод, бо, незважаючи на відмінне обладнання багатьох німецьких клінічних лабораторій, далеко не кожна з них готова швидко впровадити метод від референсної лабораторії. Запропоновано декілька селективних середовищ, на яких колонії епідемічного штаму *E. coli* відрізняються від нормальної кишкової палички. Для *E. coli* O157 вже давно використовувався сорбітол-МасConkey-агар (SMAC), на якому вище зазначена бактерія, що ферментує сорбітол, утворює синьо-фіолетові колонії на відміну від жовтих або прозорих колоній «нормальної» *E. coli*. Епідемічний штам *E. coli* виростає на цьому середовищі у вигляді зелених колоній. Але більш важливою і надійною диференційно-діагностичною ознакою епідемічного штаму, без сумніву, є продукція ESBL. На ринку діагнос-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

тичних середовищ Німеччини ESBL-скринінг агар вже давно знайшов своє застосування. Проте мікробіологічна діагностика епідемічного штаму *E. coli* й досі залишається багатоетапною і складною. Усі рекомендації референсних лабораторій завжди є тільки рекомендованими, і остаточну схему діагностики кожна лабораторія визначає самостійно, виходячи зі своїх можливостей. Токсигенні штами з підозрою на *E. coli* O104:H4 кожна мікробіологічна лабораторія Німеччини має надіслати для підтвердження до референсної лабораторії (РЛ) бактерійних ентеритів при ІРК. Там після повного молекулярно-генетичного аналізу видається остаточний результат.

Пошуки причини епідемії та заходи для її припинення

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, з'ясувати причини спалаху кишкової інфекції можна шляхом епідеміологічних досліджень за типом «випадок-контроль», когортних досліджень і досліджень обмежених осередків (*cluster*). В основу цих досліджень покладені опитування захворілих про те, які саме страви чи продукти вони споживали у певний час відповідно інкубаційному періоду. Паралельне опитування і порівняння частки вживання кожного продукту чи страви здоровими та статистична обробка довершують дослідження [12].

Незабаром після початку спалаху (а саме 23 травня) в Інституті Роберта Коха була створена спеціальна оперативна група епідеміологів, яка провела у Гамбурзі перше дослідження («випадок-контроль») з приводу ЕНЕС-інфекції. Спочатку як вірогідні фактори передачі були відкинуті продукти тваринництва, як то молоко чи м'ясо. Під підозрою підпали сирі овочі. Знахідка епідемічного штаму *E. coli* на огірках з Іспанії та офіційна рекомендація Управління захисту споживачів і безпеки їжі (BVL, BfR) утриматися від споживання сирих овочів, а саме томатів, салатів, огірків, посилили серед населення паніку. Але повторні широкомасштабні дослідження гамбурзького продуктового ринку виявилися безрезультатними: жодної позитивної на епідемічний штам проби з овочів.

3 червня 2011 р. відбулося перше засідання міжвідомчої групи фахівців, створеної з ініціативи Федерального Міністерства харчування, сільсько-го господарства та захисту споживача, метою якого стало «визначення контамінованого харчового продукту та припинення епідемії». До складу цієї групи, названої Task Force ЕНЕС, увійшли провідні експерти відомств і дослідних інститутів усіх рівнів, включаючи європейський [6].

Завдяки дуже ретельному когортному дослідженню осіб, які у період з 12 по 16 травня вживали їжу в одному з ресторанів м. Любека (Північна Німеччина), під підозру підпало пророщене насіння. Невдачі попередніх досліджень пояснювалися тим, що пророщене насіння як самостійна страва майже не використовується, проте входить до складу багатьох салатів. Цього разу вдалося за допомогою фотографій, а також точних рецептів тих страв, які 176 опитаних осіб куштували майже місяць тому, довести, що усі особи (31), які захворіли на ЕНЕС/ГУС після харчування у цьому ресторані, їли у складі інших салатів пророщене насіння.

Наступним кроком було з'ясувати, звідки одержано рестораном пророщене насіння. Таким чином було знайдено невелике підприємство у Нижній Саксонії, яке вирощувало цей делікатесний продукт з насіння, одержаного, наприклад, з Єгипту. Простеження шляхів доставки готового пророщеного насіння до пунктів споживання привело до 41 осередку з більш ніж 300 випадками ЕНЕС-інфекції на території 6 федеральних земель [13, 14]. 10 червня споживачам було офіційно оголошено нові рекомендації, які реабілітували огірки, томати і салат, але категорично забороняли вживати пророщене насіння.

Отже, фактор передачі – контамінований продукт – знайдено, населення попереджено. Але як збудник потрапив на цей продукт, де знаходиться дійсне джерело інфекції? У пошуках відповіді на це питання фахівці обстежили персонал підприємства, воду, яка застосовувалась для виробництва, та сировину – не пророщене насіння.

На момент обстеження усі проби виявились негативними (вільними від *E. coli* O104: H4). Поглиблені епідеміологічні дослідження довели, що з багатьох видів насіння тільки насіння *Trigonella foenum-graecum* найвірогідніше містило збудника. Цей вид насіння був імпортований у Німеччину з Єгипту та вироблявся у певні дні тижня. Саме у ці дні працювали 3 співробітники, які захворіли на ЕНЕС-інфекцію. Аби довести, чи були вони джерелом збудника, чи самі стали жертвами контамінованого продукту, виявилось неможливим.

Вирішальну роль у визначенні джерела зіграв відносно невеликий спалах ЕНЕС-інфекції у Франції наприкінці червня. 12 випадків ЕНЕС/ГУС-інфекції із *E. coli* O104:H7 було зареєстровано після вживання пророщеного вдома насіння того ж самого сорту, імпортованого з Єгипту однією з компаній у Великій Британії, тобто цілком незалежно

від Німеччини. Цей факт дав підставу оголосити контаміноване насіння *Trigonella foenum-graecum*, імпортоване з Єгипту у 2009 р., причиною ЕНЕС-інфекції у Німеччині та Франції.

У звіті федерального інституту з оцінки ризику (BfR) від 11 липня 2011 р. [14] надається детальний огляд літератури про надзвичайну стійкість *E. coli* O157 у зовнішньому середовищі, а саме до висихання, низьких і високих температур та рН, до 2 % розчину хлору, до солі і кислоти, випромінювання та інших засобів консервації або деконтамінації харчових продуктів. Подібні експерименти з епідемічним штамом *E. coli* O104 ще не проведені або не опубліковані. Наводяться дані про те, що ентерогемолітична або агрегативна кишкова паличка легко утворює біоплівки, у складі яких особливо довго зберігає життєздатність. Не виключено знаходження збудника не тільки на поверхні, але й усередині насіння.

Тому єдиний надійний засіб знищення ЕНЕС-збудника на харчових продуктах – це термічна обробка мінімум дві хвилини до 72 °C у ядрі або комбінація температури та підвищеного тиску. Складність елімінації контамінованого продукту полягає у тому, що насіння *Trigonella foenum-graecum* входить до складу або використовується для виготовлення багатьох продуктів, наприклад прянощів (гірчиця, карі), чаїв, сиру тощо.

Згідно з наполегливими рекомендаціями Європейського комітету з безпеки їжі (EFSA), а також німецького федерального інституту з оцінки ризику (BfR), контаміновані партії імпортованого насіння мають бути вилучені від виробника або приватного споживача. Надалі слід утримуватись від вживання термічно не обробленого пропущеного насіння [15].

Знайти і вилучити усе насіння, підозріле на контамінацію, – наступна мета німецьких та європейських організацій, які відповідають за безпеку їжі та захист споживача.

Мета системи охорони здоров'я на сучасному етапі – мінімізувати розповсюдження інфекції контактним шляхом серед людей як у Німеччині, так і в Європі взагалі. Враховуючи розповсюджене і тривале бактеріоносійство патогенної *E. coli*, особливу увагу слід приділяти лабораторним дослідженням перехворілих і контактних осіб. Треба вживати заходів з обмеження контактів носіїв або недопущення їх до виготовлення їжі чи виробництва харчових продуктів. Для профілактики зараження досить ретельного дотримання особистої та кухонної гігієни [16].

Дискусія

Для українського фахівця, вихованого на теорії Л.В. Громашевського, було б мабуть зайвим нагадувати, що джерело класичної кишкової інфекції, якою є також ЕНЕС-інфекція, це людина, механізм передачі – фекально-оральний з трьома шляхами передачі: контактним, водним та з їжею. Пошуки фактору передачі, тобто, наприклад, визначення, який саме продукт чи страва містила збудника і спричинила зараження захворілих, мають допоміжне значення для знаходження власне джерела збудника.

В епідеміологічній практиці на Заході пошуками фактору передачі, який потім, принаймні у широкій пресі, і називається причиною спалаху, починається і часто закінчується епідеміологічне розслідування. Мабуть ще й тому, що головне питання, що постає перед епідеміологами, це «Що робити?», а не «Хто винен?».

Однією з особливостей організації профілактичних і протиепідемічних заходів при кишкових інфекціях у Німеччині є те, що існує чітке розмежування функцій між службами охорони суспільного здоров'я, що має справу тільки з людьми, та захисту споживача і безпеки їжі (харчових продуктів), що в особі ветеринарної служби має право контролювати і досліджувати виробництво їжі на усіх етапах (але тільки неживі предмети). Коли йдеться, наприклад, про осередок кишкової інфекції, німецький епідеміолог (назвемо його так) не має права взяти на дослідження залишки підозрілих продуктів, а має викликати для цього колегу-ветеринара.

З початком цієї епідемії стало ясно, що тільки спільні, координовані дії приведуть до бажаного ефекту. Так, вже через два тижні після початку епідемії з ініціативи і під керівництвом Управління захисту споживачів та безпеки їжі у Німеччині (BVL) була створена міжвідомча група фахівців (Task Force EHEC), метою якої стало «визначення контамінованого харчового продукту та припинення епідемії». До групи увійшли фахівці загальнонімецьких дослідницьких інститутів (RKI, BfR), європейських організацій (EFSA, ECDC), а також представники земельних (місцевих) адміністративних органів.

Дуже активними, але часом нічим не стриманими і непередбачуваними учасниками усіх подій були засоби масової інформації.

Комплексна робота фахівців у всіх напрямках дозволила виявити спочатку продукт, який послужив фактором передачі, а потім місце (підприєм-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ство), звідки цей продукт потрапив до споживача і спричинив захворювання. Проте майже для двох третин усіх захворілих фактор передачі так і не був з'ясований.

Не можна переоцінити грандіозну роботу з вивчення епідемічного штаму. У лічені дні був розшифрований плазмідний склад цієї рекомбінантної кишкової палички. Молекулярно-біологічний аналіз епідемічного штаму і порівняння його з усіма відомими ентеропатогенними штамами із колекцій референсних лабораторій Інституту Роберта Коха (Берлін) та Університету Мюнстера дозволяє передбачити його походження від людини. У літературі описані спорадичні випадки захворювань, зумовлених stx2-позитивною *E. coli* O104:H4, зокрема один випадок у Фінляндії після поїздки в Єгипет [14].

Мабуть саме комплекс незвичайних властивостей епідемічного штаму (stx 2, відсутність інтиміну, ентероаггративні фімбрії) пояснює особливості клініки (подовжений інкубаційний період, частота і швидкість розвитку ГУС після ЕНЕС-гастроентериту) та демографічного розподілу захворілих (переважно дорослі та жінки).

Але джерело збудника для контамінованого насіння так і не знайдено, хоча шукати його, за даними епідеміологічних досліджень, слід поза Європою.

Епідемія ЕНЕС-інфекції мала також економічні наслідки. Після відкритих дебатов у пресі з приводу пошуків причини епідемії населення й досі купує на 30 % менше зеленого салату, ніж звичайно у цей сезон. Європейська рада виділила 227 млн Євро на відшкодування втрат фермерам. Найбільшу суму одержали підприємці Іспанії (71 млн), Польща, Італія та Нідерланди отримали відповідно 46, 34 та 27 млн. 16 млн, одержані німецькими фермерами, не покривають половину втраченого, як було їм обіцяно у розпал епідемії.

З початком липня 2011 р. кількість випадків ЕНЕС-інфекції у Німеччині знизилася до звичайної захворюваності для даного сезону. Епідемічний штам *E. coli* O104:H4 поступився місцем іншим різноманітним серотипам ентеропатогенної і токсигенної кишкової палички. Три тижні (тобто два максимальних інкубаційних періоди) не було зареєстровано жодного нового випадку *E. coli* O104:H4-інфекції. Це дало підставу Інституту Роберта Коха 26 липня 2011 р. офіційно оголосити закінчення спалаху.

Проте, зважаючи на тривалий період безсимптомного бактеріоносійства у певної кількості пе-

рехворілих, не виключено виникнення поодиноких випадків через контактний шлях передачі.

Висновки

1. Спалах у Німеччині можна характеризувати як найбільшу епідемію ЕНЕС-інфекції в країні та найбільший спалах ГУС в усьому світі.

2. Збудник – *E. coli* O104:H4 виробляє шигатоксин типу 2 та володіє численними плазмідами з додатковими факторами вірулентності, у тому числі мультирезистентністю до антибіотиків за рахунок продукції ESBL.

3. Клініка (подовжений інкубаційний період, частота і швидкість розвитку ГУС після ЕНЕС-гастроентериту) та демографічний розподіл захворілих (переважно дорослі й жінки) відрізняє епідемію у Німеччині від усіх раніше описаних спалахів ЕНЕС-інфекції, наприклад з *E. coli* O157.

4. Фактор передачі – контаміноване насіння *Trigonella foenum-graecum*, яке було імпортовано з Єгипту, пророщене німецьким підприємством і вжито сирим багатьма споживачами. Джерело збудника, яким, за непрямыми ознаками, має бути людина, не було знайдено.

Література

1. Pathogenic *E. coli*. Online Textbook of Bacteriology. – University of Wisconsin–Madison Department of Bacteriology. – <http://www.textbookofbacteriology.net/e.coli.html>.
2. Federal Ministry of Justice. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG). [Regulation on preventing and control of infectious diseases in humans (Act on protection against infection)]. 20 Jul 2000. German. – <http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/ifsg/gesamt.pdf>
3. Robert Koch Institute (RKI). Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. [Case definitions for the surveillance of notifiable infectious diseases in Germany]. RKI. 2007. German. – http://www.rki.de/CLN_178/nn_200710/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Falldefinition.templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Falldefinition.pdf
4. Robert Koch Institute (RKI). SurvStat@RKI. Berlin: RKI. [Accessed 26 July, 2011]. German. – <http://www3.rki.de/SurvStat>
5. Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany : Preliminary Report / Frank C., Werber D., Cramer J.P. et al. // N. Engl. J. Med. – 2011. – http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1106483?query=featured_home&#t=abstract
6. RKI: Technical Report EHEC/HUS O104:H4 Outbreak Germany, May/June 2011. – http://www.rki.de/CLN_178/nn_217400/EN/Home/EHEC_Report,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EHEC_Report.pdf
7. Robert Koch Institute (RKI). Case definition for HUS-cases associated with the outbreak in the spring 2011 in Germany. – http://www.rki.de/CLN_116/nn_217400/EN/Home/

HUS_Case_definition,templated=raw,property=publicationFile.pdf/HUS_Case_definition.pdf

8. , Characterisation of the Escherichia coli strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study / Bielaszewska M., Mellmann A., Zhang W. et al. // Lancet Infect. Dis. – 2011, published online June 23, 2011 DOI:10.1016/S1473-3099(11)70165-7

9. RKI. National Reference Center for Salmonellas and other bacterial enteric pathogens. Characterization of EHEC O104:H4. – http://www.rki.de/cln_151/nn_217400/EN/Home/EHECO104,templated=raw,property=publicationFile.pdf/EHECO104.pdf

10. RKI: EHEC/HUS O104:H4 – Der Ausbruch wird als beendet betrachtet. Pressemitteilung vom 26.07.2011 [RKI. The outbreak is finished. Press release on 26.07.2011. German]. – http://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2011/11_2011.html

11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Shiga toxin-producing E. coli (STEC): Update on outbreak in the EU (26 July 2011, 11:00) – http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvic/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC_DispForm.aspx?List=512ff74f%2D77d4%2D4ad8%2Db6d6%2Dbf0f23083f30&ID=1165&RootFolder=%2Fen%2Factivities%2Fsciadvic%2FLists%2FECDC%20Reviews

12. WHO: 2008. Foodborne Disease Outbreaks: Guidelines for Investigation and Control. – http://www.who.int/foodsafety/publications/foodborne_disease/outbreak_guidelines.pdf

13. European Food Safety Authority (EFSA). Tracing seeds, in particular fenugreek (Trigonella foenum-graecum) seeds, in relation to the Shiga toxin-producing E. coli (STEC) O104:H4 2011 Outbreaks in Germany and France. European Food Safety Authority, technical report. [published on 5 July 2011]. – <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/176e.pdf>.

14. BfR: Bedeutung von EHEC O104:H4 in Bockshornkleesamen, die zu anderen Lebensmitteln als Sprossen und Keimlingen weiterverarbeitet werden. Stellungnahme Nr. 031/2011 des vom 26. Juli 2011 [Federal Institute for Risk Assessment. Meaning of EHEC O104:H4 in the fenugreek seeds which are processed to other food than sprouts and shoots (germ buds)].

Statement from 26.07.2011. German. – http://www.bfr.bund.de/cm/343/bedeutung_von_ehec_o104_h4_in_bockshornkleesamen_die_zu_anderen_lebensmitteln_als_sprossen_und_keimlingen_weiterverarbeitet_werden.pdf

15. Federal Institute for Risk Assessment. (BfR) EHEC: BfR, BVL and RKI issue specified consumption recommendations for uncooked sprouts and shoots (germ buds) // Press release Nr. 23/2011 on 21.07.2011

16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Public health advice on prevention of diarrhea illness with special focus on Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC), also called verotoxin – producing E.coli (VTEC) or enterohaemorrhagic E. coli (EHEC). Prevention measures. [June, 11, 2011]. – http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/escherichia_coli/prevention_measures/Pages/prevention_measures.aspx.

EHEC OUTBREAK IN GERMANY

O.V. Demikhovska

SUMMARY. The outbreak of Shiga-toxin-producing E. coli (EHEC) in year 2011 was the largest HUS/ EHEC outbreak event in Germany and the largest haemolytic-uraemic syndrome (HUS) outbreak around the world that has ever been described. This review provides descriptive epidemiologic, clinical and microbiologic information on this unusual outbreak. The efforts of all levels of public health and food-safety authorities in Germany and Europe to identify the causative agent and the vehicle of infection in order to prevent further cases of disease were described.

Key words: outbreak, EHEC, Germany.

Отримано 1.08.2011 р.

Н.А. Васильєва, Л.Я. Дементьєва, Я.І. Йосик

АНАЛІЗ ІНФОРМАТИВНОСТІ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ГРИПУ ТА ІНШИХ ГРВІ

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

Підвищення інформативності етіологічного розшифровування діагнозів грипу та інших ГРВІ залежить від дотримання термінів і технології забору матеріалу від хворого, а також розширення спектру вірусологічних досліджень за рахунок новітніх технологій. Серологічні дослідження залишаються додатковим методом.

Ключові слова: грип та інші ГРВІ, вірусологічні та серологічні дослідження, ПЛР.

Необхідність встановлення етіологічного діагнозу інфекційного захворювання не викликає сумніву. Це зумовлено, насамперед, тим, що симптоми багатьох хвороб, спричинених різними збудниками, часто дуже схожі – наприклад, респіраторний синдром є характерним як для грипу та ГРВІ, так і для кору, легіонельозу, пневмонії як ускладнення черевного та висипного тифу і т.ін., що, звичайно, потребує різних підходів до лікування конкретного хворого. З другого боку, виявлення збудника дозволяє проаналізувати епідеміологічні закономірності, встановити його джерело і шляхи розповсюдження, зрештою, намітити комплекс протиепідемічних заходів для уникнення епідемічних ускладнень.

Специфічна діагностика інфекційних хвороб побудована на двох основних принципах – або повинен бути виділений сам збудник чи його компоненти – антигени, ДНК, або знайдено відповідь організму на цього збудника (специфічні антитіла, реакції клітинного імунітету, алергічні проби). Сучасний арсенал методів специфічної діагностики грипу (ГРВІ) дуже широкий – культивування вірусів, виявлення їх антигенів методами флюоресціюючих антител (МФА), імунохроматографічного аналізу (ІХА), генетичного матеріалу в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР), а також серологічної відповіді (ІФА, РЗК, РГГА і т.ін.). Проте на практиці у більшості випадків результати лабораторних досліджень часто дають негативні резуль-

тати, діагноз залишається клінічним, а лікування призначається *ex juvantibus*.

Мета роботи – проаналізувати ефективність лабораторної діагностики грипу та інших ГРВІ, виявити причини недостатньої інформативності досліджень.

Матеріали і методи

Проаналізовано матеріали досліджень вірусологічної лабораторії облСЕС під час епідемії грипу і при сезонному підвищенні захворюваності на грип та інші ГРВІ в епідсезони 2009/2010 і 2010/2011 рр. За цей час проведено більше 4 000 досліджень змивів із ротоглотки і носа в МФА, 296 – в ПЛР, парних сироваток крові від 507 людей. Динаміку титрів антитіл у парних сироватках крові визначали в реакції гальмування гемаглютинації (РГГА) з грипозними діагностикумами А/Н1N1, А/Н2N2, А/Н3N2, А/Н1N1sw, В (тест-системи виробництва РФ).

Результати досліджень та їх обговорення

Частота лабораторного підтвердження діагнозу грипу (табл. 1) в епідсезон 2009/2010 рр., під час епідемії, за даними серологічного дослідження, склала 43,7 % (у парних сироватках крові 124 хворих із 284 обстежених зафіксовано зростання титру антитіл у 4 рази і більше до різних вірусів грипу – А/Н1N1, А/Н2N2, А/Н3N2, А/Н1N1sw, В), у тому числі одночасно до двох збудників у 13 осіб, до 3 – у 10, до 4 – у 2 хворих (комбінації у 8,8 % з числа обстежених, або 20,2 % – з числа позитивних результатів) [1]. В епідсезоні 2010/2011 рр., коли епідемії не спостерігалось, досліджено парні сироватки крові від 223 людей; позитивну серологічну динаміку відзначено у 25,6 % (57) хворих, причому у 35,1 % (20) із них – у різних комбінаціях до 2 (у 14) і до 3 збудників грипу (у 6 чоловік).

За даними вірусологічного дослідження в МФА змивів із ротоглотки і носа вдалось розшифрувати діагноз у 27,0 % хворих з числа обстежених в

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

період епідемії (епідсезон 2009/2010 рр.). Етіологічна структура була представлена вірусами грипу А (27,3 %), грипу В (7,8 %), парагрипу (43,5 %), RS-вірусом (13,0 %), аденовірусом (8,4 %) [2].

В епідсезоні 2010/2011 рр. позитивними виявились результати МФА у 31,1 % обстежених, у структурі захворюваності грип А склав 7,2 %, грип

В – 19,6 %, парагрип – 35,6 %, аденовірусна інфекція – 17,6 %, RS-інфекція – 20,0 %. При дослідженні методом ПЛР (296 змивів із ротоглотки) позитивні результати склали 26,3 %, з яких: віруси грипу А («сезонного») – 5,1 %, пандемічного – 50,0 %, грипу В – 47,4 %. В ІХА усі обстеження виявились негативними.

Таблиця 1

Етіологічна структура захворюваності на грип та інші ГРВІ, %

Збудник	Епідсезон 2009/2010		Епідсезон 2010/2011	
	МФА	РГГА	МФА	РГГА
Грип А	27,3		7,2	
у т.ч. H1N1		20,1		4,0
H2N2		10,1		11,2
H3N2		13,7		9,4
H1N1sw		15,3		12,1
Грип В	7,8	13,2	19,6	0,45
Парагрип	43,5		35,6	
RS-інфекція	13,0		20,0	
Аденовірус	8,4		17,6	
% (+) результатів	27,0	43,7	31,1	25,6

Така низька інформативність вірусологічного (27,0 і 31,1 % під час епідемії та при звичайному сезонному підвищенні захворюваності) і серологічного (відповідно 43,7 і 25,6 %) досліджень аж ніяк не може задовольнити ані клініцистів, ані епідеміологів.

Ми проаналізували результати досліджень 44 хворих, які паралельно обстежені вірусологічно і серологічно. За загальноприйнятими критеріями, серологічно (зростання титру антитіл в 4 рази і більше) діагноз грипу підтверджено у 15 (34,1 %), вірусологічно грип та інші ГРВІ – в 11 (25,0 %), тобто приблизно з такою ж частотою, як і в усієї когорти. Проте вражає строкатість результатів. Так, у жодного з 4 хворих, де в МФА виявлено вірус грипу В, не відзначено зростання титру антитіл до цього збудника у динаміці, титри були високі вже у першій сироватці (1:320). У 6 пацієнтів реєструвалось зростання титру антитіл до вірусу А/H1N1sw – 1:40→1:320, 1:40→1:160, 1:80→1:320, і тільки в одного з них в МФА знайдено антиген вірусу грипу А і то «сезонного», ще в одного – парагрипу, решта – результати негативні. Слід зауважити, що у 19 (43,2 %) пацієнтів матеріал для МФА отримано пізно, часто вже за наявності ускладнень.

Результати лабораторних досліджень та їх коректна інтерпретація залежать від строків забору матеріалів. У літературі описані випадки виявлен-

ня вірусу грипу навіть через 150-180 днів після початку хвороби [3], але вони поодинокі. Цей науково доведений факт ніхто не заперечує. Проте завдання науки і практики дещо різні. З'ясувати тривалість виділення збудника – важливо і актуально, але практична охорона здоров'я вирішує питання діагностики, а для цього мають значення швидкість (якомога раніше), надійність (частіше), врешті-решт вартість аналізу. Навіть найсучасніші методи дослідження не допоможуть знайти те, чого у даний час і в даному місці немає. Важливо дотримання принципу «необхідності і достатності». Загально визнано, що вірус найчастіше можна виділити саме на початку хвороби, особливо за наявності катарального синдрому.

Безумовне значення мали строки забору матеріалу – при своєчасному (ранньому), до 5-го дня хвороби включно, результативність склала 82,2 %, з 6-го дня і пізніше – тільки 50,0 % ($p < 0,05$). Після госпіталізації вже з приводу ускладнень позитивні результати були лише у 15,8 % цих пацієнтів, і в усіх – винятково парагрип.

Очевидно, лікар із заплученими очима виконував наказ МОЗ, в якому приписано, що хворого обов'язково слід обстежувати вірусологічно. Більш доцільно було у подібній ситуації піти іншим шляхом ймовірного підтвердження діагнозу – визначити імунну відповідь. Проте серологічні дослі-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дження залишаються ретроспективним і додатковим методом, особливо зважаючи на результати вивчення напруги імунітету у здорового населення даної території. Не можна також виключити неспецифічну активацію гуморального імунітету у відповідь на іншого збудника, особливо у випадках одночасного зростання титру антитіл до кількох вірусів (20,2-35,1 % із загального числа осіб, які позитивно реагували, у відповідних епідсезонах).

Безумовно, слід враховувати й економічну складову – вартість лише тест-систем для лабораторного обстеження однієї особи, яка складає: за 1 аналіз МФА – 31 грн, РГГА – 8 грн (парні сироватки), IXA-cito-test – 40 грн, ПЛР – 325 грн.

Висновки

1. Важливою причиною низької інформативності лабораторного розшифровування етіологічного діагнозу грипу та інших ГРВІ є неправильний забір матеріалу для дослідження.

2. Для виявлення збудника слід забирати змив із ротоглотки (і носа) на початку хвороби (бажано в перші 1-3 дні), якщо пізніше – то лише за наявності катарального синдрому.

3. Оцінка серологічної відповіді є коректною тільки з урахуванням динаміки титру антитіл.

4. Підвищення ефективності лабораторної діагностики грипу та інших ГРВІ можливе за дотримання термінів і технології забору матеріалів від хворого, розширенні спектру лабораторних досліджень за рахунок новітніх технологій.

Література

1. Етіологічна структура грипу під час епідемії 2009 р. у Тернопільській області (за даними серологічного обстеження хворих) / Н.А. Васильєва, Л.Я. Дементьєва, Я.І. Йосик // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії: Матер. VIII з'їзду інфекціоністів України (6-8.10.10 р., Вінниця). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2010. – С. 214-216.
2. Результати оперативного епідеміологічного аналізу епідемії грипу та інших ГРВІ 2009 р. на Тернопільщині / Н.А. Васильєва, М.А. Андрейчин, Л.Я. Дементьєва // Профілактична медицина. – 2010. – № 1 (9). – С. 15-19.
3. Гострі респіраторні вірусні інфекції: навч. посіб. / [М.А. Андрейчин, В.П. Малий, Л.Я. Ковальчук та ін.]; за ред. М.А. Андрейчина, В.П. Малого. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – 304 с.

ANALYSIS OF INFORMATIVE LABORATORY DIAGNOSIS BY INFLUENZA AND OTHER ARVI

N.A. Vasylieva, L.Ya. Dementieva, Ya.I. Yosyk

SUMMARY. More informative etiological decode diagnoses of influenza and other ARVI depends on terms and technology collection of material from the patient, as well as expanding the spectrum of virological research by new technologies. Serologic studies are an additional method.

Key words: influenza and other acute respiratory viral infection, virological and serological studies, PCR.

Отримано 2.10.2011 р.

© Колектив авторів, 2011

УДК 616.21/.22-036.11-022.6-074:612.017

**В.М. Козько, О.І. Могиленець, Г.О. Соломенник, Г.І. Граділь, Н.Ф. Меркулова,
К.В. Юрко, О.М. Винокурова, Н.О. Єкімова, В.В. Нікітіна, О.І. Чірюкіна**

ДИНАМІКА ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Харківський національний медичний університет, Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня

Наведені результати дослідження інтерлейкіну-2 у сироватці крові хворих на ГРЗ. Розглянуто можливість використання показника для оцінки ефективності терапії.

Ключові слова: гострі респіраторні захворювання, інтерлейкін-2.

Одужання при вірусних інфекціях залежить від швидкості та повноти видалення з організму вірусу та уражених ним клітин, запобігання генералізації процесу, що визначається імунним статусом організму [1, 2]. Відомо, що головними ефекторними клітинами в боротьбі з внутрішньоклітинними збудниками є макрофаги, НК-клітини та Т-лімфоцити. Їх мікробіцидні та цитотоксичні властивості різко підвищуються під впливом різних цитокінів, які продукуються після активації антигенами збудника саме цих 3 популяцій клітин. Одним із ключових цитокінів є інтерлейкін-2 (ІЛ-2) [3, 4].

Цитокіновий статус відображає індивідуальну первинну реакцію на інфекційний агент і дозволяє оцінити характер перебігу процесів і прогнозувати вислід недуги [5, 6].

В останні роки вивченню ролі цитокінової мережі при захворюваннях органів дихання присвячена велика кількість робіт [2, 5-8], однак більшість з них є експериментальними.

Мета дослідження – дослідити вміст ІЛ-2 у сироватці крові хворих на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) залежно від періоду хвороби.

Пацієнти і методи

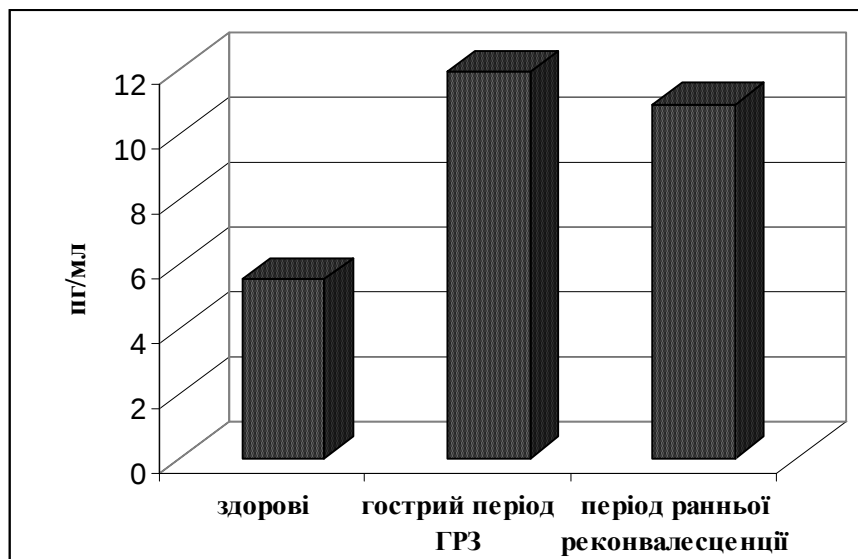
Під спостереженням перебувало 43 хворих на грип та інші ГРЗ, віком від 17 до 58 років. Серед обстежених було 28 (65,1 %) жінок і 15 (34,9%) чоловіків. Середній вік обстежених становив $(28,84 \pm 3,46)$ року. Рівень ІЛ-2 у сироватці крові визначали методом ІФА при довжині хвилі 450 нм за допомогою комерційних тест-систем (ТОВ «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Росія) у

гострий період захворювання та на тлі терапії (у період ранньої реконвалесценції). Також порівнювали динаміку ІЛ-2 у хворих з ускладненим та неускладненим перебігом ГРЗ. У динаміці вміст ІЛ-2 був визначений у 36 обстежених.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили методом варіаційної статистики з використанням критерію t Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Вміст ІЛ-2 у хворих на ГРЗ коливався від 0,2 до 30,3 пг/мл. У гострий період він становив $(11,92 \pm 1,43)$ пг/мл та достовірно перевищував такий у здорових осіб ($p < 0,01$) (мал. 1). У період ранньої реконвалесценції цей показник залишався достовірно вищим порівняно зі здоровими особами та становив $(10,91 \pm 1,68)$ пг/мл. Однак відмічалася тенденція до зниження вмісту ІЛ-2 порівняно з початком захворювання ($p > 0,05$). Таку динаміку вмісту ІЛ-2, імовірно, можна пояснити тим, що продукція ІЛ-2 є індукцибельною. Елімінація антигену, що викликав активацію лімфоцитів, призводить до зниження синтезу ІЛ-2 й експресії його рецепторів і до згасання проліферативної відповіді [3, 9]. Тобто, можна припустити, що тенденція до зниження вмісту ІЛ-2 у період ранньої реконвалесценції посередньо відображає зниження інтенсивності антигенного подразнення у цих хворих. Це збігається з даними про те, що, наприклад, при грипі в більшості випадків через 5-8 днів від початку захворювання відбувається елімінація вірусу [8].



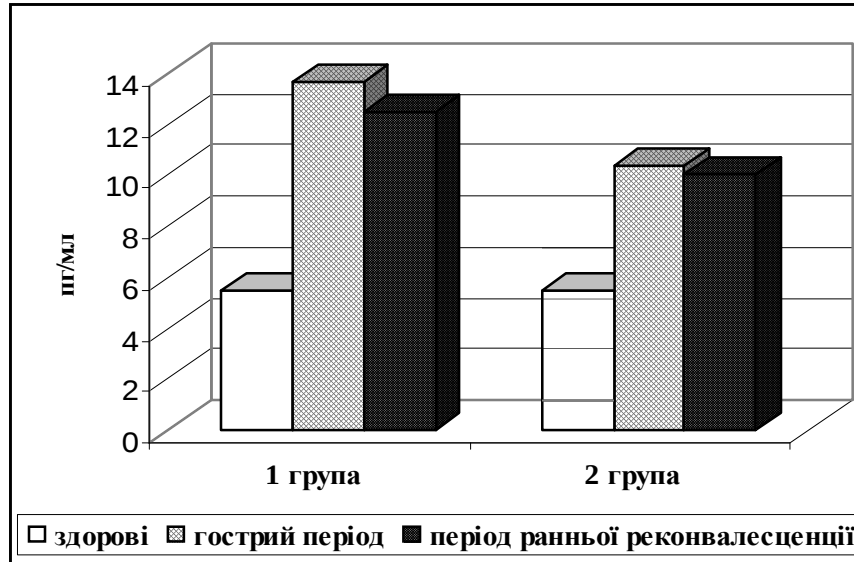
Мал. 1. Вміст ІЛ-2 у сироватці крові хворих на ГРЗ.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таким чином, можна зробити припущення, що на підставі вивчення динаміки вмісту ІЛ-2 у сироватці крові можна здійснювати контроль за антигенним навантаженням і тим самим визначати ефективність та необхідну тривалість етіотропної терапії.

Вивчення динаміки вмісту ІЛ-2 у хворих на ГРЗ, ускладнені негоспітальною пневмонією (НП) (1-а група, n=17), та ГРЗ з неускладненим перебігом

(2-а група, n=19) показало, що в гострий період захворювання у хворих обох груп відбувалося достовірне ($p<0,01$ та $p<0,05$ відповідно) підвищення цього цитокіну порівняно зі здоровими особами. У 1-й групі показник становив $(13,67 \pm 1,78)$ пг/мл і дещо перевищував такий у хворих 2-ї групи – $(10,39 \pm 2,01)$ пг/мл, але різниця не була достовірною (мал. 2).



Мал. 2. Вміст ІЛ-2 у сироватці крові хворих на ГРЗ з ускладненим (1-а група) та неускладненим (2-а група) перебігом.

У період ранньої реконвалесценції у хворих обох груп спостерігалася тенденція до зниження вмісту ІЛ-2 щодо початкового рівня ($p>0,05$). Однак у хворих 2-ї групи вміст ІЛ-2 дорівнював $(10,02 \pm 2,32)$ пг/мл і достовірно не відрізнявся від норми, у той час як у групі хворих на ГРЗ, ускладнені НП, незважаючи на те, що на тлі терапії спостерігалася тенденція до зниження ІЛ-2 у період ранньої реконвалесценції щодо початкових даних, його рівень залишався достовірно вищим відносно норми (показник становив $(12,48 \pm 2,50)$ пг/мл), що, можливо, вказує на більшу тривалість антигенної стимуляції та запального процесу в цих хворих порівняно з хворими на ГРЗ з неускладненим перебігом.

Висновки

1. На підставі вивчення динаміки вмісту ІЛ-2 можна опосередковано здійснювати контроль за рівнем антигенного навантаження.

2. Дослідження вмісту ІЛ-2 у сироватці крові хворих на ГРЗ в динаміці може бути використаним у комплексній оцінці ефективності етіотропної терапії.

Література

1. Коломиец А.Г. Этиологическая структура респираторных вирусных заболеваний и современные возможности терапии / А.Г. Коломиец, Н.Д. Коломиец, В.П. Ловицкий // Клин. медицина. – 1997. – № 2. – С. 6-12.
2. Molecular pathogenesis of influenza A virus infection and virus-induced regulation of cytokine gene expression / [I. Julkunen, T. Sareneva, J. Pirhonen et al.] // Cytokine and growth factor reviews. – 2001. – N 12. – P. 171-180.
3. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 3-8.
4. Хаитов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61-64.
5. Исследование цитокинов при среднетяжелых формах гриппозной инфекции и других ОРЗ в условиях комплексной терапии / [И.А. Васильева, А.В. Жахов, А.В. Трофимов и др.] // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 23-27.
6. Система цитокинов и болезни органов дыхания / Б.И. Гельцер, Е.В. Маркелова, Е.В. Просекова, Е.А. Кочеткова // Терапевт. архив. – 2002. – № 11. – С. 94-99.
7. Маркелова Е.В. Роль цитокинов в патогенезе пневмонии / Е.В. Маркелова, Е.В. Просекова, О.В. Недобыльский // Мед. иммунол. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 369-375.
8. Herbein G. Tumor necrosis factor (TNF)- α and TNF receptors

in viral pathogenesis / G. Herbein, W. O'Brien // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 2000. – N. 223. – P. 241-257.

9. Тодоріко Л.Д. Цитокини – нова система регуляції захисних реакцій організму, їх роль у формуванні запалення / Л.Д. Тодоріко, К.В. Рихліцька // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 91-97.

DYNAMICS OF SERUM INTERLEUKIN-2 CONTENT IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISEASES

V.M. Kozko, O.I. Mohylenets, H.O. Solomennyk, H.I. Hradil, N.F. Merkulova, K.V. Yurko, O.M. Vynokurova, N.O. Yekimova, V.V. Nikitina, O.I. Chiryukina

SUMMARY. The results of the interleucin-2 dynamics research in patients with acute respiratory diseases are presented. Possibility of this index use to assess the effectiveness of therapy are considered.

Key words: acute respiratory diseases, interleukin-2.

Отримано 27.09.2011 р.

© Римаренко Н.В., 2011

УДК 616.322-002+616.917+616.94:577.174.14-0.53.2

Н.В. Римаренко

ВПЛИВ ЕНДОТОКСИНЕМІЇ КИШКОВОГО ПОХОДЖЕННЯ НА БАЛАНС ЦИТОКІНІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БАКТЕРІЙНІ АНГІНИ І СКАРЛАТИНУ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Представлено результати дослідження ІЛ-1b, ІЛ-6, ІЛ-1РА у 90 дітей, хворих на бактерійні ангіни і скарлатину різного ступеня тяжкості, що перебігають на тлі підтвердженої ендотоксинемії кишкового походження. Виявлено дисбаланс рівнів ІЛ-1b та ІЛ-1РА у хворих на тяжкі форми хвороби.

Ключові слова: бактерійна ангіна, скарлатина, ендотоксин, цитокини, діти.

При сучасному розгляді патогенетичних механізмів розвитку запальної відповіді при захворюваннях інфекційного ґенезу у дітей, що перебігають на тлі ендотоксинемії кишкового походження, особливий інтерес, на нашу думку, представляє оцінка стану цитокін-асоційованої ланки гомеостазу.

До мікробних активаторів вивільнення цитокінів при розвитку грампозитивних інфекцій відносять такі компоненти, як тейхоєві і ліпотейхоєві кислоти, пептидоглікан. Однак найбільш сильним індуктором викиду цитокінів вважають

ендотоксин (ЕТ) [1-3]. Ендотоксин, взаємодіючи з мембранозв'язаним рецепторним комплексом CD14/TLR4/MD2 на поверхні моноцитів/макрофагів, призводить до активації відповідних ефекторних функцій цих клітин, синтезу цитокінів та інших медіаторів запалення [4-7]. Наступне зв'язування цитокінів зі специфічними рецепторами на цитоплазматичній мембрані клітин в свою чергу викликає каскадну реакцію, що веде до індукції, підсилення або пригнічення активності регульованих ними процесів [7-10]. У фізіологічному стані утворення і вивільнення цитокінів відбувається короткочасно і жорстко регулюється, що достатньо для виконання їх функції, в той час як надлишкова секреція цитокінів призводить до прогресуючого запалення [1, 11, 12].

У попередніх дослідженнях нами встановлено, що при грампозитивних інфекціях у дітей, зокрема, бактерійних ангінах, скарлатині і гнійних менингітах, ЕТ грамнегативної мікрофлори кишечника у підвищеній кількості проникає в системний

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кровоплин з розвитком ендотоксинемії [13]. Такий феномен може бути небезпечний з точки зору надлишкової активації цитокінової відповіді, що призводить до підсилення як місцевого запального процесу, так і інфекційного токсикозу, спричиненого основним захворюванням.

Метою дослідження стало визначення динаміки рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, рецепторного антагоніста ІЛ-1 (ІЛ-1РА) у сироватці крові дітей, хворих на бактерійні ангіни і скарлатину, залежно від рівня ендотоксинемії кишкового походження.

Пацієнти і методи

Обстежено 90 хворих віком від 2 до 6 років, які отримували лікування в КПУ «Дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Сімферополя в період з 2005 по 2008 рр.

Всі діти були розподілені на 4 групи: в 1-у групу ввійшли 34 хворих на бактерійну ангіну середнього ступеня тяжкості; у 2-у – 29 дітей, хворих на ангіну у тяжкій формі, з яких у 19 дітей захворювання ускладнилось лімфаденітом, синуситом або паратонзилітом; 3-ю склали 15 хворих із середньотяжкою формою скарлатини; в 4-у увійшли 12 хворих із тяжкою формою скарлатини, тяжкість якої була зумовлена розвитком бактерійних ускладнень (синуситу, лімфаденіту, отиту, паратонзиліту) і метаболічних розладів. При бактеріологічному дослідженні хворих на ангіни в основному були виділені *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *Staphylococcus aureus*.

Матеріалом дослідження служила периферична кров, яку забирали у гострий період недуги (при ушпиталенні і на 2-3-ю добу перебування) і перед випискою зі стаціонару.

Групу порівняння склали 25 здорових дітей віком від 2 до 6 років.

Кількісний вміст ендотоксину в сироватці крові хворих визначали методом хромогенного аналізу за кінцевою точкою, де, після змішування ЛАЛ-реактиву *Endosafe[®] Endochrome* із досліджуваним зразком, вимірювали жовте забарвлення, що розвивається в реакційній суміші, за допомогою спектрофотометра, при довжині хвилі 405-410 нм [14]. Інтенсивність забарвлення була прямо пропорційна вмісту ендотоксину в зразку. Концентрацію ендотоксину в зразку визначали за калібрувальною кривою, а результат виражали в міжнародних одиницях ендотоксину/мл (МЕО/мл). Оскільки дослідження ЕТ проводилось у дітей, хворих на інфекційні захворювання, викликані грампозитивними збудниками, що підтверджувалось бактеріологічними методами, кишкове походження виявленого в сироватці крові ЕТ не викликало сумніву.

Кількісне визначення цитокінів у сироватці крові хворих здійснювали методом ІФА з використанням на-

бору реагентів «ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-1РА-ІФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Росія). Основним реагентом набору були моноклональні антитіла до відповідних інтерлейкінів, іммобілізовані на поверхні лунок полістирольного планшету. Оптичну щільність розчинів у лунках вимірювали за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорційна кількості інтерлейкіну, що міститься в зразках.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що при ушпиталенні хворих рівень ІЛ-1 β у сироватці крові був значно підвищений у всіх групах (табл. 1).

У хворих на бактерійні ангіни (1-а і 2-а групи) він зростав у середньому в 3-4 рази ($p < 0,001$), а у хворих на скарлатину (3-я і 4-а групи) збільшувався відповідно в 5 і 8 разів ($p < 0,001$) порівняно з показниками у здорових дітей. Крім того, ступінь підвищення ІЛ-1 β у групах хворих із тяжкими формами хвороби (2-а і 4-а) був на 32 і 40 % відповідно вище, ніж у групах хворих із середньою тяжкістю захворювання ($p_2 < 0,001$).

Імовірно, що на більш активний синтез ІЛ-1 β у хворих із тяжкими формами хвороби, поруч зі збудниками, які викликали основне захворювання, впливав і ЕТ, рівень якого в 3 рази перевищував такий у хворих із середньою тяжкістю захворювання ($p_2 < 0,001$).

На 2-3-ю добу перебування в стаціонарі, коли стан хворих із середньою тяжкістю покращився, а у хворих із тяжкими формами стабілізувався, рівень ІЛ-1 β достовірно знижувався відносно часу ушпиталення, хоча і перевищував фізіологічний у 2 рази у пацієнтів із ангінами ($p < 0,01$) і в 3-5 разів у хворих на скарлатину ($p < 0,001$; $p < 0,002$). В той же час концентрація ЕТ в сироватці крові в 2 рази перевищувала рівень при ушпиталенні ($p_1 < 0,001$).

При виписці зі стаціонару рівень ІЛ-1 β зберігався підвищеним тільки у хворих із тяжкими формами ангін і скарлатини ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Аналогічні зміни виявлені і в динаміці іншого цитокіну. Рівень ІЛ-6 на момент ушпиталення був підвищений у сироватці крові хворих 1-ї, 3-ї і 4-ї груп у середньому в 2 рази, а 2-ї групи – в 3 рази ($p < 0,001$). Причому концентрація ІЛ-6 у хворих із тяжкими формами (2-а і 4-а групи) була на 52 і 24 % відповідно вище, ніж у хворих із середньою тяжкістю цих захворювань ($p_2 < 0,001$; $p_2 < 0,01$). Через 2-3 дні від початку терапії рівень ІЛ-6 повертався до фізіологічного у хворих усіх обстежених

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Динаміка рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-1РА і вмісту ЕТ в сироватці крові хворих на бактерійні ангіни і скарлатину

Група хворих	Етап дослідження		ЕТ (МЕО/мл)	Інтерлейкіни (пг/мл)		
				ІЛ-1 β	ІЛ-6	ІЛ-1РА
1-а (n=34)	При ушпиталенні	p	2,59 $\pm$ 0,21 <0,001	1,10 $\pm$ 0,07 <0,001	23,90 $\pm$ 0,97 <0,001	643,0 $\pm$ 72,8 <0,001
	На 3-ю добу	p p ₁	4,13 $\pm$ 0,23 <0,001 <0,001	0,71 $\pm$ 0,06 <0,001 <0,001	9,20 $\pm$ 0,80 >0,2 <0,001	576,0 $\pm$ 68,5 <0,001 <0,2
	При виписці	p p ₁	0,14 $\pm$ 0,01 <0,001 <0,001	0,46 $\pm$ 0,05 >0,05 <0,001	11,10 $\pm$ 0,99 >0,2 <0,001	308,0 $\pm$ 35,3 <0,02 <0,001
2-а (n=29)	При ушпиталенні	p p ₂	6,23 $\pm$ 0,79 <0,001 <0,001	1,45 $\pm$ 0,16 <0,001 <0,05	36,30 $\pm$ 2,57 <0,001 <0,001	825,0 $\pm$ 108,0 <0,001 <0,2
	На 3-ю добу	p p ₁ p ₂	12,68 $\pm$ 0,63 <0,001 <0,001 <0,001	0,65 $\pm$ 0,10 <0,01 <0,001 >0,2	14,20 $\pm$ 1,89 >0,2 <0,001 <0,01	575,0 $\pm$ 85,8 <0,001 <0,1 <0,2
	При виписці	p p ₁ p ₂	1,49 $\pm$ 0,14 <0,001 <0,001 <0,001	0,69 $\pm$ 0,05 <0,001 <0,001 <0,002	16,40 $\pm$ 0,73 <0,05 <0,001 <0,001	1339,0 $\pm$ 87,6 <0,001 <0,001 <0,001
3-я (n=15)	При ушпиталенні	p	2,32 $\pm$ 0,31 <0,001	2,02 $\pm$ 0,28 <0,001	19,50 $\pm$ 0,84 <0,001	614,0 $\pm$ 48,5 <0,001
	На 3-ю добу	p p ₁	4,82 $\pm$ 0,40 <0,001 <0,001	1,16 $\pm$ 0,26 <0,001 <0,05	10,70 $\pm$ 1,40 >0,2 <0,001	379,0 $\pm$ 31,4 <0,001 <0,001
	При виписці	p p ₁	0,21 $\pm$ 0,03 <0,001 <0,001	0,51 $\pm$ 0,09 >0,05 <0,001	8,77 $\pm$ 1,33 <0,1 <0,001	295,0 $\pm$ 35,8 <0,05 <0,001
4-а (n=12)	При ушпиталенні	p p ₂	6,02 $\pm$ 0,50 <0,001 <0,001	2,83 $\pm$ 0,19 <0,001 <0,05	24,10 $\pm$ 1,63 <0,001 <0,01	720,0 $\pm$ 51,1 <0,001 <0,1
	На 3-ю добу	p p ₁ p ₂	12,27 $\pm$ 0,64 <0,001 <0,001 <0,001	1,74 $\pm$ 0,29 <0,001 <0,01 <0,1	15,30 $\pm$ 1,52 <0,1 <0,001 <0,05	458,0 $\pm$ 49,1 <0,001 <0,001 <0,1
	При виписці	p p ₁ p ₂	1,1 $\pm$ 0,13 <0,001 <0,001 <0,001	0,94 $\pm$ 0,18 <0,001 <0,001 <0,05	17,30 $\pm$ 1,76 <0,05 <0,01 <0,001	1089,0 $\pm$ 64,0 <0,001 <0,001 <0,001
Здорові діти			0	0,34 $\pm$ 0,05	11,80 $\pm$ 1,85	199,8 $\pm$ 29,4

Примітки: p – достовірність порівняно з показником у групі здорових дітей; p₁ – при ушпиталенні у тій же групі хворих; p₂ – у хворих із середнім ступенем тяжкості того ж захворювання.

груп, а на момент виписки зі стаціонару залишався незначно підвищеним тільки у хворих із тяжкими формами ангіни і скарлатини (p<0,05).

Такий масивний викид прозапальних інтерлейкінів, що спостерігався у гострому періоді ангіни і скарлатини, зумовлений, у першу чергу, впливом антигенів грампозитивних бактерій, по-друге, впливом ЕТ. Так, зниження рівнів як ІЛ-1 β , так

і ІЛ-6 наставало через 2-3 дні від початку терапії, коли загальний стан хворих стабілізувався, в той час як концентрація ЕТ у сироватці крові хворих значно перевищувала фізіологічну. При цьому підвищений рівень ЕТ, ІЛ-1 β і ІЛ-6, що зберігався у пацієнтів із тяжкими формами ангіни і скарлатини на етапі клінічного видужання і виписки зі стаціонару, свідчить про безперечний вплив ендо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

токсинемії на стимуляцію цитокинової відповіді у цих хворих.

При дослідженні рівня рецепторного антагоніста ІЛ-1, який пригнічує біологічну активність ІЛ-1 β , конкуруючи з ним за зв'язування зі специфічним рецептором, встановлено, що при ушпиталенні його вміст підвищувався в сироватці крові хворих всіх груп у середньому в 3-4 рази ($p < 0,001$), без достовірної різниці між показниками у хворих із тяжкою і середньотяжкою формами захворювання. До 2-3-го дня перебування в стаціонарі концентрація ІЛ-1РА залишалась вище фізіологічної у всіх хворих ($p < 0,001$), зменшуючись порівняно з такою при ушпиталенні тільки у хворих на скарлатину ($p_1 < 0,001$). Достовірної різниці між показниками хворих із середньою тяжкістю і тяжкими формами хвороби не відмічалось.

Результати наших досліджень узгоджуються з даними літератури про виявлення надлишкового вмісту прозапальних цитокінів при одночасній нестачі протизапальних цитокінів крові в гострому періоді тяжких та ускладнених форм ангіні [15]. Одержані результати автори пояснили порушенням процесів елімінації збудника хвороби при розвитку дисбалансу цитокинового арсеналу і вторинної імунної недостатності.

На момент виписки із стаціонару рівень ІЛ-1РА, хоча і продовжував знижуватися у хворих на ангіні і скарлатину середньої тяжкості, але не досягав фізіологічної норми ($p < 0,02$; $< 0,05$). В той же час у групах хворих із тяжкими формами ангіні і скарлатини спостерігалось збільшення концентрації ІЛ-1РА в 1,6 і 1,5 разу відповідно порівняно з показниками при ушпиталенні ($p_1 < 0,001$).

Дані наукових робіт, присвячених вивченню вмісту ІЛ-1РА в сироватці крові при інфекційних захворюваннях у дітей, свідчать про те, що найбільш високий його рівень спостерігався у хворих із тяжкими та ускладненими формами в періоді розпалу захворювання, а також у хворих, що перебували в критичному стані, зокрема, хворих на сепсис, підтверджений позитивною гемокультурою [16, 17]. У нашому дослідженні найбільш значне підвищення рівня протизапального ІЛ-1РА також виявлено у хворих із тяжкими формами захворювання, причому у всіх хворих на скарлатину і у 65 % хворих на ангіну відмічався розвиток ускладнень. Однак максимально високий рівень ІЛ-1РА відмічався не в гострому періоді захворювання, а в періоді клінічного видужання, що можна розцінити як дисбаланс цитокінів у цих хворих, пов'язаний з підвищеним рівнем ІЛ-1 β і

ЕТ у сироватці крові пацієнтів на цьому етапі хвороби.

Таким чином, у гострому періоді ангіні і скарлатини, що перебігають у тяжкій формі, відмічається дисбаланс у системі прозапальних/протизапальних цитокінів за рахунок переважання перших, а в періоді клінічного видужання – значного превалювання других (ІЛ-1РА). Ці порушення, які зумовлені як екзогенною токсемією, так і ендотоксинемією кишкового походження, є значимими чинниками у формуванні умов для прогресування місцевого запального процесу, підсилення інфекційного токсикозу і розвитку ускладнень. Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку буде розробка нових способів боротьби з ендотоксинемією.

Висновки

1. У хворих із середньотяжкими формами бактерійних ангіні і скарлатини, перебіг яких супроводжувався розвитком помірної ендотоксинемії, синтез прозапальних і протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-1РА) проходив збалансовано як у період розпалу недуги, так і на етапі клінічного видужання, що сприяло гладкому перебігу хвороби.

2. У хворих із тяжкими формами недуги, що перебігають на тлі вираженої ендотоксинемії, розвивався дисбаланс синтезу цитокінів, який полягав у превалюванні ІЛ-1 β , ІЛ-6 в гострому періоді, а ІЛ-1РА – в період клінічного видужання, що сприяло ускладненому перебігу бактерійних ангіні і скарлатини.

3. Провідними патогенетичними чинниками, що зумовлюють розвиток цитокинового дисбалансу у дітей, хворих на тяжкі форми ангіні і скарлатини, є антигени збудників, які викликали основне захворювання, а також ендотоксин кишкового походження.

Література

1. Исаков Ю.Ф. Сепсис у детей / Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова. – М., 2001. – 369 с.
2. Рябиченко Е.В. Цитокиностимулирующая активность липополисахарида грамотрицательных бактерий и его роль в противоопухолевом иммунитете / Е.В. Рябиченко, В.М. Бондаренко, Л.Г. Веткова // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 2005. – № 6. – С. 76-81.
3. Тумкина М.Е. Влияние эндотоксина на функциональные ответы моноцитов / М.Е. Тумкина, Е.И. Асташкин, С.В. Грачев // Патогенез. – 2004. – № 4. – С. 11.
4. The influence of CD14 genomic polymorphism on CD14 gene expression as well as protein release and its clinical significance in patients with extensive burns / [J. Lin, Y.M. Yao, Z.H. Huang et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2006. – Vol. 44, N 13. – P. 907-910.

5. CD14 -550 C/T, which is related to the serum level of soluble CD14, is associated with the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis in the Japanese population / [Y. Inoue, N. Shimojo, Y. Suzuki et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 195, N 11. – P. 1618-1624.
6. Салманова О.Н. Влияние пептидогликанов, тейхоевых кислот и липополисахаридов на функциональную активность естественных киллеров / О.Н. Салманова // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 3. – С. 123-125.
7. Абатуров А.Е. Молекулярные механизмы неспецифической защиты респираторного тракта: распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2006. – № 3. Электронная версия журнала, pediatric.mif-ua.com.
8. Identification of meningococcal LPS as a major monocyte activator in IL-10 depleted shock plasmas and CSF by blocking the CD14-TLR4 receptor complex / [A. Bjerre, B. Brusletto, R. Ovstebo et al.] // J. Endotoxin. Res. – 2003. – Vol. 9, N 3. – P. 155-163.
9. Анализ молекулярного взаимодействия в системе: IL-1 β – IL-1RA – IL-1R / Л.В. Ковальчук, Б.Н. Соболев, Л.В. Ганковская, А.А. Юдин // Иммунология. – 2001. – № 1. – С. 6-10.
10. Мальцева Л.А. Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев. – Днепропетровск, 2004. – 160 с.
11. Фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, эндотоксин и прокальцитонин при септическом шоке у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови / [В.М. Городецкий, Г.М. Галстян, А.А. Левина и др.] // Терапевт. архив. – 2002. – № 7. – С. 56-61.
12. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе / [Т.В. Бирюкова, И.Г. Солдатова, Н.Н. Володин и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 43-50.
13. Римаренко Н.В. Рівень ендотоксину кишкового походження в сироватці крові при бактеріальних ангінах, скарлатині і гнійних менінгітах у дітей / Н.В. Римаренко // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1 (28). – С. 90-93.
14. Применение хромогенного LAL-теста по конечной точке для определения уровня эндотоксинемии / [Е.Н. Егорова, М.А. Горшкова, М.А. Кузьмина и др.] // Клини. лаб. диагностика. – 2008. – № 9. – С. 27.
15. Нагоев Б.С. Клинико-патогенетическая динамика цитокинов у больных ангиной / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 42-46.
16. Elevated serum levels of IL-1ra in children with Plasmodium falciparum malaria are associated with increased severity of disease / [C.C. John, G.S. Park, N. Sam-Agudu et al.] // Cytokine. – 2008. – Vol. 41, N 3. – P. 204-208.
17. Diagnostic accuracy of G-CSF, IL-8, and IL-1ra in critically ill children with suspected infection / [J.E. Fischer, A. Benn, S. Harbarth et al.] // Intensive Care Medicine. – 2002. – Vol. 28, N 9. – P. 1324-1331.

INFLUENCE OF ENDOTOXINEMIA OF INTESTINAL ORIGIN ON THE BALANCE OF CYTOKINES AT BACTERIAL QUINSY AND SCARLET FEVER IN CHILDREN

N.V. Rymarenko

SUMMARY. Results of research of the levels of IL-1b, IL-6, IL-1PA in 90 children with bacterial anginas and scarlet fever of different degree of severity and confirmed endotoxinemia of intestinal origin are stated in the article. The imbalance of the levels of IL-1b and IL-1PA in patients with severe forms of disease was revealed.

Key words: bacterial quinsy, scarlet fever, endotoxin, cytokines. children.

Отримано 19.10.2011 р.

**М.А. Андрейчин, В.М. Фролов, В.С. Копча, Я.А. Соцька, О.В. Круглова,
В.В. Кубацький**

ВПЛИВ УРСОЛІЗИНУ ТА ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ «МЕТАБОЛІЧНОЇ» ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ДИСФУНКЦІЮ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

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

У хворих на хронічний гепатит С (ХГС), поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ), виявлено вірогідне підвищення рівня «середніх молекул», циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові здебільшого за рахунок середньомолекулярної фракції. Це свідчило про наявність синдромів ендогенної «метаболічної» інтоксикації (СЕМІ) та імунотоксикозу. Включення комбінації урсолізину та ентеросорбентів до лікування таких хворих сприяло відновленню вивчених імунологічних і біохімічних показників, що свідчить про ліквідацію СЕМІ та імунотоксикозу.

У крові хворих на ХГС виявлено підвищення рівня тромбомодуліну, що вказує на розвиток у них HCV-асоційованої ендотеліальної дисфункції. Використання циклоферону в комбінації з ентеросгелем приводило до зменшення його рівня.

Концентрація тромбомодуліну зростала у фазу реактивації ХГС та корелювала з активністю АлАТ, що можна використати для оцінки активності перебігу гепатиту.

Ключові слова: *хронічний гепатит С, хронічний некалькульозний холецистит, «середні молекули», циркулюючі імунні комплекси, тромбомодулін, урсолізін, ентеросорбенти, лікування.*

На тлі зростання за останні десятиріччя в Україні захворюваності на хронічну патологію печінки та жовчного міхура (ЖМ), все більшу увагу спеціалістів привертає проблема поєднаної патології гепатобіліарної системи (ГБС), яка нерідко пов'язана з інфікуванням HCV [1, 2]. Відомо, що ХГС досить часто поєднується із запальними процесами ЖМ у вигляді ХНХ [1], при цьому за наявності такої коморбідної патології ГБС у клінічній

картині нерідко на перший план виступає саме симптоматика загострень хронічного запального процесу у ЖМ, у той час як ХГС може мати низький ступінь активності (НСА) [3]. Клінічний досвід показує, що у хворих на ХГС, поєднаний з ХНХ, розвивається частковий внутрішньопечінковий холестаз, що потребує розробки раціональних підходів до терапії [4, 5].

Серед заходів, що використовують при лікуванні різноманітної патології, в тому числі при хронічному ураженні печінки та ЖМ, нині значну увагу приділяють ентеросорбції [6, 7]. Суттєве значення ентеросорбції в патогенетичному лікуванні ХГС та поєднаної патології ГБС при інфікуванні HCV пов'язано, зокрема, з наявністю в таких пацієнтів клініко-біохімічного СЕМІ, важливим лабораторним критерієм якого є суттєве підвищення концентрації «середніх молекул» (СМ) у сироватці крові [8, 9]. При цьому за останні роки у практичній діяльності найбільше значення автори статті приділяють використанню ентеросорбентів, які створені на основі діоксиду кремнію, оскільки ці природні препарати мають суттєві переваги порівняно з пористими сорбентами й спроможні зв'язувати продукти, які виникають внаслідок активації процесів ліпопероксидації та розвитку СЕМІ [10, 11].

Встановлено, що при поєднанні ХГС і ХНХ у хворих нерідко виникає холестатичний компонент, який характеризується помірно вираженим синдромом внутрішньопечінкового холестаза й затриманням жовчі у ЖМ з формуванням біліарного сладжу, що потребує відповідних підходів до лікування та медичної реабілітації пацієнтів з такою коморбідною патологією [12, 13]. У цьому плані нашу увагу привернула можливість використання

в комплексі лікування ХГС, поєднаного з ХНХ, препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [14, 15]. Відомо, що препарати УДХК володіють гепатопротекторним, холекінетичним, літолітичним, гіпохолестеринемічним, антиоксидантним ефектами, а також допомагають за наявності синдрому холестази при ХГС [16]. Раніше нами показана ефективність застосування препаратів УДХК у комплексі лікування хворих на ХГС, у тому числі їх позитивний вплив на імунні показники [17]. За наявності поєднаної патології печінки та ЖМ у хворих на HCV-інфекцію загальноприйнята інтерферотерапія нерідко недостатньо ефективна, що пов'язано з високим рівнем СЕМІ та наявністю холестатичного компонента [12, 13]. У той же час, у таких хворих виявлено суттєві порушення з боку показників імунної системи [18-20], в тому числі значне підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), переважно за рахунок найбільш токсигенної середньомолекулярної фракції [21], що потребує раціональних підходів до імунотерапії та імунореабілітації [22]. Так, була встановлена ефективність індукторів синтезу ендогенного інтерферону, зокрема циклоферону, у хворих на гепатити В і С, у тому числі з наявністю кріопатій [23]. Застосування циклоферону при ХГС сприяло корекції імунних порушень та водночас активації інтерферогенезу [24].

Виходячи з цього, ми вважали доцільним і перспективним проаналізувати вплив комбінації препарату УДХК урсолізину [16, 25] й сучасних кремнеземних ентеросорбентів (атоксилу, ентеросгелю та ін.) [6, 7] на концентрацію СМ і ЦІК та їх молекулярний склад у сироватці крові пацієнтів з коморбідною патологією ГБС у вигляді ХГС з НСА, поєднаного з ХНХ.

Для встановлення ступеня активності та стадії перебігу хронічного гепатиту, згідно з рекомендаціями, прийнятими на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.), використовують біохімічні та гістологічні критерії. Оскільки морфологічне дослідження біоптатів печінки на сьогодні залишається недоступним для широкого застосування у системі практичної охорони здоров'я, більшість лікарів у повсякденній роботі користується біохімічними критеріями, з яких основним є активність АлАТ у сироватці крові.

Суттєвим недоліком цього методу є те, що визначення активності ферментів цитолізу, в т.ч. АлАТ, не повною мірою відображає некробіотичний процес у тканині печінки, оскільки характеризує переважно рівень руйнування гепатоцитів, не ви-

світлюючи патологічних змін у мікроциркуляторному руслі. Також слід враховувати наявність серед хворих на ХГС осіб з постійно нормальним рівнем АлАТ (інапарантна форма захворювання), що суттєво утруднює діагностику [2]. Тому значний інтерес для дослідників становить пошук нових шляхів неінвазивної оцінки активності хронічного гепатиту. Зокрема заслуговує на увагу визначення у крові вмісту тромбомодуліну – маркера ендотеліальної дисфункції [26].

Метою роботи було вивчення впливу комбінації урсолізину та ентеросорбентів на концентрацію СМ, ЦІК та їх молекулярний склад у крові хворих на ХГС НСА, поєднаний з ХНХ, а також дослідження ефективності лікування ентеросгелем на показник активації та пошкодження ендотелію у хворих на ХГС – рівень тромбомодуліну в сироватці крові хворих.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебували хворі на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ: основна група (62 особи) отримувала в комплексі лікування комбінацію урсолізину та ентеросорбентів, а група зіставлення (68 осіб) лікувалася лише загальноприйнятими засобами без використання протівірусних препаратів та ентеросорбентів. Ще 32 хворих на ХГС не мали супутнього ХНХ. Такі пацієнти також були поділені на 2 групи відповідно до загальноприйнятих критеріїв: перша група включала 10 осіб з латентним перебігом ХГС, друга – 22 пацієнти з реактивацією гепатиту. Контрольну групу склали 20 здорових людей, в яких не виявлено маркерів HCV і HBV.

Серед обстежених було 75 чоловіків і 87 жінок; вік хворих становив від 19 до 59 років. Усі групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю недуги, частотою загострень патологічного процесу в печінці та ЖМ протягом останнього календарного року. Діагноз хронічної патології ГБС встановлювали експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини. В усіх хворих вірусна етіологія хронічного ураження печінки була встановлена за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) крові на наявність маркерів вірусу гепатиту С (HCV) та потім підтверджена методом полімеразної ланцюгової реакції. При цьому до роботи включали лише хворих з наявністю помірного загострення хронічного запального процесу у ЖМ та при низькому ступеню активності ХГС, що характеризувалося помірним цитолізмом (активність АлАТ не перевищувала 2,0 ммоль/лхгод та активність АсАТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

була не вище 1,4 ммоль/лхгод) при вірусному навантаженні не більше 300 тис./мл копій РНК HCV. При проведенні генотипування HCV було встановлено, що основним генотипом вірусу гепатиту С був перший (1), який виявлений у 66,9 % осіб (у 33,1 % – генотип 1b). Генотип 2 HCV виявлено у 8,5 % хворих, генотип 3 HCV – у 17,7 % пацієнтів. У 6,9 % осіб генотип HCV встановити не вдалося.

Обсяг біохімічного обстеження включав визначення рівня загального білірубіну та його фракцій (вільної та зв'язаної), активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) з вирахуванням коефіцієнту де Рітиса (АсАТ/АлАТ), екскреторних ферментів (лужної фосфатази – ЛФ та γ -глутамілтранспептидази – ГГТП), показника тимолової проби уніфікованими методами. Для реалізації мети роботи у крові хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, крім загальноприйнятого обстеження вивчали наступні лабораторні показники, які характеризують наявність СЕМІ: концентрацію СМ у сироватці крові [27], концентрацію ЦІК у сироватці крові методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6 000 дальтон [28]. Молекулярний склад ЦІК з виділенням фракцій велико- (>19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів (ІК) визначали шляхом диференційованої преципітації у 2,0 %, 3,5 % та 6 % розчинах ПЕГ [29]. Враховували, що за рівнем ЦІК (середньомолекулярної та дрібномолекулярної їх фракцій) можна судити про глибину синдрому імунотоксикозу [20, 24].

Концентрацію тромбомодуліну як показника активності і пошкодження ендотелію вимірювали в сироватці крові пацієнтів на початку лікування та через місяць. Визначення проводили імуноферментним методом з використанням тест-систем виробництва фірми *Diadone* (Франція). За норму прийнято концентрацію цього фактора у сироватці крові 20 здорових людей.

Хворі на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, отримували інтерферонотерапію лаферобіоном по 1 млн МО в ректальних свічках 2-3 рази на добу протягом 30-40 днів поспіль залежно від досягнутого ефекту та субалін по 2 флакони 3 рази на добу протягом 3-4 тижнів. Для їх лікування використовували також індуктор синтезу ендогенного інтерферону – циклоферон у вигляді 12,5 % розчину по 2 мл 1 раз на добу внутрішньом'язово 5 днів поспіль, пізніше через день – ще 10 ін'єкцій препарату. Після досягнення клініко-біохімічної ремісії гепатиту, в період реконвалесценції переходили на таблетований прийом циклоферону – по 150 мг (1 таблетці) 2 рази на тиждень, на курс 50 таблеток. Після завершення основного курсу лікування проводили підтримуючу інтерферонотерапію залежно від показника вірусного навантаження. Крім того, пацієнти основної групи в комплексі

лікування додатково отримували препарат УДХК урсолізін по 300 мг 3 рази на день протягом 30-40 днів поспіль та ентеросорбенти (атоксил, ентеросгель) у середньотерапевтичних дозах протягом 10-12 днів поспіль у проміжках між вживанням їжі, запиваючи теплою водою.

Пацієнти на ХГС без супутнього ХНХ з реактивацією вірусного процесу у свою чергу також були розділені на дві групи: контрольна включала 10 осіб, які отримували циклоферон внутрішньом'язово за зазначеною схемою; а досліджувану групу склали 12 хворих, які отримували циклоферон за цією ж схемою в комбінації з ентеросгелем.

Урсолізін – це сучасний лікарський засіб, який містить УДХК [25]. Цей препарат зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA/8078/01/01) і дозволений до клінічного використання Наказом МОЗ України № 162. Урсолізін володіє гепатопротекторним, холекінетичним, літолітичним, гіпохолестеринемічним і антиоксидантним ефектами [16]. Підкреслюється, що урсолізін добре переноситься хворими й не викликає ніяких побічних ефектів, у тому числі алергічних [25].

Ентеросорбенти на основі діоксиду кремнію мають природне походження та забезпечують низку позитивних фармакологічних ефектів, зокрема значну сорбційну ємність; можливість використання помірних терапевтичних доз, завдяки великій площі їх активної поверхні – 400 м²/г, для них характерна нетоксичність і гіпоалергенність, а також селективна дія, внаслідок чого досягається мінімізація втрат корисних мікронутрієнтів [7, 11].

Одержані дані обробляли статистично із використанням стандартних пакетів прикладних програм *Microsoft Windows 7*, *Microsoft Office 2003*, *Microsoft Excel Stadia 6.1/prof* та *Statistica*. При цьому враховували основні принципи застосування статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських засобів [30].

Результати досліджень та їх обговорення

До початку лікування у більшості хворих на ХГС із ХНХ виявлялася тяжкість у правому підреб'ї, більшість пацієнтів скаржилися також на слабкість, нездужання, зниження емоційного тону. В цілому спостерігалися прояви астеничного, астено-невротичного, рідше астено-депресивного синдромів. У цих хворих встановлено гепатомегалію, нерідко також спленомегалію та помірно позитивний симптом Кера, чіткі ознаки вегето-судинної дистонії. У них виявлялися помірні зміни з боку біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, що характеризувалися вірогідним підвищенням вмісту зв'язаної фракції білірубіну (в середньому

в 1,8-2,2 разу; $p < 0,05$) при незначно збільшеному рівні загального білірубіну. Виявлено також помірне збільшення активності сироваткових амінотрансфераз: АлАТ – в 1,2-1,8 разу, АсАТ – в 1,1-1,4 разу. При цьому індекс де Рітіса становив $0,69 \pm 0,02$ та $0,74 \pm 0,02$, що практично відповідало межах норми. Тимолова проба в більшості випадків була вище за норму і становила в середньому 6,2-7,5 од.

При проведенні спеціального лабораторного обстеження до початку лікування було встановлено, що у хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, мають місце чітко виражені порушення з боку вивчених імунних і біохімічних показників, а саме підвищення вмісту СМ та ЦІК у сироватці крові, поряд з дисбалансом фракційного складу ЦІК (табл. 1).

До початку лікування концентрація СМ була підвищена стосовно норми в основній групі в 3,25 разу ($p < 0,001$) та в групі зіставлення – в 3,12 разу ($p < 0,001$) стосовно норми. Відомо, що концентрація СМ у сироватці крові характеризує наявність та інтенсивність СЕМІ [8, 9].

Концентрація ЦІК була вище норми в основній групі обстежених хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, в середньому в 1,24 разу (при нормі $1,88 \pm 0,03$ г/л; $p < 0,01$) та в групі зіставлення – в 1,23 разу ($p < 0,01$). При цьому підвищення відбувалося переважно за рахунок середньомолекулярних (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) фракцій.

Дійсно, абсолютний вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) у сироватці крові хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, був підвищеним в 1,68 разу відносно норми ($0,57 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,01$) в основній групі та в 1,61 разу в групі зіставлення. Стосовно концентрації дрібномолекулярних ІК, то вона була підвищена в середньому в 1,7 разу в основній групі (при нормі $0,47 \pm 0,03$ г/л; $p < 0,01$) і в групі зіставлення в 1,68 разу ($p < 0,01$). У той же час абсолютна концентрація великомолекулярних ІК (>19S) у більшості хворих була нижче норми в середньому в 1,45 разу в основній групі (при нормі $0,84 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,05$) і групі зіставлення в 1,4 разу ($p < 0,05$).

Отже, при ХГС з НСА, поєднаному з ХНХ, до лікування відзначено підвищення концентрації СМ та ЦІК у сироватці крові за рахунок суттєвого збільшення концентрації середньо- та дрібномолекулярної фракцій ІК, що свідчить про наявність вираженого синдрому імунотоксикозу [22, 29]. При цьому зсуви в обох групах були однотипними.

При повторному проведенні лабораторних досліджень після закінчення лікування у пацієнтів основної групи була встановлена суттєва позитивна динаміка вивчених показників (табл. 1).

У ході лікування пацієнтів основної групи (які отримували в комплексі терапевтичних заходів комбінацію урсолізину та ентеросорбентів) відмічалась практично повна нормалізація усіх проаналізованих лабораторних показників ($p < 0,05$), при цьому рівень СМ знизився порівняно з початковим значенням у середньому в 3 рази та вірогідно від норми не відрізнявся. Концентрація ЦІК у хворих основної групи також суттєво зменшилася відносно відповідного рівня до початку лікування та досягла верхньої межі норми ($p > 0,05$). При цьому встановлена практично повна нормалізація молекулярного складу ЦІК в осіб, які отримували комбінацію урсолізину та ентеросорбентів, що свідчило про ліквідацію синдрому імунотоксикозу у цих пацієнтів.

Рівень СМ у сироватці крові хворих групи зіставлення на момент закінчення лікування був в 1,88 разу вище норми ($p < 0,001$) та водночас в 1,75 разу вище відповідного показника у хворих основної групи ($p < 0,001$). Загальний рівень ЦІК у пацієнтів групи зіставлення в цей період обстеження знизився відносно початкового рівня в середньому в 1,1 разу, але зберігався в 1,3 разу вище за норму ($p < 0,05$) і становив ($2,11 \pm 0,04$) г/л. При цьому зберігався дисбаланс молекулярних фракцій ІК: абсолютний вміст середньомолекулярної фракції ІК (11S-19S) залишився підвищеним в 1,35 разу стосовно норми ($p < 0,05$); рівень дрібномолекулярних ІК перевищував норму в 1,5 разу ($p < 0,05$). Концентрація великомолекулярних ІК у більшості пацієнтів групи зіставлення, навпаки, залишалась нижче норми в середньому в 1,31 разу ($p < 0,05$).

У результаті клінічних спостережень було встановлено, що істотне поліпшення самопочуття та зникнення астеничних проявів у хворих, які одержували комбінацію урсолізину та ентеросорбентів, відбувається протягом перших 10-14 діб з моменту початку лікування. Разом з істотним поліпшенням загального самопочуття хворих і значним зниженням числа скарг астено-невротичного характеру в основній групі також істотно зменшилася частота випадків збереження суб'єктивних проявів негараздів з боку органів травлення. Так, число хворих зі скаргами на наявність тяжкості в правому підребер'ї знизилося в основній групі в 2,4 разу, тоді як у групі зіставлення – в 1,4 разу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отже, це свідчить про позитивний ефект комбінації урсолізину та ентеросорбентів на клінічну картину цього поєданого захворювання. Водночас у хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, основної групи встановлена чітка позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки. Так, середній рівень зв'язаної фракції білірубину зменшився відносно початкового рівня в 2,2 разу і становив $(4,6 \pm$

$0,1)$ мкмоль/л ($p < 0,01$). У той же час у групі зіставлення зв'язана фракція білірубину знизилася до $(6,8 \pm 0,08)$ мкмоль/л, що вірогідно перевищувало відповідний показник норми ($p < 0,05$). Активність АлАТ та АсАТ в основній групі досягла меж норми, в той час як у групі зіставлення в ряді випадків активність АлАТ та АсАТ на момент закінчення лікування зберігалася помірно підвищеною ($p < 0,05$, табл. 1).

Таблиця 1

Рівень СМ, ЦІК та їх молекулярний склад у хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, до і після лікування ($M \pm m$)

Лабораторний показник	Норма	До лікування			Після лікування		
		групи хворих		р	групи хворих		р
		основна (n=62)	зіставлення (n=68)		основна (n=62)	зіставлення (n=68)	
СМ, г/л	$0,52 \pm 0,02$	$1,69 \pm 0,05^{***}$	$1,62 \pm 0,04^{***}$	$> 0,1$	$0,56 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,03^{***}$	$< 0,05$
ЦІК, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$2,34 \pm 0,06^{**}$	$2,31 \pm 0,07^{**}$	$> 0,1$	$1,90 \pm 0,03$	$2,11 \pm 0,04^*$	$= 0,05$
($> 19S$), %	$44,5 \pm 2,3$	$24,8 \pm 1,2^{**}$	$25,9 \pm 1,3^{**}$	$> 0,1$	$42,6 \pm 2,0$	$30,5 \pm 1,3^*$	$< 0,05$
г/л	$0,84 \pm 0,04$	$0,58 \pm 0,05^*$	$0,60 \pm 0,06^*$	$> 0,1$	$0,81 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,03^*$	$< 0,05$
($11S-19S$), %	$30,5 \pm 1,2$	$41,1 \pm 1,1^{**}$	$39,8 \pm 1,2^{**}$	$> 0,1$	$31,2 \pm 1,0$	$36,4 \pm 0,7^*$	$< 0,05$
г/л	$0,57 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,07^{**}$	$0,92 \pm 0,05^{**}$	$> 0,1$	$0,59 \pm 0,05$	$0,77 \pm 0,04^*$	$< 0,05$
($< 11S$), %	$25,0 \pm 1,6$	$34,1 \pm 1,2^*$	$34,3 \pm 1,1^*$	$> 0,1$	$26,2 \pm 1,2$	$33,1 \pm 1,1^*$	$< 0,05$
г/л	$0,47 \pm 0,03$	$0,80 \pm 0,06^{**}$	$0,79 \pm 0,05^{**}$	$> 0,1$	$0,50 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,04^*$	$< 0,05$

Примітки: * – вірогідність різниці відносно показників норми при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$; стовпчик р – вірогідність розбіжностей між показниками основної групи та групи зіставлення.

У 32 хворих на ХГС без ХНХ концентрація тромбомодуліну до початку лікування суттєво перевищувала показники здорових осіб, становлячи $(14,23 \pm 0,85)$ мкг/л, при нормі $(4,46 \pm 1,36)$ мкг/л ($p < 0,05$). У пацієнтів з реактивацією гепатиту вміст

досліджуваного маркера у крові становив $(17,56 \pm 0,81)$ мкг/л, що перевищувало відповідне значення у хворих з латентним ХГС – $(11,46 \pm 0,90)$ мкг/л ($p < 0,05$, табл. 2).

Таблиця 2

Показники цитолізу гепатоцитів та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС без ХНХ ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди, n=20	1-а група (ХГС, латентна фаза), n=10	2-а група (ХГС, фаза реактивації), n=22
АлАТ, ммоль/(лхгод)	$0,54 \pm 0,04$	$1,24 \pm 0,11^*$	$2,75 \pm 0,20^{*,**}$
Тромбомодулін, мкг/л	$4,46 \pm 1,36$	$11,46 \pm 0,90^*$	$17,56 \pm 0,81^{*,**}$
Коефіцієнт кореляції Пірсона, r	-	0,34	0,55

Примітки: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) порівняно з нормальними показниками; ** – між показниками 1-ї і 2-ї груп; r – коефіцієнт кореляції між концентрацією тромбомодуліну та активністю АлАТ.

Статистично встановлено наявність позитивного зв'язку середньої сили між концентрацією тромбомодуліну та активністю АлАТ в обох групах, причому в 2-й групі він був суттєво вищим, ніж у 1-й.

Дослідження динаміки АлАТ у сироватці крові хворих на ХГС без ХНХ не засвідчило статистич-

но значних змін до і після лікування, хоча у кожній групі спостерігалася тенденція до зменшення активності цитолізу гепатоцитів (табл. 3). Так, до початку лікування у пацієнтів обох груп рівень АлАТ коливався в межах $1,91-3,29$ ммоль/(лхгод). Відповідно після лікування (23-30-а доба від

Таблиця 3

Показники цитолізу гепатоцитів та ендотеліальної дисфункції у крові хворих на ХГС без ХНХ при різних методах лікування ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди, n=20	До лікування		Після лікування	
		контрольна група (тільки циклоферон), n=10	досліджувана група (циклоферон + ентеросгель), n=12	контрольна група (тільки циклоферон), n=10	досліджувана група (циклоферон + ентеросгель), n=12
АлАТ, ммоль/(л×год)	0,54±0,04	2,43±0,52*	2,84±0,45*	1,59±0,68*	1,33±0,33*
Тромбомодулін, мкг/л	4,46±1,36	17,24±1,29*	17,78±1,14*	14,87±1,26*	10,72±1,57**

Примітки: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) порівняно з нормальними показниками; ** – між відповідними показниками до і після лікування.

моменту ушпиталення) у пацієнтів обох груп активність АлАТ трохи знизилася ($p > 0,05$), перевищуючи максимально допустимі значення утрічі. При цьому статистичних відмінностей між показником цитолізу гепатоцитів у контрольній і досліджуваній групах не було.

Після проведеного курсу терапії у реконвалесцентів досліджуваної групи, які отримували циклоферон у комбінації з ентеросгелем, відбулося статистично достовірне зменшення показників ендотеліальної дисфункції, порівняно із пацієнтами контрольної групи, які отримували лише циклоферон. Так, у разі комбінованої з ентеросгелем терапії рівень тромбомодуліну знизився з ($17,78 \pm 1,14$) до ($10,72 \pm 1,57$) мкг/л ($p < 0,05$), а у контрольній групі – з ($17,24 \pm 1,29$) до ($14,87 \pm 1,26$) мкг/л ($p > 0,05$) (табл. 3).

Отже, збільшення концентрації тромбомодуліну у крові хворих, ймовірно, спричинене HCV-індукованим ураженням стінки як печінкових гемокапілярів, так, можливо, й інших судин, що підтверджує дані про розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС. Пошкодження ендотеліального моношару гіпотетично може бути результатом реалізації патогенетичних ланок HCV-інфекції, які включають проходження вірусних часток через ендотеліальний бар'єр [26] та взаємодію імункомпетентних клітин із судинною стінкою [31]. Ще однією причиною порушення структурної цілісності внутрішньої вистилки судин в обстежених пацієнтів може бути дія антиендотеліальних антитіл, які часто виявляються у крові хворих на гепатит С [32].

Застосування циклоферону в комбінації з ентеросгелем приводить до зменшення рівня вказаного маркера ендотеліальної дисфункції у крові хворих на ХГС. Підвищення рівня тромбомодуліну при ХГС вказує на розвиток у таких пацієнтів HCV-асоційованої ендотеліальної дисфункції. Вміст

зазначеного маркера ендотеліальної дисфункції у сироватці крові може відображати інтенсивність запального процесу в печінці, що доцільно використовувати для діагностики активності перебігу хронічного гепатиту.

Висновки

1. До початку лікування у хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ, виявлено збільшення у сироватці крові концентрації СМ – в основній групі в 3,25 разу та в групі зіставлення – в 3,12 разу відносно норми та підвищення загальної концентрації ЦІК (в 1,23-1,24 разу) переважно за рахунок найбільш токсигенних середньомолекулярної та дрібномолекулярної фракцій імунних комплексів.

2. При загальноприйнятому лікуванні хворих на ХГС з НСА, поєднаний з ХНХ (група зіставлення), встановлена суттєво менша позитивна динаміка вивчених клініко-лабораторних показників, що супроводжувалось дисбалансом молекулярних фракцій ІК – вміст середньомолекулярних ІК залишався в 1,35 разу вище та дрібномолекулярних ІК – в 1,5 разу вище відповідних значень норми.

3. При застосуванні комбінації урсолізину та ентеросорбентів у комплексній терапії таких хворих поряд з прискоренням клініко-біохімічної ремісії гепатиту С відзначається нормалізація вмісту СМ та ЦІК у сироватці крові, а також молекулярного складу ІК, що свідчить про ліквідацію клініко-біохімічного синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації (СЕМІ) та ослаблення імункомплексних реакцій. Це дозволяє рекомендувати зазначене лікування у клінічній практиці.

4. У крові хворих на ХГС реєструється підвищення рівня тромбомодуліну, що вказує на наявність у них пошкодження ендотеліального моношару судинної стінки. Включення ентеросгелю у комплексну терапію хворих на хронічний гепа-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тит С із застосуванням циклоферону приводить до швидшого зменшення рівня зазначеного маркера активації та пошкодження ендотелію.

5. Концентрація тромбомодуліну зростає у фазу реактивації ХГС та корелює з активністю сироваткової АлАТ, що можна використати для оцінки активності перебігу гепатиту.

Література

1. Буеверов А. Гепатит С и сочетанная патология печени / А. Буеверов // Врач. – 2009. – № 7. – С. 22-25.
2. Малый В.П. HCV-инфекция (острая и хроническая): клинико-патогенетические и терапевтические аспекты / В.П. Малый, Т.Д. Звягинцева, С.П. Титовский. – Киев, 2005. – 292 с.
3. Карпов С.Ю. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности / С.Ю. Карпов, П.Е. Крель // Клин. медицина. – 2005. – № 1. – С. 14-19.
4. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: лекція / М.А. Андрейчин. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 51 с.
5. Kronenberger B. Current and future treatment options for HCV / B. Kronenberger, S. Zeuzem // Hepatol. – 2009. – Vol. 8, N 2. – P. 103-112.
6. Вершинин А.С. Энтеросорбция в практике семейного врача / А.С. Вершинин, А.Н. Попилов // Рус. мед. журн. – 2008. – № 4 (16). – С. 166-170.
7. Використання ентеросорбентів у комплексному лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції: метод. рекомендації / [М.А. Андрейчин, В.В. Гебеш, О.В. Івахів та ін.]. – Тернопіль, 1992. – 18 с.
8. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 3-13.
9. Многофакторная оценка эндогенной интоксикации у больных хроническим вирусным гепатитом С / Н.И. Хохлова, Н.П. Толоконская, А.Б. Пупышев, Н.М. Василюк // Клин. лаб. диагностика. – 2010. – № 8. – С. 30-33.
10. Андрейчин М.А. Клінічні та імунологічні критерії ефективності ентеросорбції у лікуванні хворих на вірусний гепатит В / М.А. Андрейчин, І.С. Ішук, І.Я. Господарський // Інфекційні хвороби. – 1995. – № 2. – С. 17-22.
11. Медицинская химия и медицинское применение диоксида кремния / под ред. А.А. Чуйко. – Киев: Наукова думка, 2003. – 416 с.
12. Фролов В.М. Оптимізація лікувальної тактики при хронічному вірусному гепатиті С, виходячи з концепції «метаболической интоксикации» Л.В. Громашевської / В.М. Фролов, Я.А. Соцька, І.А. Борзенко // Укр. мед. альманах. – 2006. – Т. 9, № 2. – С. 176-181.
13. Фролов В.М. Рациональные подходы до лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С, поєднаний з хронічною патологією жовчного міхура та жовчовивідних шляхів / В.М. Фролов, Я.А. Соцька, І.А. Борзенко // Укр. мед. альманах. – 2006. – Т. 9, № 4. – С. 117-124.
14. Efficacy of ursodesoxycholic acid therapy in chronic viral hepatitis C with high serum γ -glutamyltranspeptidase levels / [S. Kiso, S. Kawata, Y. Imai et al.] // J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31. – P. 75-80.
15. Omata M. A large-scale, multicenter, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C / M. Omata // Gut. – 2007. – Vol. 55. – P. 1747-1753.
16. Суремченко Н.С. Оптимизация назначения урсолізіна у больных с хроническим вирусным гепатитом С / Н.С. Суремченко, О.П. Шевченко, С.Г. Тараненко // Совр. пробл. инфекционной патологии человека. – 2010. – Вып. 3. – С. 34-36.
17. Андрейчин М.А. Вплив урсолізу та лаферону на субпопуляційний склад лімфоцитів крові та вміст цитокінів у хворих на хронічний гепатит С / М.А. Андрейчин, О.В. Рябоконь // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 4. – С. 26-30.
18. Особенности специфического и неспецифического иммунного ответа при HCV-инфекции / [В.Н. Козько, А.О. Соколенник, А.Е. Бондарь и др.] // Международ. мед. журнал. – 2011. – № 2. – С. 76-80.
19. Особенности иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом С / [В.В. Макашова, М.А. Яковенко, А.И. Флоряну и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 58-62.
20. Попова Л.Л. Особенности иммунного ответа у больных хронической HCV-инфекцией / Л.П. Попова // Казанский мед. журн. – 2008. – Т. 89, № 5. – С. 633-637.
21. Соцька Я.А. Концентрація циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з хронічним вірусним гепатитом С з низьким ступенем активності / Я.А. Соцька, В.М. Фролов // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 168-174.
22. Фролов В.М. Иммунокоррекция и иммунореабилитация как основа терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / В.М. Фролов, Н.И. Хомутовская, Я.А. Соцька // Иммунология та алергология. – 2005. – № 3. – С. 23-28.
23. Андрейчин М.А. Ефективність індукторів інтерферону утворення у хворих на гострі вірусні гепатити В і С з кріопатіями / М.А. Андрейчин, І.Я. Господарський // Пробл. екології та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2002. – Вип. 5 (44). – С. 153-159.
24. Романцов М.Г. Иммуномодуляторы в терапии хронического гепатита С: совершенствование стандартного подхода / М.Г. Романцов, Н.В. Кремень, Т.В. Сологуб // Эксперимент. и клинич. фармакология. – 2010. – Т. 73, № 4. – С. 14-17.
25. Урсолізин: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена 31.03.2008 р. Наказом МОЗ України № 162.
26. Андрейчин М.А. Тромбомодулін і фактор Віллебранда як маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний гепатит С / М.А. Андрейчин, В.В. Кубацький // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 4. – С. 29-33.
27. Способ определения «средних молекул» / [В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский и др.] // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 13-18.
28. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов, их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С. 159-161.
29. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Врачебное дело. – 1990. – № 6. – С. 116-118.
30. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.

31. Cormier G.E. L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus / [G.E. Cormier, J.R. Durso, F. Tsamis et al.] // PNAS. – 2004. – V. 101, N 39. – P. 14067-14072.

32. Cacoub P. Anti-endothelial cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia / [P. Cacoub, P. Ghillani, R. Revelen et al.] // J. Hepatol. – 1999. – V. 31, N 4. – P. 598-603.

INFLUENCE OF URSOLIZIN AND ENTEROSORBENTS ON ENDOGENOUS «METABOLIC» INTOXICATION LEVEL AND ENDOTHELIAL DISFUNCTION AT CHRONIC HEPATITIS C

M.A. Andreychyn, V.M. Frolov, V.S. Kopcha, Ya.A. Sotska, O.V. Kruhlova, V.V. Kubatsky

SUMMARY. At the patients with chronic hepatitis C (CHC) with the low degree activity, combined with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) increase of «average molecules», circulatory immune complexes in the serum mainly of most pathogenic middlemolecules fraction was detected. It testified to the presence at these patients endogenic

«metabolic» intoxication syndrome (EMIS) and immunotoxicosis was expressed. Inclusion of ursolislin and enterosorbition combination in the complex of treatment of the patients with CHC, combined with CUC, was instrumental in renewal of immune and biochemical indexes, namely is described of liquidation of EMIS and immunotoxicosis.

Except for it, the use of cycloferon in combination with enterosgel results in diminishing of thrombomodulin level in blood of patients with CHC, and increase of noted marker level for such patients specifies on development for them of HCV-associated endothelial disfunction.

The concentration of thrombomodulin grows in phase of CHC reactivation and correlates with activity of AIAT, that it is possible to apply for estimation of hepatitis motion activity.

Key words: chronic viral hepatitis C, chronic uncalculosis cholecystitis, «average molecules», circulatory immune complexes, thrombomodulin, ursolislin, enterosorbents, treatment.

Отримано 4.11.2011 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 615.273.3+616.98:578.828

Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, З.Ю. Ткачук, Р.С. Остяк, Н.В. Васкул ВІРУСНО-ІМУНОЛОГІЧНІ ТА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ НУКЛЕКСУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

Івано-Франківський національний медичний університет,
Обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом

12 ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку з рівнем CD4+ Т-лімфоцитів 351-706 клітин, яким не застосовано антиретровірусної терапії, отримували нуклекс впродовж 6 місяців. Встановлено, що кількість CD4+ зростала до 547-1004 клітин в 1 мл крові, рівень вірусного навантаження зменшувався. Гемопоетичні та імунологічні ефекти найвищі при застосуванні нуклексу в дозі 0,75 г/добу, а цитопротекторний ефект стосовно імуноцитів забезпечується 0,25-0,5 г/добу препарату.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, нуклекс, імуноотропний і протівірусний ефекти.

Головним імунологічним наслідком, що виникає в результаті ВІЛ-інфекції, є Т-хелперна недостатність імунної системи. Вона формується як за рахунок зменшення загальної кількості CD4+ Т-лімфоцитів, так і зниження їх функціональної активності. Надалі створюються умови до посилення вірусної реплікації та негативних змін у багатьох інших ланках імунної системи. Однак, виснаження пулу CD4+ Т-лімфоцитів також залежить від порушень їх регенерації та диференціації із клітин-попередниць у кістковому мозку. Крім того, що ВІЛ може безпосередньо інфікувати гемопоетичні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

клітини, на паростки гемопоєзу також несприятливо впливає аномальна секреція цитокінів, яка спостерігається у пацієнтів. В середньому щороку у ВІЛ-інфікованих осіб пул CD4⁺ Т-лімфоцитів зменшується на 40-80 клітин в 1 мкл крові. При падінні значення показника нижче 200-350 клітин в 1 мкл крові виникають СНІД-індикаторні опортуністичні захворювання. Антиретровірусна терапія (АРТ) здатна забезпечити реконституцію імунної системи шляхом максимальної супресії вірусної реплікації ВІЛ. На жаль, вона стикається з комплексом проблем – численні токсичні побічні ефекти антиретровірусних препаратів, їх взаємодія з різними лікарськими середниками, медикаментозна стійкість вірусів. З огляду на такі особливості ВІЛ-інфікованим пацієнтам АРТ призначають вже після критичного падіння показників CD4⁺ Т-лімфоцитів та різкого зростання вірусного навантаження (ВН). Чим довше утримується рівень CD4⁺Т- лімфоцитів (>500 клітин в 1 мкл крові), тим довше функціональність імунної системи утримується на задовільному рівні, опортуністичних захворювань не виникає, людину можна вважати практично здоровою. Тому заходи, які дають можливість без АРТ утримувати нормальний рівень CD4⁺Т- лімфоцитів (>500 клітин в 1 мкл крові) та, одночасно, низький рівень вірусного навантаження, є доволі актуальним [1, 2].

З цієї точки зору привертають увагу препарати нової генерації на основі дріжджової рибонуклеїнової кислоти, які володіють противірусною активністю широкого спектру дії, протизапальною та імуномодельюючою активністю [2, 3]. Із зазначеного ряду ліків в Україні зареєстрований препарат нуклекс, що містить набір рибонуклеїнових олігонуклеотидів [4]. Він здатний стимулювати процеси клітинного метаболізму, активувати біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних

протеїнів, ферментів і підсилювати мітотичну активність клітин кісткового мозку [4, 5]. Нуклекс володіє мембраностабілізуючою дією, запобігає та усуває гемоцитопенічні стани, нормалізує рівні лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, нейтрофілів та еозинофілів [6]. У клінічній практиці та в експериментальних моделях показано його противірусний вплив на віруси гепатиту С, грипу, парагрипу, герпесу 1 і 2 типів [7-11]. Отже, застосування нуклексу у ВІЛ-інфікованих може збільшити потенціал регенерації імунної системи, що необхідно в умовах її руйнування ВІЛ.

Пацієнти і методи

Під спостереженням в обласному Івано-Франківському центрі профілактики і боротьби зі СНІДом знаходилися 12 ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку (16-37 років, у середньому 27 років), які не отримували АРТ у зв'язку з відсутністю невідкладних показань [12]. Їм призначено нуклекс (капсули по 0,25 г) впродовж 6 місяців за схемою: 0,75 г/добу впродовж 1-го місяця, 0,5 г/добу – 2-й місяць, 0,25 г/добу – 3-6-й місяці. Усім пацієнтам щомісячно проводився моніторинг клінічних даних, гематологічних, біохімічних показників (білкові фракції крові, білірубін, АЛАТ, АсАТ, тимолова проба), CD4⁺ Т-лімфоцитів, вірусного навантаження (ВН).

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що жінки мали I або II стадію ВІЛ-інфекції, 8 з них інфіковані статевим шляхом, а 2 – при споживанні ін'єкційних наркотиків. Як видно з даних, представлених у таблиці 1, 2 особи страждали на хронічний мікст-гепатит В+С з мінімальною активністю; у всіх була генералізована лімфаденопатія; у хворих на 2-ій стадії ВІЛ-інфекції спостерігалися себореїний дерматит, оніхомікоз, ангулярний хейліт.

Таблиця 1

Розподіл ВІЛ-інфікованих жінок за основними клінічними проявами захворювання

Симптом	Клінічна стадія I (n=7)	Клінічна стадія II (n=5)
Полілімфаденопатія	6	5
Себореїний дерматит	–	3
Ангулярний хейліт	–	5
Онїхомікоз	–	3
Герпес шкірно-слизовий губний	–	2
Ротглотковий кандидоз	–	–
Хронічний гепатит В+С в стадії інтеграції	1	1

Після першого місяця лікування (нуклекс 0,75 г/добу) (табл. 2), порівняно із показниками

до його початку відзначено деяке підвищення кількості еритроцитів – $(5,83 \pm 0,03) \times 10^{12}$ 1/л проти

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

($5,28 \pm 0,09$) $\times 10^{12}$ 1/л, $p_1 < 0,05$), загальної кількості лімфоцитів – ($2712,80 \pm 52,54$) та ($2133,20 \pm 49,18$) кл./мкл, $p_1 < 0,05$); моноцитів ($804,20 \pm 15,90$) і ($651,67 \pm 19,32$) кл./мкл, $p_1 < 0,05$). Лімфоцити й моноцити (попередники макрофагальних клітин)

для організму ВІЛ-інфікованих осіб є важливими клітинами, оскільки саме вони забезпечують специфічний імунний контроль як над ВІЛ, так і над численними мікроорганізмами-опортуністами.

Таблиця 2

Гематологічні, вірусні та імунологічні показники у ВІЛ-інфікованих жінок, які отримували нуклекс

Показник	До лікування	Через 1 міс.	Через 2 міс.	Через 6 міс.
Еритроцити, Т/л	$5,28 \pm 0,09$	$5,83 \pm 0,03$ $p_1 < 0,05$	$5,20 \pm 0,78$	$5,21 \pm 0,15$
Гемоглобін, г/л	$158,67 \pm 7,03$	$163,67 \pm 9,10$	$160,33 \pm 10,40$	$160,00 \pm 8,52$
Тромбоцити, Г/л	$200,62 \pm 13,07$	$200,62 \pm 14,20$	$198,33 \pm 11,08$	$189,00 \pm 9,88$
Лейкоцити, Г/л	$7,87 \pm 0,15$	$8,10 \pm 0,17$	$7,13 \pm 0,13$	$7,03 \pm 0,14$
Нейтрофіли, кл./мкл	$4165,10 \pm 97,43$	$4287,00 \pm 121,12$	$3546,00 \pm 103,74$	$3794,00 \pm 207,25$
Лімфоцити, кл./мкл	$2133,20 \pm 49,18$	$2712,80 \pm 52,54$ $p_1 < 0,05$	$2502,00 \pm 105,09$	$2267,93 \pm 79,63$
Моноцити, кл./мкл	$651,67 \pm 19,32$	$804,20 \pm 15,90$ $p_1 < 0,05$	$692,20 \pm 20,98$ $p_2 < 0,05$	$660,60 \pm 16,74$
CD4+Т-лімфоцити, кл./мкл	$571,67 \pm 28,53$	$856,33 \pm 34,23$ $p_1 < 0,05$	$837,00 \pm 15,76$ $p_1 < 0,05$	$745,00 \pm 16,66$ $p_1 < 0,05$
Вірусне навантаження ВІЛ (РНК копій/мл)	$9606,64 \pm 1398,70$	$4961,67 \pm 664,53$ $p_1 < 0,05$	$1014,38 \pm 389,98$ $p_2 < 0,05$	$2400,32 \pm 848,96$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки: p_1 – достовірність різниці з показником до лікування; p_2 – з показником на 1-й місяць лікування.

На другому місяці лікування, коли пацієнти отримували нуклекс у дозі 0,5 г/добу, виникла тенденція до зниження рівнів зазначених показників гемограми, порівняно з місячним терміном вживання препарату, проте достовірні зміни стосувалися тільки кількості моноцитів – ($692,20 \pm 20,98$) проти ($804,20 \pm 15,90$) кл./мкл, $p_2 < 0,05$. Суттєвих змін рівнів гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, а також біохімічних показників (АлАТ, АсАТ, тимолової проби, сечовини, креатиніну, холестерину, білків, глюкози) у даній групі хворих не було.

У пацієнтів до застосування нуклексу рівень CD4+Т-лімфоцитів був у межах 503-706 кл./мкл, а в кінці шестимісячного терміну лікування він став у межах 506-1004 кл./мкл. Так, вже після першого місяця лікування одночасно з наростанням загальної кількості лімфоцитів збільшилася й субпопуляція CD4+Т-лімфоцитів в середньому на 285 клітин/мкл крові (з ($571,67 \pm 28,53$) до ($856,33 \pm 34,23$) кл./мкл, $p_1 < 0,05$). Зазначені кількісні зміни імунокомпетентних клітин супроводжувалися зниженням вірусного навантаження майже удвічі – з ($9606,64 \pm 1398,70$) до ($4961,67 \pm 664,53$) РНК-копій ВІЛ в 1 мл крові, $p_1 < 0,05$. На другому місяці лікування, коли пацієнти отримували нуклекс у дозі 0,5 г/добу, кількість CD4+Т-лімфоцитів, порівняно з місячним терміном, практично не змінилася

($837,0 \pm 15,76$ кл./мкл). Через 6 місяців лікування та 4 місяців вживання нуклексу в дозі 0,25 г/добу середня кількість CD4+Т-лімфоцитів знизилася до $745,00 \pm 16,66$, але все-таки залишалася вищою, ніж до лікування – ($571,67 \pm 28,53$) кл./мкл, $p_1 < 0,05$. Динаміка ВН у хворих впродовж 6 місяців демонструвала стійку тенденцію до зниження. Так, показник ВН через 6 місяців становив 2400,37 РНК-копій/мл, що вдвічі менше показника в місячному терміні лікування ($4961,67$ РНК-копій/мл, $p_2 < 0,05$) і був учетверо меншим від початкового ($9606,64$ РНК-копій/мл, $p_1 < 0,05$).

Виявлені динамічні зміни трьох показників (лімфоцитів, CD4+Т-лімфоцитів, ВН) під впливом нуклексу взаємопов'язані і виразно пояснюють одне одного. Насамперед, збільшення субпопуляції CD4+Т-лімфоцитів пов'язане з посиленою регенерацією всієї популяції лімфоцитів у кістковому мозку. Ймовірно рибонуклеотид, що є в складі препарату, забезпечує оптимальні процеси диференціації лімфоцитів, підвищує пластичні та функціональні можливості як інфікованих, так і неінфікованих лімфоцитів, зменшує процеси їх руйнування, запобігає апоптозу і так зберігає їхню популяцію [13]. Ця обставина сприяє знешкодженню вільних віріонів у сироватці крові та посилює імунологічний контроль за вірусною репліка-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цією. У хворих, які перейшли на отримання нуклексу у зменшених дозах (0,5 г/добу і 0,25 г/добу), лікування поєднується зі стійко низьким ВН, що вказує на підтримування відносно хорошого функціонального стану Т-хелперів та імунної системи в цілому, попри деяке зниження кількості CD4+ Т-лімфоцитів. З отриманих результатів дослідження випливає, що стимуляція регенераторних можливостей імунокомпетентної системи проявляється вже при 0,75 г/добу нуклексу, а цитопротекторна дія щодо імунокомпетентних клітин – при 0,25 і 0,5 г/добу.

Висновки

1. Посилення лімфоцитарного паростку гемопоєзу та диференціювання лімфоцитів під впливом 0,75 г/добу нуклексу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів забезпечує стійке зростання субпопуляції CD4+Т-лімфоцитів у периферійній крові.

2. Зростання кількості та функціональності CD4+Т-лімфоцитів сприяє посиленню імунологічного специфічного контролю над вірусною реплікацією ВІЛ і призводить до зниження вірусного навантаження, однак невизначального рівня воно не досягає.

3. У дозі 0,25-0,5 г/добу нуклекс володіє цитопротекторним ефектом стосовно лімфоцитів, забезпечує відносно стабільний рівень субпопуляції CD4+Т-лімфоцитів та низьке вірусне навантаження у хворих з І-ІІ клінічною стадією захворювання, які не отримують антиретровірусної терапії.

Література

1. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряев. – 2-ге видання, перероб. і доп. – К.: Здоров'я, 2004. – 636 с.
2. Медико-профілактичні аспекти ВІЛ-інфекції та СНІДу в лікарській практиці / Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, А.Д. Щербинська та ін. – Івано-Франківськ: Вид-во ІФДМУ, 2007. – 236 с.
3. Tkachuk Z. Multiantivirus compound, composition and method of treatment of virus diseases. – U.S. Patent Application. – 2011. – Bull. N 13,046 – 240. – P.57.
4. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 01.09.2010 р. Наказом МОЗ України № 752.
5. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів дріжджової РНК на проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку мишей при сингенній трансплантації / З.Ю. Ткачук, Т.Г. Яковенко // Доп. НАН України. – 2006. – № 12. – С. 161-166.
6. Ткачук З.Ю. Спосіб лікування запальних захворювань та пов'язаних з ним розладів та спосіб покращення рівня показників крові з використанням очищеної дріжджової РНК / З.Ю. Ткачук // Патент України, 2004. – № 66416.

7. Антигрипозна активність препарату Нуклекс / З.Ю. Ткачук, С.Л. Рибалко, Л.Д. Жаркова та ін. // Доп. НАН України. – 2010. – № 9. – С. 191-196.

8. Порва Ю. Антивірусна активність препарату Нуклекс на клітинній моделі вірусу гепатиту С / Ю. Порва, З. Ткачук, С. Рибалко // Вісн. фармакології та фармації. – 2010. – № 9. – С. 10-16.

9. Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гепатит С та ВІЛ-інфекцію при застосуванні протівірусного препарату нуклекс / Б.М. Дикий, З.Ю. Ткачук, О.Я. Пришляк та ін. // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України (19-20 травня 2011 року, м. Суми). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. – С. 17-18.

10. Антигерпетична активність препарату Нуклекс / З.Ю. Ткачук, С.Л. Рибалко, С.Т. Дядюн, Д.Б. Старосила // Доп. НАН України. – 2011. – № 4. – С. 182-188.

11. Специфічна протівірусна дія препарату Нуклекс при серцево-судинних розладах, грипі та ГРВІ / З.Ю. Ткачук, М.І. Швед, О.А. Прокопович, П.М. Бабич // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ, 2010. – Вип. 4. – С. 312-333.

12. <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Наказ МОЗ України № 551, від 12.07.2010 – 176 с.

13. Ткачук З.Ю. Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджової РНК in vivo та in vitro / З.Ю. Ткачук, В.В. Ткачук, Л.В. Ткачук // Біополімери і клітина. – 2006. – № 2. – С. 109-116.

VIRAL-IMMUNOLOGICAL AND HAEMATOLOGICAL EFFECTS OF NUCLEX IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

B.M. Dyky, I.H. Hryzhak, Z.Yu. Tkachuk, R.S. Ostiak, N.V. Vaskul

SUMMARY. 12 HIV-infected women of genesial age with the level of CD4+T- lymphocytes 351-706 cells in 1 cu mm was accepting nuxlex during 6 month but they was not using antiviral therapy. It is set that the level of CD4+T- lymphocytes increase to level 547-1004 cells in 1 cu mm and the viral loading decreased but do not get the undetermining level. The immunological and antiviral effects of nuxlex are most expressive in the person which used preparation in dose 0.75 gram per day. The cytoprotective effect is looked with 0.25-0.5 gram of nuxlex per day.

Key words: HIV-infections, nuxlex, immunological and antiviral effects.

Отримано 19.10.2011 р.

**А.О. Руденко, Л.В. Муравська, Т.Г. Берестова, О.Г. Андреєва, П.А. Дьяченко,
Б.А. Пархомець, Ж.П. Сидорова**

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНИХ ВІРУСАМИ РОДИНИ ГЕРПЕСУ

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

Обстежено 31 пацієнта з герпесвірусним ураженням нервової системи, які отримували як специфічну противірусну терапію препарати валацикловіру (вальтрекс і вальтровір). Показано, що призначення препаратів валацикловіру знижує тривалість проявів неврологічного дефіциту, сприяє елімінації ДНК вірусів родини герпесу і зниженню титру IgG у спинномозковій рідині. Показана ефективність і безпека вітчизняного препарату вальтровіру.

Ключові слова: ураження нервової системи, віруси родини герпесу, вальтровір, вальтрекс.

Актуальність проблеми лікування герпесвірусних уражень нервової системи не викликає сумнівів. Герпесвіруси мають природний тропізм до нейронів головного мозку і спричиняють тяжкі форми нейроінфекцій з частими несприятливими наслідками [1-3]. Незалежно від того, яким шляхом вірус потрапляє в організм, початкове його розмноження відбувається у вхідних воротах, далі вірус проникає в регіонарні лімфовузли, потім у кров і гематогенно заноситься у внутрішні органи, в тому числі – мозок [4]. У центральну нервову систему вірус може проникати і по нервових стовбурах. Потрапивши в нервову інфраструктуру, вірус зберігається у ній протягом усього життя, перебуваючи у неактивному (латентному) стані. Довготривала персистенція вірусів призводить до вторинного імунodefіциту, який зумовлює часті рецидиви захворювання [5, 6]. Лікування герпесвірусних уражень нервової системи складне, довготривале і дуже дороге [7-11]. Зважаючи на вартість лікування при герпесвірусних ураженнях нервової системи, ми поряд з вальтрексом застосовуємо вітчизняний валацикловір – вальтровір. Це препарат з доведеною терапевтичною еквівалентністю щодо оригінального валацикловіру, який має доступнішу ціну, ніж оригінальний валацикловір. Виробник субстанції для вальтровіру: *Quimica Sintetica S.A., Spain*. Доступна ціна дозво-

ляє використовувати вальтровір у лікуванні більшої кількості пацієнтів. Обидва препарати належать до валацикловіру, який є специфічним інгібітором ДНК-полімерази вірусів герпесу, блокує синтез вірусної ДНК та реплікацію вірусів. До валацикловіру чутливі всі представники родини вірусів герпесу – HSV1/2, VZV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, CMV [12-14].

Мета дослідження – оцінити ефективність валацикловірів при герпесвірусних ураженнях нервової системи, зіставивши вітчизняний вальтровір з оригінальним препаратом вальтрексом.

Пацієнти і методи

Обстежено 51 хворого на герпесвірусні ураження нервової системи. Серед них 16 приймали вальтрекс по 500 мг тричі на день протягом 14 діб (1-ша група), 10 хворих за такою ж схемою вживали вальтровір (2-га група). 10 особам внутрішньовенно крапельно застосовували цимевен або медовір у терапевтичних дозах протягом 10-14 днів з продовженням лікування шляхом перорального прийому вальтрексу по 500 мг двічі на добу 10-14 днів (5 хворих) і вальтровіру за такою ж схемою (10 хворих). Базисна терапія включала нейропротектори, десенсибілізуючі, за необхідності – проти-набрякові препарати, гепатопротектори, дезінтоксикацію.

Результати досліджень та їх обговорення

26 хворих були на пероральному прийомі валацикловіру. Знаходження ДНК вірусу родини герпесу або IgM в сироватці крові вважали підтвердженням розвитку уражень нервової системи на фоні активації герпесвірусної інфекції. У 1-й групі чоловіків було 9, жінок – 7; у 2-й – відповідно 5 і 5. За віком розподіл був наступним: у першій групі до 20 років – 2, від 21 до 30 – 2, від 31 до 40 – 5, від 41 до 50 – 6, від 51 до 60 – 1 хворий, в другій групі: до 20 років – 1, від 21 до 30 – 2, від 31 до 40 – 5, від 41 до 50 – 2.

За втягненням у патологічний процес структури головного та спинного мозку сформульовані

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

діагнози: в першій групі: арахноїдит – 5, арахно-енцефаліт – 4, енцефаломієліт – 5, поліневрит – 2; в другій групі: арахноїдит – 2, арахноенцефаліт – 3, енцефаломієліт – 4, поліневрит – 1.

Нами проаналізована участь в етіології вірусів родини герпесу залежно від клінічної форми ураження нервової системи при монотерапії препаратами валацикловіру (табл. 1).

Таблиця 1

Участь вірусів родини герпесу в етіології захворювання залежно від клінічної форми

Діагноз і група хворих		Віруси						Число хворих
		HHV 7	EBV	HSV	EBV+ HSV	EBV+ HHV6	CMV+ HHV6	
Арахноїдит	Перша	4		1				5
	Друга			1	1			2
Арахноенцефаліт	Перша	2	2					4
	Друга			3			1	4
Енцефаломієліт	Перша		4			1		5
	Друга	1	1		1	1		4
Поліневрит	Перша		1		1			2
	Друга							
Всього	Перша	6	7	1	1	1		16
	Друга	1	1	4	2	1	1	10

Як видно з таблиці 1, арахноїдит частіше розвивався при етіологічній участі вірусу герпесу людини 7-го типу, енцефаломієліт – вірусу Epstein-Barr, арахноенцефаліт – при участі вірусу герпесу людини 7-го типу та вірусу простого герпесу.

Проведене лікування вказаних уражень нервової системи із застосуванням в якості етіотропних препаратів валацикловіру (вальтрексу та вальтровіру) показало їх ефективність. Дослідження

крові та слини методом ПЛР на наявність ДНК вірусів родини герпесу після проведеного 14-денного курсу вальтрексу або вальтровіру, а також методом ІФА на наявність IgM до герпесвірусів показали від'ємні результати порівняно з позитивними до початку терапії.

Як видно з таблиці 2, достовірної відмінності між показниками в групах хворих, які отримували вальтрекс, порівняно з групою лікованих вальтровіром, не виявлено.

Таблиця 2

Середня тривалість деяких неврологічних симптомів у днях у лікованих вальтрексом і вальтровіром

Неврологічні симптоми	Середня тривалість у днях, $M \pm m$		p
	Перша група, n=16 ліковані вальтрексом	Друга група, n=10 ліковані вальтровіром	
Загальна слабкість	10,60±1,75	10,66±2,70	0,06
Порушення конвергенції	7,33±2,27	12,33±3,63	0,46
Ністагм	8,80±2,12	13,00±2,00	0,11
Девіація язика	4,86±1,92	7,83±3,55	0,27
Підвищення сухожильних рефлексів	6,06±2,69	13,50±6,08	0,27
Зниження сухожильних рефлексів	9,80±2,50	8,00±5,16	0,71
Асиметрія черевних рефлексів	8,13±2,67	12,33±5,66	0,71
Інтенція чи МПМ при пальце-носовій пробі	6,93±2,17	17,50±4,34	0,60
Хитання в позі Ромберга	10,06±2,29	12,83±4,37	0,78

Примітка. p – достовірність відмінностей між показниками в різних групах хворих за критерієм Вілкоксона.

Таким чином, на основі наведених даних є всі підстави рекомендувати вальтровір для лікування уражень нервової системи на фоні активації та реактивації герпесвірусної інфекції. Схема лікування – по 500 мг тричі на день протягом 14 діб. Якщо ефективність лікування буде недостатньою,

слід продовжити курс до 21 дня та більше. Препарат вальтровір переноситься задовільно, побічної дії ми не спостерігали.

При знаходженні ДНК вірусу або високих титрів IgG в лікворі, тяжкому перебігу хвороби, виявленні вогнищ на МРТ головного та спинного мозку нами

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

проводилась терапія із застосуванням внутрішньовенних специфічних противірусних препаратів – ацикловірів (зовіракс, медовір) та ганцикловіру (цимевен) протягом 10-14 діб. Ще 10-14 днів хворі отримували вальтрекс або вальтровір по 500 мг двічі на добу.

Групи були зіставні: в третій групі чоловіків було 4, жінок – 6, у четвертій – чоловіків 6, жінок 4. За віком розподіл був наступним: в третій групі: до 20 років – 1, від 21 до 30 – 3, від 31 до 40 – 4, від 41 до 50 – 2; в четвертій: до 20 років – 1, від 21

до 30 – 2, від 31 до 40 – 4, від 41 до 50 – 3. За залученням у патологічний процес структур головного та спинного мозку діагностовано: в третій групі арахноїдит – 2, арахноенцефаліт – 6, енцефаломієліт – 2; у четвертій групі: арахноїдит – 2, арахноенцефаліт – 4, енцефаломієліт – 4.

Участь в етіології захворювання вірусів родини герпесу залежно від клінічної форми при призначенні специфічних противірусних препаратів з продовженням пероральними препаратами вальцикловіру представлена в таблиці 3.

Таблиця 3

Зіставлення етіології та клінічних форм уражень нервової системи при етапному лікуванні внутрішньовенними і пероральними ацикловірамі та ганцикловіром

Діагноз і група хворих		Віруси						Число хворих
		HHV 7	EBV	HSV	EBV+HSV	EBV+HHV6	CMV	
Арахноїдит	Третя	1		1				2
	Четверта			1	1			2
Арахноенцефаліт	Третя	2	2	1				5
	Четверта	1					1	2
Енцефаломієліт	Третя		1			1		2
	Четверта	1	1			1	1	4
Енцефаліт	Третя						1	1
	Четверта		1		1			2
Всього	Третя	3	3	2		1	1	10
	Четверта	2	2	1	2	1	2	10

Зіставлення середньої тривалості деяких неврологічних симптомів у днях у хворих 3-ї та 4-ї групи, яким в якості продовження специфічної

терапії застосовано вальтрекс і вальтровір, не виявило достовірної різниці між ними, обидва препарати були ефективними (табл. 4).

Таблиця 4

Середня тривалість деяких неврологічних симптомів

Неврологічні симптоми	Середня тривалість у днях, $M \pm m$		p
	Третя група, n=5 продовження лікування вальтрексом	Четверта група, n=5 продовження лікування вальтровіром	
Загальна слабкість	8,25±1,85	8,85±2,67	0,60
Порушення конвергенції	12,40±5,60	8,00±5,14	0,57
Ністагм	16,60±5,01	11,20±5,20	0,74
Девіація язика	8,50±3,10	7,80±3,73	0,89
Підвищення чи зниження сухожильних рефлексів	21,60±3,32	20,00±5,00	0,26
Відсутність чи зниження черевних рефлексів	7,80±3,29	16,00±6,54	1,1
Інтенція чи МПМ при пальце-носовій пробі	11,20±2,80	13,20±5,41	0,32
Хитання в позі Ромберга	18,40±3,12	33,80±17,14	0,88

Примітка. p – достовірність відмінностей між показниками в різних групах хворих за критерієм Вілкоксона.

Така терапія приводила до зникнення ДНК вірусів родини герпесу та зниження титру IgG в лікворі.

Клінічний приклад.

Хворий Р., 43 років, знаходився в клініці нейроінфекцій ІЕІХ з 09.03.10 р. по 30.03.10 р. з діагнозом:

Вогнищевий енцефаліт, асоційованої герпесвірусної (HSV+EBV) етіології.

Хворіє близько року: в березні 2009 р. переніс парціальний епіпаді, що супроводжувався хімічним присмаком, порушенням мови, парестезіями в правій руці. В липні та восени 2009 року напади двічі повто-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рювались, останній супроводжувався остаточним субфебрилітетом.

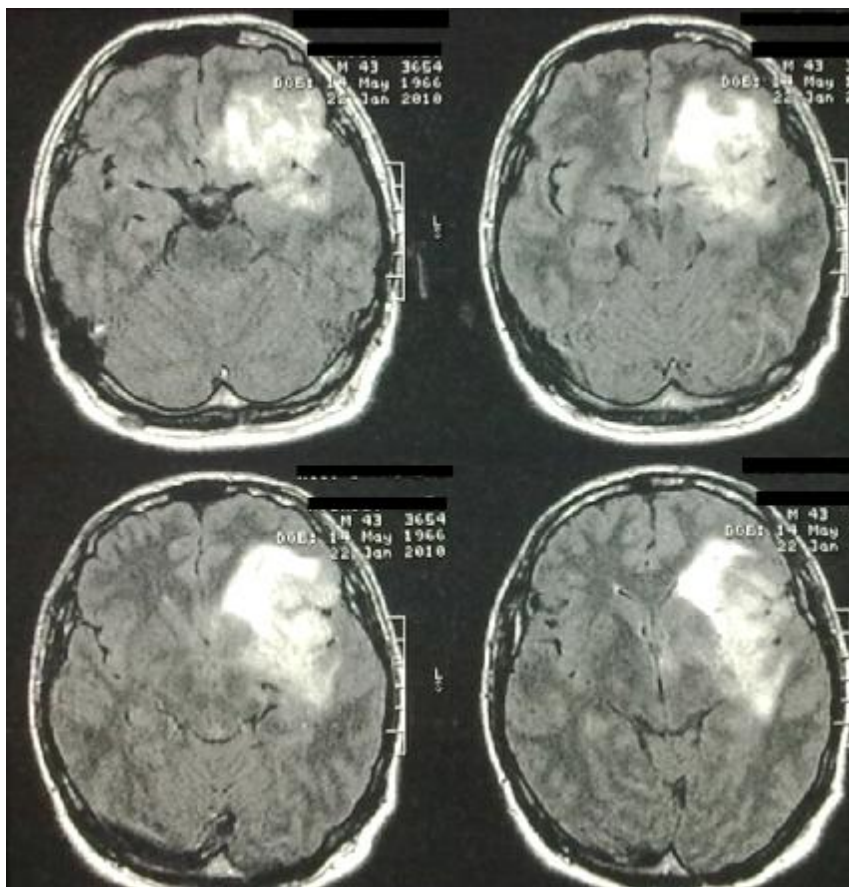
22 січня 2010 року переніс генералізований епіпаді (напередодні була стресова ситуація), після чого 22.01 проведена МРТ головного мозку (виявлена поширена зона ураження в лівій гемісфері головного мозку), а з 26 січня по 2 лютого 2010 року лікувався в 2-му відділенні нейрохірургії в ЛШМД, де діагностований вірусний енцефаліт. Звернувся в ІЕІХ. Рекомендована госпіталізація для подальшого обстеження і лікування у відділенні нейроінфекцій ІЕІХ.

При ушпиталенні скарги на в'ялість і сонливість в другій половині дня, а також сонливість на фоні прийому фінлепсину.

Об'єктивно загальний стан середньої тяжкості. Шкіра та слизові без висипу, звичайного забарвлення. Лімфовузли не збільшені. У легенях хрипів немає. Тони серця ритмічні, пульс 78 за хв. АТ до 130/70 мм рт. ст. Живіт безболісний, асцити немає,

печінка, селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Неврологічний статус: притомний, адекватний, орієнтований. Очні щілини, зіниці D=S, ністагм більше вправо. Асиметрія носо-губних складок, девіація язика вправо. Симптом Марінеску-Радовічі зліва. Об'єм рухів кінцівок повний. Рефлекси сухожильні та періостальні D=S, черевні живі. Симптом Шарапова-Раскольнікова (+), Штрюмпеля (+) з обох боків. М'язова сила не знижена, порушень чутливості немає. Менінгеальні ознаки не виявляються. ПНП виконує з інтенцією. В позі Ромберга легке похитування. У зразку цереброспінальної рідини виявлено високий рівень IgG до HSV1/2 та EBV (EBNA), у сироватці крові – IgM EBV. На МРТ від 22.01.10 у лівій лобно-скроневій ділянці виявляється утворення без чітких контурів, розміром 3,7'4,3'8,2 см, що має підвищений на T2ВІ та ізо-гіпоінтенсивний на T1ВІ МР-сигнал.



Беручи до уваги картину МРТ, типову для ураження вірусом простого герпесу, значне вогнище ураження мозку, з відносно сприятливим тривалим перебігом з переважно вогнищевими епіпадами та

формуванням стійкого неврологічного дефіциту, високі, діагностично значимі, титри IgG до HSV та EBV в лікворі, встановлено діагноз: енцефаліт з вогнищевим ураженням в лівій лобно-скроневій ділянці з три-

валим епілептиформним перебігом асоційованої герпесвірусної (HSV + EBV) етіології.

При дослідженні імунного статусу встановлена імунна недостатність середнього ступеня тяжкості, підвищення вмісту ЦІК та високий рівень автоантитіл до ЗБМ.

Лікування:

- зовіракс, рибарин за схемою, вальтровір 500 мг 2 р/день – 10 днів;
- поліоксидоній, імуноглобулін нормальний людський для внутрішньом'язового використання;
- мільгама, актовегін;
- диклофенак, діаліпон;
- патогенетична, симптоматична терапія.

За період лікування стан хворого покращився, виписаний в задовільному стані.

Висновки

1. На основі наведених даних рекомендується призначення вітчизняного препарату вальтровіру при лікуванні уражень нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції. Схема лікування: 500 мг вальтровіру тричі на день протягом 14 днів, за необхідності курс продовжити до 28 днів і більше.

2. Лікування герпесвірусних уражень нервової системи при виявленні в лікворі ДНК вірусів або високих титрів IgG (більше 1:10) потрібно починати з ацикловіру або ганцикловіру залежно від вірусу родини герпесу внутрішньовенно крапельно в середньотерапевтичних дозах протягом 10-14 днів. Продовжувати лікування рекомендується також вітчизняним препаратом вальтровіром по 500 мг двічі на добу, 10-14 днів залежно від тяжкості захворювання.

Література

1. Деконенко Е.П. Вирус герпеса и поражение нервной системы / Е.П. Деконенко // Росс. мед. журн. – 2002. – № 4. – С. 46-49.
2. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections / [D. Donati, N. Akhyani, A. Fogdell-Hahn et al.] // Neurology. – 2003. – Vol. 61. – P. 1405-1411.
3. Gilden D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes / D. Gilden // Herpes. – 2004. – Vol. 11. N 2. – P. 89-94A.
4. Routes of human CMV transmission and infection at the uterine-placental interface / L. Pereira, E. Maidji, S. McDonagh, T. Tabata // In: Reddehase M.J. (ed.) Cytomegaloviruses: molecular biology and immunology. Chap. 3. – Caister Academic Press, Norfolk, 2006. – P. 29-48.
5. Изоляция из клинического материала штаммов вируса герпеса простого, обладающих резистентностью к ацикловиру / Н.Д. Львов, В.Л. Андреева, Н.А. Леонтьева, Г.А. Галегов // Вопр. вирусол. – 1999. – № 6. – С. 247-249.

6. Сухих Г.Т. Иммуитет и генитальный герпес / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько, В.И. Кулаков. – Н.Новгород-М., 1997.

7. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older / [S.K. Tyring, K.R. Beutner, B.A. Tucker et al.] // Arch. Fam. Med. – 2000. – Vol. 9. – P. 863-869.

8. Вертегел А.А. Перспектива клинического использования бактериальных модулинов у детей: иммуномодулирующее действие пребиотика «Хилак Форте» / А.А. Вертегел, Л.С. Овчаренко // Соврем. педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 102-104.

9. Николаева С.В. Преградиварна підготовка та ведення вагітності у пацієнток з невиношуванням вагітності на фоні герпесвірусної інфекції : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В.Николаева. – Одеса, 2007. – 20 с.

10. Wassilew S.W. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study / Wassilew S.W, Wutzler P. // Antiviral. Res. – 2003. – Vol. 59. – P. 49-56.

11. Pieterman Doom. Clinical features, pathogenesis and treatment of Gullian-Barre syndrom / Pieterman Doom, Ruts L., Jacobs Bart C. // Lancet Neurol. – 2008. – Vol. 7. – P. 939-950.

12. Ormond D. Valacyclovir. A Review of its long term utility in the management of genital herpes virus and cytomegalovirus infections / D. Ormond, J.S. Lesiey, M.P. Carolina // Drugs. – 2000. – Vol. 59, N 4. – P. 839-863.

13. Valacyclovir compared with acyclovir for herpes zoster in immunocompetent adults / K.R. Beutner, D.J. Friedman, C. Forszpania et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1995. – Vol. 39. – P. 1546-1553.

14. Волошина Н.П. Оптимизация лечения хронических герпетических нейроинфекций с использованием препарата валавир / Н.П. Волошина, И.Л. Левченко // Сімейна медицина. – 2008. – № 4. – С. 37-40.

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF INJURIES OF THE NERVOUS SYSTEM CAUSED BY VIRUSES FAMILY OF HERPES

A.O. Rudenko, L.V. Muravska, T.H. Berestova, O.H. Andreyeva, P.A. Dyachenko, B.A. Parkhomets, Zh.P. Sydorova

SUMMARY. A survey undertaken 31 patients with herpes injuries of central nervous system treated as a specific antiviral therapy Valacyclovir (Valtrex and Valtrovir). It is shown that the appointment of valaciclovir reduces the duration of the manifestations of neurological deficit, promotes elimination of DNA of the herpes viruses and reduce the titer of IgG in the cerebrospinal fluid. Shown effective and safety of valtrovir.

Key words: herpesviral injury, nervous system, valtravir, valtrex, antiviral drugs.

Отримано 4.10.2011 р.

О.В. Усачова

ДЕЯКІ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВРОДЖЕНОЇ ТА РАННЬОЇ ПОСТНАТАЛЬНОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

Запорізький державний медичний університет

Наведено порівняльний клініко-лабораторний аналіз перебігу вродженої та ранньої постнатальної цитомегаловірусної інфекції у 79 дітей раннього віку. Проаналізовані особливості функціонування клітинної ланки імунітету і рівня інтерферону-γ у крові пацієнтів відповідних груп порівняно з неінфікованими.

Ключові слова: вроджена та постнатальна цитомегаловірусна інфекція, клініка, діагностика, клітинна ланка імунітету, інтерферон-γ, новонароджені, діти раннього віку.

Незважаючи на численні роботи, присвячені вивченню патогенетичних ланок вродженої та ранньої набуті цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції, ця проблема залишається актуальною і на даний час. Цитомегаловіруси займають перше місце серед чинників вроджених інфекцій [1, 2], трансмісія яких до плоду відбувається в 40 % випадків первинного інфікування вагітної та в 0,2-1,5 % реінфікування іншими серотипами вірусу чи реактивації хронічної форми хвороби [3, 4]. Сучасні світові статистичні дані вказують на те, що 0,5-2,5 % дітей народжується вже інфікованими ЦМВ [5-7]. Хоча більшість випадків вродженої ЦМВ інфекції асимптоматичні, однак від 5 до 20 % дітей, народжених від матерів з первинною ЦМВ інфекцією, мають явно виражені симптоми, і смертність цих дітей становить майже 39 % [8, 9]. Нині встановлено, що інтранатальна чи рання постнатальна передача вірусу відбувається в 10 разів частіше, ніж трансплацентарна, і в перші роки життя ще 42-55 % дітей інфікується ЦМВ [1, 10].

Діагностика ЦМВ інфекції у новонароджених та дітей раннього віку ускладнюється тим, що вроджена та рання набута її форми мають досить різноманітну клінічну картину – від повної відсутності клінічних ознак до фульмінантної дисфункції уражених органів; 50 % дітей із симптоматичною вродженою ЦМВ інфекцією дають прояви тяжко-

го захворювання з гепатоспленомегалією, жовтяницею, геморагічним синдромом та поліорганним ураженням (перш за все – ЦНС) [1, 4, 5]. Крім того, наявність у крові дітей перших місяців життя материнських анти-ЦМВ імуноглобулінів утруднюють специфічну діагностику цієї вірусної хвороби у дітей раннього віку та проведення диференціювання між вродженими та набутими формами хвороби [5, 11].

Перебіг вірусної інфекції в організмі контролюється перш за все клітинною ланкою імунітету та противірусними цитокинами – інтерферонами. При персистуючих вірусних хворобах особлива роль відводиться інтерферону-γ, який синтезується активованими вірусом CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитами [4, 10, 12]. Від їх співвідношення та активності здебільшого залежить перебіг хвороби. В організмі ж плода, новонародженого і дитини перших місяців життя імунологічний каскад противірусних реакцій розгортається на тлі динамічної зміни рівнів материнських антитіл і вікових особливостей функціонування CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів і низької здатності до посилення синтезу інтерферону-γ [12, 13].

Ще одним аспектом проблеми ЦМВ інфекції у дітей раннього віку є підбір ефективної специфічної терапії. З огляду на значну токсичність препарату ганцикловір, до якого чутливий збудник, та невисоку частоту тяжких форм вродженої цитомегалії, у світі активно дискутується питання доцільності його призначення в таких випадках. Ще одним методом лікування ЦМВ інфекції у дітей раннього віку є введення специфічного імуноглобуліну. Проте, ще не досить вивчене питання впливу цього препарату на імунну відповідь дитини, в крові якої наявні материнські антитіла [13, 14].

Таким чином, вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу вроджених і постнатальних форм цитомегалії у дітей раннього віку роз-

ширить можливості диференціювання цих станів у дітей, поглибить розуміння патогенетичних механізмів розвитку цієї хвороби щодо клітинної ланки імунітету, що важливо для обґрунтованого добору лікувальної тактики.

Мета роботи: вивчення клінічних особливостей перебігу, показників клітинної ланки імунного захисту та рівня інтерферону- γ крові новонароджених і дітей раннього віку з вродженою та набутою цитомегаловірусною інфекцією.

Пацієнти і методи

Дослідження проводилося на базі двох багатопрофільних дитячих лікарень м. Запоріжжя та TORCH-центру Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Під нашим спостереженням перебувало 79 дітей раннього віку, інфікованих цитомегаловірусом. Група дослідження сформована за зверненням методом випадкової вибірки. Дівчаток було 41, хлопчиків – 38. За віком обстежені розподілилися наступним чином: новонароджені – 10, діти 1-3 місяців – 37, 4-6 місяців – 17, 6-12 місяців – 7, 1-3 років – 8. Групу порівняння склали 25 дітей відповідного віку, в яких було виключено факт інфікування ЦМВ.

До комплексу обстеження дітей, крім загальноклінічних та ультразвукових (УЗ) методів (нейросонограма, ехоенцефалограма, дослідження органів черевної порожнини), було включено додаткові методи дослідження крові, яку набирали з периферичної вени. Діагностика ЦМВ інфекції та визначення її форми базувалися на результатах специфічного імунологічного дослідження крові дітей за допомогою імуноферментного методу. Збір крові проводили при первинному зверненні та в динаміці спостереження. У сироватці крові визначали рівні антицитомегаловірусних IgG і наявність специфічних до ЦМВ IgM. Титри антитіл крові дітей за необхідності порівнювали з рівнем відповідних імуноглобулінів крові матері. Також у біоматеріалах (крові, слині та сечі) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначали наявність нуклеотидних послідовностей ДНК ЦМВ.

Стан клітинної ланки імунної системи обстежених дітей визначали за відсотковим показником і кількістю CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ лімфоцитів та імуnoreгуляторним індексом (CD3+CD4+/CD3+CD8+). Дослідження проводилося методом проточної флюориметрії за допомогою відповідних моноклональних антитіл. Активність інтерферону- γ (ИФ- γ) у крові досліджували методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи «Human IFN- γ » фірми Bender MedSystems.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, за допомогою MS Excel 2007. Визначались

середні показники та стандартні відхилення ($M \pm m$) абсолютних величин. Різницю частот цих показників у незалежних вибірках визначали за методом t-тест Student. Достовірність різниць відносних величин оцінювали визначенням показника χ -квадрат за допомогою методу таблиць 2x2 непараметричної статистики. Статистично вірогідною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Діагноз вродженої цитомегаловірусної інфекції встановлювали перш за все на підставі наявності в біоматеріалі новонародженого (сеча чи кров) ДНК ЦМВ (ПЛР позитивні). Таких дітей було 20. Ще у двох новонароджених мали місце позитивні анти-ЦМВ IgM, що також свідчило про вроджене інфікування. Крім того, у крові 8 дітей на першому місяці життя на тлі негативних анти-ЦМВ IgM були відмічені високі концентрації анти-ЦМВ IgG, титр яких перевищував материнський і зростав у динаміці спостереження. Таким чином, про вроджене інфікування можливо було говорити у 30 обстежених дітей (1-а група спостереження).

Аналіз специфічного імунологічного профілю дітей цієї групи та зіставлення його із материнським показав, що менше ніж у половини (у 14) титр анти-ЦМВ IgG був високим та перевищував материнський, а у 16 обстежених він дорівнював чи навіть був нижчим, ніж у матерів. Цей факт може бути пояснений тим, що в дану групу увійшли діти, які були інфіковані ЦМВ як внутрішньоутробно і встигли синтезувати специфічні антитіла, так і ті, що інфікувалися безпосередньо під час пологів (перинатально).

У 49 дітей віком понад 1 місяць було діагностовано постнатальне зараження ЦМВ (2-а група спостереження). Підставою для такої діагностики була позитивна ПЛР на ДНК ЦМВ, яка проводилася у сечі хворих і мала місце у 35 дітей, та наявні в крові обстежених анти-ЦМВ IgM (15 спостережень). Слід зауважити, що гуморальна відповідь імунної системи дітей раннього віку на інфікування цитомегаловірусом була не однозначною. Так, анти-ЦМВ IgG крові досягли високого рівня лише у 23 дітей (46,9 %), тоді як в інших 26 вони залишалися низькими. 21 дитина 2-ї групи спостереження первинно обстежена на ЦМВ з приводу іншого захворювання, під час якого не було встановлено інфікування цим збудником, а зареєстровано персистування материнських антитіл. У подальшому під час динамічного спостереження факт такого інфікування був зареєстрований пізніше. При цьому лише у 2/3 (14 з 21) та-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ких пацієнтів на тлі раннього постнатального інфікування ЦМВ відмічено зростання титру специфічних антитіл, у двох – він залишався на первинному рівні, а у 5 навіть мав тенденцію до прогресивного зниження. Поява в крові специфічних IgM зареєстрована лише у 4 хворих наведеної групи. Відмічений факт ілюструє особливості імунної відповіді дітей раннього віку на чинники, про-

ти яких тривалий час зберігається вроджений імунітет у вигляді материнських антитіл до персистуючих широко розповсюджених збудників.

Контрольна група не інфікованих ЦМВ дітей раннього віку теж була неоднорідною за специфічним імунологічним профілем. Так, у 7 обстежених новонароджених були наявні материнські антитіла, а 18 були серонегативними до ЦМВ.

Таблиця 1

Особливості перебігу вагітності та пологів, від яких народилися діти з вродженою та постнатальною ЦМВ інфекцією

Показник	Не інфіковані (n=25)		Постнатальна ЦМВ інфекція (n=49)		Вроджена ЦМВ інфекція (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Перебіг вагітності						
Загроза переривання	3	12,0	5	10,2	8	26,7*
Повторні ГРЗ	6	24,0	17	34,7	15	50,0*
Гестоз 2-ї половини з набряками	1	4,0	2	4,1	5	16,7*
Пієлонефрит вагітної	0	0	1	2,0	3	10,0*
Без патології	18	48,0	26	53,1	6	20,0*
Перебіг пологів						
Передчасні	3	12,0	5	10,2	7	23,3*
Термінові	21	84,0	42	85,7	21	70,0
Переношені	1	4,0	2	4,1	2	6,7
Стимульовані	10	40,0	15	30,6	13	43,3
Кесарів розтин	1	4,0	2	4,1	2	6,7

Примітка (тут і в табл. 2). * – $p < 0,05$ відносно пацієнтів з постнатальним інфікуванням та дітей контрольної групи.

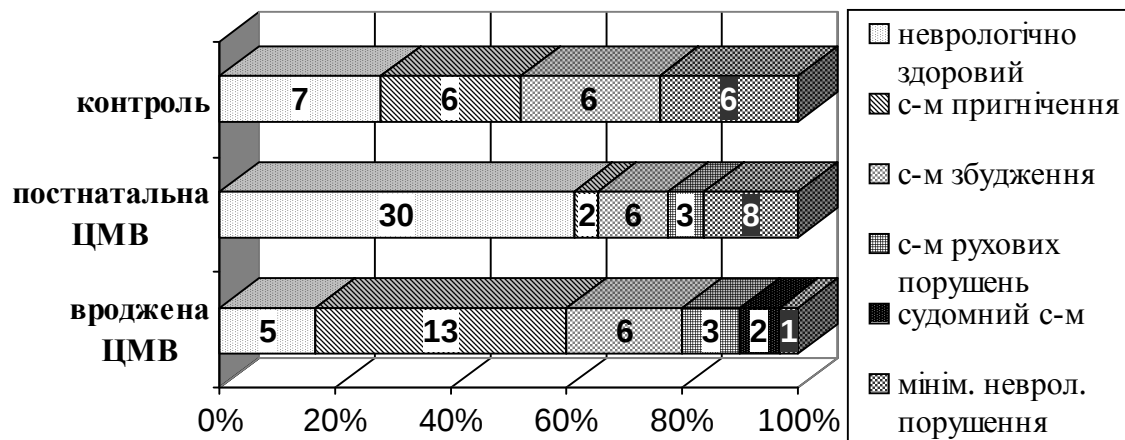
Аналіз анамнестичних даних обстежених дітей (табл. 1) показав, що перебіг вагітності та пологів, від яких народилися не інфіковані пацієнти та хворі з ранньою постнатальною цитомегалією, переважно були неускладненими. При цьому, 80 % інфікованих внутрішньоутробно та перинатально народилися від ускладненої вагітності. Частіше в цій групі зустрічалися випадки повторних гострих захворювань, а саме, гострі респіраторні захворювання (у 50,0 % проти 34,7 % 2-ї групи та 24 % – контрольної, $p < 0,05$) та пієлонефрит (у 10 % проти 2 % 2-ї групи; $p < 0,05$). Загроза переривання вагітності в 1-й групі дослідження реєструвалася в 2 рази частіше, ніж в інших (26,7 % проти 10,2 та 12,0 % відповідно; $p < 0,05$) і 23,3 % дітей з вродженою ЦМВ інфекцією народилися від передчасних пологів (проти 10,2 та 12,0 % відповідно; $p < 0,05$).

Майже у всіх новонароджених першої групи (у 28 з 30 – 93,3 %) мала місце жовтяниця, яка була зареєстрована тільки у 61,2 % дітей другої групи (30) та 56,0 % – контрольної (14). Особливістю перебігу неонатальної жовтяниці у дітей з

вродженою цитомегалією була її торпідність до терапії та тривалість (більш ніж 4-8 тижнів) і понад 1 місяць жовтяниця тривала у 16 пацієнтів цієї групи (53,3 %; проти 32,7 % другої та 8,0 % контрольної; $p < 0,05$). Майже у кожного другого немовляти першої групи спостереження з жовтяничним синдромом (у 12 – 40,0 %) відмічено підвищення рівня АлАТ крові як прояв ураження гепатоцитів та у 33,3 % (10 дітей) – гепатоспленомегалію.

Ще однією особливістю перебігу неонатального періоду дітей груп спостереження є висока частота реєстрації органічних та запальних змін серця у хворих із вродженою ЦМВ інфекцією. Так, у кожного п'ятого пацієнта цієї групи, за даними ультразвукового дослідження серця, діагностовано вроджену ваду серця (проти 6,1 % другої групи спостереження та 12,0 % – контрольної; $p < 0,05$), а у 16,7 % – клініко-лабораторно встановлено наявність вродженого кардиту (проти 6,1 % та 0 відповідно).

Неврологічний статус дітей груп спостереження відрізнявся між собою за частотою реєстрації патологічних станів та домінуючими синдромами (мал. 1).



Мал. 1. Неврологічний статус обстежених дітей раннього віку залежно від терміну інфікування ЦМВ.

Частіше патологічні неврологічні синдроми реєструвалися у дітей із вродженою ЦМВ інфекцією і в цій групі тільки 5 пацієнтів (16,7 % проти 61,3 % у другій групі та 28,0 % у контролі) не мали відхилень в неврологічному стані. При цьому, серед патологічних змін у таких дітей превалювали більш тяжкі синдроми у вигляді синдрому пригнічення (мав місце у 13 дітей – 43,3 %), синдрому збудження (у 6 – 20,0 %) та судомного синдрому (у 2 – 6,7 %). У групах же порівняння, якщо і мали місце патологічні неврологічні зміни, то вони проявлялися переважно мінімальними неврологічними

порушеннями (у 8 – 16,4 % дітей другої групи та 4 – 16,0 % контрольної), а найтяжчий судомний синдром не реєструвався взагалі.

Клінічні неврологічні зсуви у дітей раннього віку є відображенням патологічних змін у центральній нервовій системі, які можуть мати як органічне структурне походження, так і гіпоксичне і запальне походження. Результати ультразвукового дослідження мозку дітей груп спостереження, проведеного у вигляді нейросонографічного (НСГ) обстеження крізь велике джерельце, подані у таблиці 2.

Таблиця 2

Частота реєстрації нейросонографічних змін у дітей раннього віку залежно від терміну інфікування цитомегаловірусом

Показник	Вроджена ЦМВ інфекція (n=30)		Постнатальна ЦМВ інфекція (n=49)		Не інфіковані ЦМВ (n=25)	
	n	%	n	%	n	%
Без пат. змін	9	30,0*	36	73,5	16	64,0
ПВК: СЕК	7	23,3	4	8,2	6	24,0
Кисти, псевдокисти	4	13,3*	2	4,0	1	4,0
Гідроцефалія:						
всього	11	36,7*	7	14,3	2	8,0
компенсована	6	20,0	6	12,2	2	8,0
субкомпенсована	4	13,3	1	2,0	0	0
декомпенсована, поєднана	1	3,4	0	0	0	0
Стріалентикулярна ангіопатія	2	6,7	0	0	0	0
Набряк мозку	2	6,7	0	0	0	0

Аналіз отриманих НСГ даних показав, що більш ніж у 2/3 пацієнтів з вродженою ЦМВ інфекцією (21 – 70,0 %) відмічені патологічні ультразвукові зміни ЦНС, тоді як у більшості дітей з постнатальним інфікуванням та контрольної групи (36 –

73,5 % та 16 – 64,0 % відповідно; $p < 0,05$) таких ознак не було. Крім того, при вродженій ЦМВ інфекції реєструвалися більш тяжкі сонографічні прояви ураження ЦНС. Так, у 16,7 % таких пацієнтів зафіксована субкомпенсована та деком-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пенсована гідроцефалія, у 6,7 % (2 дітей) набряк мозку і у такої ж кількості наслідки запального ураження тканин мозку – стріалентикулярна мінералізуюча ангіопатія.

У подальшому ми проаналізували частоту реєстрації та особливості перебігу синдромів ураження дихальної системи, органу зору та кровотворення у дітей груп спостереження (табл. 3).

Таблиця 3

Деякі клінічні синдроми, що зареєстровані у дітей раннього віку, інфікованих ЦМВ внутрішньоутробно та постнатально

Синдром	Вроджена ЦМВ інфекція (n=30)		Постнатальна ЦМВ інфекція (n=49)		Не інфіковані ЦМВ (n=25)	
	n	%	n	%	n	%
Клінічно здорові	2	6,7	5	10,2	16	64,0
Прояви гострого респіраторного захворювання	1	3,4	32	65,3*	1	4,0
Бронхообструктивний синдром	4	13,3	11	22,4*	1	4,0
Пневмонія	6	20,0	5	10,2	2	8,0
Увейт	1	3,4	0	0	0	0
Ураження судин сітківки	4	13,3	1	2,0	0	0
Коагулопатія	4	13,3	1	2,0	0	0

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно пацієнтів з вродженою цитомегалією та дітей контрольної групи.

Постнатальна цитомегаловірусна інфекція маніфестувала після першого місяця життя дитини і частіше з проявів гострого респіраторного захворювання (у 32 – 65,3 %), яке переважно супроводжувалося бронхообструктивним синдромом (мав місце у 11 – 22,4 % проти 4 хворих першої групи – 13,3 %; $p < 0,05$). Слід зазначити, що бронхообструкція майже у всіх дітей другої групи спостереження (у 9 з 11 з БОС) погано реагувала на бронхолітичні засоби і мала тривалий та рецидивний характер (понад 2-3 епізоди на рік). Кожний п'ятий епізод респіраторного захворювання у постнатально інфікованих ЦМВ пацієнтів завершувався тривалим субфебрилітетом (6 з 32 з проявами ГРЗ).

Серед особливостей перебігу епізодів респіраторного захворювання, пов'язаного з постнатальним інфікуванням ЦМВ, ми відмітили і те, що майже кожний другий такий епізод супроводжувався гепатоспленомегалією (у 19 – 38,8 %) та цитолітичним синдромом з боку гепатоцитів (у 14 пацієнтів – 28,6 %), тобто гепатитом цитомегаловірусного походження. При цьому рівень АЛТ переважно підвищувався помірно – до $(1,2 \pm 0,8)$ ммоль/лхгод і нормалізувався на тлі нівелювання бронхітного та інтоксикаційного синдрому впродовж першого-другого тижня хвороби. Проте у 3 дітей другої групи спостереження цитолітичний синдром мав торпідний перебіг і тривав понад 3 місяці.

Щодо вродженого інфікування ЦМВ, то респіраторний синдром у цій групі зустрічався значно

рідше, ніж у інфікованих постнатально, і мав місце у 10 пацієнтів, а в його структурі домінувала пневмонія (у 6 – 20,0 %). Проте частіше, ніж у дітей з постнатальною ЦМВ інфекцією, при вродженій цитомегалії реєструвалися прояви ураження органу зору (у 5 – 16,7 %) та коагулопатія (у 4 – 13,3 %).

Наступним етапом нашої роботи було вивчення особливостей стану клітинної ланки імунітету та рівня інтерферону- γ у дітей раннього віку, які були інфіковані ЦМВ в різні терміни розвитку (табл. 4). У зв'язку з тим, що групи пацієнтів з вродженою цитомегалією та таких, які були інфіковані в постнатальному періоді, значно відрізнялися за віком (у першу групу увійшли пацієнти перших 3 місяців життя, серед яких домінували новонароджені, а в другу – діти від 1 місяця до 3 років, яка переважно складалася із дітей 1-6 місяців життя), контрольну групу не інфікованих ЦМВ було розділено на дві: к1 – 14 новонароджених та дітей 1-3 місяців; к2 – 15 дітей віком від 1 місяця до 3 років.

Неспецифічна протівірусна відповідь на інфікування ЦМВ суттєвим підвищенням рівня інтерферону- γ крові відмічена лише при постнатальній інфекції – $(4,9 \pm 6,9)$ проти $(0,73 \pm 0,40)$ пг/мл у контролі ($p < 0,01$). У дітей же з вродженою цитомегалією активації синтезу цього фактору не відбувалося – $(0,74 \pm 0,40)$ проти $(0,67 \pm 0,50)$ пг/мл відповідно. Крім того, в другій групі спостереження лише у третини дітей рівень інтерферону- γ крові перевищував контрольні показники, а у 20,0 % він навіть був нижчим за відповідні.

Таблиця 4

Стан клітинної ланки імунітету та рівень інтерферону- γ у крові дітей раннього віку з вродженою та постнатальною цитомегалією ($M \pm m$)

Показник		Вроджена ЦМВ інфекція (n=16)	Контрольна група к1 (n=14)	Постнатальна ЦМВ інфекція (n=17)	Контрольна група к2 (n=15)
CD3+	%	77,4 $\pm$ 8,1	65,1 $\pm$ 11,3	76,8 $\pm$ 9,0*	64,4 $\pm$ 5,5
	n	3221,1 $\pm$ 1466,2	3190,8 $\pm$ 731,3	2172,4 $\pm$ 832,1	2837,9 $\pm$ 1185,7
CD3+CD4+	%	52,8 $\pm$ 11,8*	46,9 $\pm$ 9,2	47,8 $\pm$ 9,6	43,7 $\pm$ 4,5
	n	2144,1 $\pm$ 977,0	2325,0 $\pm$ 433,3	1275,6 $\pm$ 519,2	1912,7 $\pm$ 825,0
CD3+CD8+	%	23,6 $\pm$ 3,3*	15,1 $\pm$ 5,5	26,4 $\pm$ 4,4*	17,3 $\pm$ 3,0
	n	1036,1 $\pm$ 560,4	800,8 $\pm$ 389,3	791,2 $\pm$ 350,3	817,3 $\pm$ 430,6
CD3+CD4+/ CD3+CD8+		2,3 $\pm$ 0,7*	3,3 $\pm$ 1,3	2,0 $\pm$ 0,5*	2,6 $\pm$ 0,8
Інтерферон- γ (пг/мл)		0,74 $\pm$ 0,40	0,67 $\pm$ 0,50	4,90 $\pm$ 6,90**	0,73 $\pm$ 0,40

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно пацієнтів відповідної контрольної групи.

Проведений порівняльний аналіз стану клітинної ланки імунітету інфікованих і не інфікованих ЦМВ дітей раннього віку показав, що у пацієнтів з цитомегалією відбувалося подразнення лімфоцитарної ланки захисту із збільшенням як загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), так і клітин з хелперною (CD3+CD4+) та цитотоксичною (CD3+CD8+) активністю. При цьому, у пацієнтів із постнатальною цитомегалією переважно зростала кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів – (26,4 $\pm$ 4,4), проти (17,3 $\pm$ 3,0) % у контролі; $p < 0,01$; та (23,6 $\pm$ 3,3) % – в першій групі; $p < 0,05$).

Слід зауважити, що збільшення кількості Т-лімфоцитів у інфікованих ЦМВ дітей раннього віку не завжди завершувалося адекватною реакцією гуморальної ланки імунітету і, як зазначено вище, не у всіх немовлят відбувалася активація синтезу специфічних антитіл як класу М, так і G.

Висновки

1. Більшість дітей, інфікованих ЦМВ пре- та інтранатально (80 %), народжується від ускладненої вагітності та пологів. Вагітність у таких випадках перебігає з повторними епізодами респіраторного захворювання та проявами загрози переривання на різних термінах.

2. Домінуючими клінічними проявами вродженої цитомегалії є тривала неонатальна жовтяниця, яка супроводжується цитолітичним синдромом,

клініко-сонографічними ознаками тяжкого ураження ЦНС (гідроцефальний, судомний синдром і синдром пригнічення), серця (вроджені вади та кардит), а також коагулопатією.

3. Постнатальна ЦМВ інфекція на першому році життя частіше дебютує проявами рецидивного обструктивного бронхіту, який майже у половини хворих супроводжується гепатомегалією і підвищенням АлАТ. Кожний п'ятий епізод респіраторного захворювання у постнатально інфікованих ЦМВ пацієнтів завершувався тривалим субфебрилітетом.

4. Суттєве підвищення рівня інтерферону- γ крові відмічене лише у дітей з постнатальним інфікуванням. Проте, лише у третини таких пацієнтів концентрація інтерферону- γ в крові перевищувала контрольні показники, а у 20 % була нижчою за відповідні.

5. На тлі як вродженого, так і раннього постнатального інфікування ЦМВ відбувається активація Т-клітинної ланки імунітету. У дітей з вродженою цитомегалією переважно зростала кількість Т-хелперів, а у пацієнтів із постнатальною – Т-цитотоксичних.

6. Про незавершеність імунної відповіді на інфікування ЦМВ новонароджених і дітей раннього віку вказує те, що на тлі активації неспецифічної противірусної та специфічної клітинної ланок

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

імунітету, менше ніж у половини пацієнтів відбувається синтезування специфічних імуноглобулінів М та адекватне посилення продукції імуноглобулінів G.

Література

1. Human cytomegalovirus: detection of congenital and perinatal infection in Argentina / A.L. Distefano et al. // BMC Pediatr. – 2004. – N 4. – P. 11-15.
2. Sheevani Jindal N. Pilot seroepidemiological study of cytomegalovirus infection in women of child bearing age / Sheevani Jindal N., Aggarwal A.A. // Indian J. Med. Microbiol. – 2005. – Vol. 23. – P. 34-36.
3. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding / Hamprecht K., Maschmann J., Vochem M. et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 513-518.
4. Congenital CMV Infection in Symptomatic Infants in Delhi and Surrounding Areas / Gandhoke I., Aggarwal R., Lal S., Khare S. // Indian J. Pediatr. – 2006. – Vol. 73. – P. 1095-1097.
5. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 94 с.
6. Cytomegalovirus, pregnancy and occupational risk / T. Boussennart, J.J. Baudon, A. Garbarg-Chenon, J. Costil // Arch. Pediatr. – 1998. – Vol. 5, N 1. – P. 24-26.
7. Pattern of Eptipe – Specific IgG Response Against CMV in PCR Positive and Negative Samples / A. Obriadina., T. Ulanova., N. Sviridova et al. // The 2nd IAS Conference on Pathogenesis and Treatment. – Paris, 2003.
8. Ершов Ф.И. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об этиологии, клинике, диагностике и терапии) / Ф.И. Ершов, Н.В. Касьякова // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4. – № 4. – С. 2-5.
9. Congenital CMV infection; diagnosis in symptomatic infants / I. Gandhoke, R. Aggarwal, S.A. Hussain et al. // Indian J. Med. Microbiol. – 2009. – Vol. 27, N 3. – P. 222-225.
10. Юлиш Е.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей / Е.И. Юлиш, О.Е. Чернышова, И.Г. Самойленко и др. // Антимикробная и противовирусная терапия. – 2008. – № 236. – С. 12-19.
11. Multiplex detection of IgM and IgG class antibodies to *Toxoplasma gondii*, rubella virus, and cytomegalovirus using a novel multiplex flow immunoassay / M.J. Binnicker, D.J. Jespersen, J.A. Harring et al. // Clinical and Vaccine Immunology. – 2010. – Vol. 17, N 11. – P. 1734-1738.
12. Protective immunity to cytomegalovirus (CMV) retinitis in AIDS is associated with CMV-specific T cells that express interferon-gamma and interleukin-2 and have a CD8+ cell early maturational phenotype / E. Sinclair, Q.X. Tan, M. Sharp et al. // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194, N 11. – P. 1537-1546.
13. Primary immune responses to human CMV: a critical role for IFN-gamma producing CD4+ T cells in protection against CMV disease / L.E. Gamadia, E.B. Remmerswaal, J.F. Weel et al. // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 2686-2692.
14. Development of cytomegalovirus and adenovirus-specific memory CD4 T-cell functions from birth to adulthood / B. Pedron, V. Guerin, D.J. Cordeiro et al. // Pediatr. Res. – 2011. – Vol. 69, N 2. – P. 106-111.
15. Michaels M.G. Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2007. – Vol. 5, N 3. – P. 441-448.

SOME CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CONGENITAL AND EARLY POSTNATAL CYTOMEGALOVIRAL INFECTIOUS IN CHILDREN OF EARLY AGE

O.V. Usachova

SUMMARY. *It the article it has been shown comparative clinical and laboratory analysis of congenital and early postnatal cytomegaloviral infectious in 79 children of early age. Also it has been analyzed the characteristics of function of a cell part of immunity and level of interferon-g in blood of patients of suitable groups in compare with noninfectious ones.*

Key words: *congenital and postnatal cytomegaloviral infectious, clinic, diagnostics, cellular link of immunity, interferon-g, new-born, children of early age.*

Отримано 27.09.2011 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 616.995.132.8-036.22

**В.П. Пішак, О.І. Захарчук, Н.В. Черновська, М.І. Кривчанська, В.Г. Висоцька,
Ю.В. Ломакіна, М.Б. Миронюк**

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ І ПОШИРЕНІСТЬ АСКАРИДОЗУ В ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

Буковинський державний медичний університет,
Чернівецька обласна санітарно-епідеміологічна станція

Досліджено екологічні та епідеміологічні особливості аскаридозу в різних районах Чернівецької області. У 2009-2011 рр. паразитарна захворюваність населення області зросла порівняно з минулими роками, в основному за рахунок м. Чернівці, Кельменецького, Новоселицького та Сторожинецького районів. Вагомий відсоток серед виявлених інвазованих аскаридозом людей склали діти віком до 16 років.

Ключові слова: аскаридоз, епідеміологія, райони Чернівецької області.

Гельмінти – аси камуфляжу. Недуги від глистів зазвичай «маскуються» під інші хвороби: гострі респіраторні інфекції, алергії, бронхіти, пневмонії, гепатити, депресивні стани тощо. Для дітей, хворих на гельмінтоз, характерне загальне нездужання, біль голови, швидка втомлюваність, втрата апетиту, плаксивість, поганий сон, ознаки анемії. Якщо виявляються такі ознаки, потрібно негайно звернутися до лікаря та пройти паразитологічне обстеження в СЕС [1-3].

Найбільш розповсюдженими в Україні серед гельмінтозів, що мають важливе соціально-економічне значення для населення, є кишкові нематоди, зокрема – аскаридоз [4-6].

Аскаридоз – найрозповсюдженіший гельмінтоз у світі, який відомий з часів сивої давнини. Трапляється в населення країн з помірним, теплим і жарким кліматом за умови достатньої вологості протягом усього року. У країнах із сухим кліматом даний паразитоз трапляється зрідка, він відсутній за Полярним колом. Аскаридозом уражено у світі більше 1 млрд людей [2].

На Північній Буковині серед гельмінтозних захворювань найпоширеніший паразитоз – аскаридоз [5, 8]. Збудник – геогельмінт, зараження яким відбувається через питну воду, воду з відкритих водойм, через ґрунт, пісок, немиті овочі, фрукти, зелень тощо [7, 9]. Аскарида людська (*Ascaris*

lumbricoides) – круглий гельмінт веретеноподібної форми. Живі аскариди рожево-жовтого кольору. Досягають розмірів від 15 до 40 см завдовжки і 3-6 мм завширшки. Організм людини – своєрідний біоценоз для гельмінта. Продукти життєдіяльності цих паразитів є токсичними для людського організму, в якому вони поселилися. Симптоми ураження гельмінтозом нарастають поступово: спершу відчувається постійне роздратування, легка втомлюваність, знижується апетит [10, 11]. Стан загострюється болем голови, запамороченням, нудотою і блюванням. Інколи можливі підвищення температури (субфебрилітет), марення. Гельмінтози можуть спричиняти прояви алергії. Ураження гельмінтами викликають серйозні розлади в діяльності різних систем організму. Нині очікується ймовірний спалах аскаридозу як наслідок поєднання, що сталася у 2008-2010 рр., тому варто впровадити комплекс профілактичних заходів щодо запобігання даного паразитозу і своєчасно проводити діагностику та лікування ранніх проявів захворювання [12-14].

Метою роботи було вивчення комплексу епізоотологічних, біологічних і морфологічних особливостей гельмінта *Ascaris lumbricoides* залежно від геоecологічних районів Чернівецької області.

Матеріали і методи

Основою даної роботи послужили статистичні дані паразитологічного відділення Чернівецької обласної СЕС із захворюваності на аскаридоз населення Буковини за період 2009–2010 рр. та за 6 місяців 2011 року.

Діагностували аскаридоз шляхом виявлення яєць аскарид у фекаліях, іноді проводили дослідження мокротиння. Використовували метод збагачення концентрації яєць паразитів за допомогою хімічних речовин. Виявляли личинки за методом Бермана.

Буковина є унікальним регіоном України, де переplітаються різні кліматогеографічні зони і прояви пара-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зитозів мають свої екологічні та епідеміологічні особливості [6, 8].

Результати дослідження та їх обговорення

За своїм рельєфом та фізико-географічними умовами Чернівецька область поділяється на три частини: гірську, передгірну та рівнинну [5, 8].

Згідно даних Чернівецької обласної СЕС, у 2010 р. та за 1-ше півріччя 2011 р. спостерігається зростання захворюваності на аскаридоз серед

населення Буковини. Інтенсивність інвазій у 2010 р. склала 315,98 проти 287,01 на 10 тис. населення у 2009 р. (табл. 1). В абсолютних показниках кількість зареєстрованих випадків аскаридозу зросла у 2010 р. більш ніж на 10 % (2586 у 2009 р., 2848 – у 2010 р.). За перше півріччя 2011 р. кількість зареєстрованих випадків аскаридозу сягнула вже майже 1,5 тис. випадків, тому не важко передбачити суттєве зростання захворюваності на аскаридоз і у 2011 р.

Таблиця 1

Захворюваність на аскаридоз населення Чернівецької області за період 2009-2010 рр.
та за 6 місяців 2011 р.

Райони області	Захворювання на аскаридоз					
	2009 р.		2010 р.		6 місяців 2011 р.	
	абс. число	інтенсивність	абс. число	інтенсивність	абс. число	інтенсивність
м. Чернівці	693	281,96	815	328,61	508	203,13
Вижницький	327	578,67	255	453,92	131	234,61
Герцаївський	160	494,71	166	512,21	149	459,04
Глибоцький	215	296,92	230	316,11	98	134,32
Заставнівський	112	213,67	129	248,54	29	56,27
Кельменецький	113	256,38	146	334,78	58	134,01
Кіцманський	193	273,31	197	279,58	147	209,32
Новоселицький	175	212,41	256	312,24	88	108,64
Путильський	186	729,01	175	682,77	73	284,24
Сокирянський	49	87,73	59	106,01	38	68,56
Сторожинецький	79	81,85	129	133,02	56	57,44
Хотинський	284	426,45	291	441,01	89	136,37
по області	2586	287,01	2848	315,98	1464	162,44
по Україні	59223	127,46	–	–	–	–

Ідентична картина спостерігається й по м. Чернівці. Кількість випадків аскаридозу у 2009 р. склала 693, у 2010 р. даний показник дорівнював 815 (зростання на 15 %). За 6 місяців 2011 р. вже зареєстровано 508 випадків аскаридозу в м. Чернівці. Інтенсивний показ інвазії у 2010 р. зріс з 281,96 (у 2009 р.) до 328,61 (на 15,03 %).

З року в рік стабільно високими залишаються показники захворюваності на аскаридоз у гірських районах Буковини. Зокрема, у Путильському районі показник інтенсивності інвазії стабільно тримається в межах 682-725, а середньообласний показник ледь сягає 300 в окремі роки досліджень. Подібна картина і у Вижницькому районі. Однак, за 2010 рік на Вижничині дещо змен-

шилася кількість хворих на аскаридоз (з 327 у 2009 р. до 255 у 2010 р.) та відповідно знизилася інтенсивність показника інвазії (459,92 у 2010 р. проти 878,67 у 2009 р.).

У передгірній клімато-географічній зоні Чернівецької області показники захворюваності на аскаридоз залишаються останніми роками стабільними і знаходяться на рівні середньообласних. Однак, у Кіцманському районі за 6 міс. 2011 р. спостерігається різке зростання зареєстрованих випадків аскаридозної інвазії (147), що дозволяє передбачити істотне підвищення річних показників як абсолютного числа інвазованих, так і показника інтенсивності інвазії. Подібна картина має місце у Герцаївському районі. Останніми ро-

ками у районі поступово зростає захворюваність на аскаридоз, але показники 6 місяців 2011 року викликають особливе занепокоєння (149 випадків за 6 міс. проти 160-166 – протягом останніх років). Причини різкого зростання захворюваності на аскаридоз у даних регіонах різні і полягають у широкому розповсюдженні тут садівництва та городництва, використанні некомпостованих фекальних мас в якості органічних добрив, відсутності централізованої каналізації та водовідведення, весняних повенях на річках та, що особливо актуально, низькому загальному рівні санітарної культури населення.

Таким чином, на території Чернівецької області спостерігається чітка залежність поширеності аскаридозу від клімато-географічних зон.

Зважаючи на дію комплексу чинників, стабільно спостерігається високий рівень паразитарного ураження на аскаридоз у гірській місцевості. За нашими даними, останніми роками змінюється картина у передгірному регіоні, що яскраво видно у Герцаївському і Кіцманському районах, де спостерігається чітка тенденція до зростання як показників інтенсивності інвазії, так і абсолютноного числа хворих на аскаридоз. У рівнинних районах показники захворюваності на аскаридоз найнижчі (інтенсивність інвазії 80-200) і знаходяться на рівні загальнодержавних (по Україні – 127,46) та нижчі за середньообласний показник (інтенсивність інвазії у Чернівецькій області у 2010 р. – 315,98).

Особливе занепокоєння викликає ріст захворюваності на аскаридоз серед дітей. Тому в осередках аскаридозу обов'язково з профілактичною метою слід запровадити дітям прийом антигельмінтних препаратів (альбендазол, ворміл).

Профілактика аскаридозу передбачає охорону довкілля, ґрунту, водойм від забруднення фекаліями, масове обстеження дітей і дорослих на аскаридоз, дотримання правил особистої гігієни (старанне миття рук перед їдою, після користування туалетом, після контакту з тваринами, з ґрунтом). Перед уживанням сирі фрукти й овочі слід мити і обливати окропом. Продукти треба обережати від мух [9, 11].

Висновок

Буковина є унікальним регіоном України, де переплітаються різні кліматогеографічні зони, і прояви паразитозів мають свої екологічні та епідеміологічні особливості. У 2010 р. захворюваність на аскаридоз населення області зросла, порівняно з 2009 р., в основному за рахунок

м. Чернівці, Кельменецького та Новоселецького районів. Значною є зараженість населення гірських районів, хоча спостерігається тенденція до зниження. Великий відсоток серед виявлених хворих, інвазованих аскаридами, склали діти віком до 16 років. Важлива роль належить санітарно-освітній роботі серед батьків, дітей шкільного віку та дошкільнят.

Перспективи подальших досліджень. Наразі практично залишається не вивченою проблема екології та епідеміології паразитоценозів Буковини за сучасних умов. Вимагають поглибленого вивчення екологічні чинники, їхня дія на кількісний та якісний склад паразитоценозів даного регіону.

Література

1. Заяц Р.Г. Основы общей и медицинской паразитологии: Учеб.-метод. пособие / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская, И.А. Карпов. – Мн.: БГМУ, 2002. – 184 с.
2. Бронштейн А.М. Гельминтозы органов пищеварения: кишечные нематодозы, трематодозы печени и ларвальные цестодозы (эхинококкозы) / А.М. Бронштейн, Н.А. Малышев / РМЖ. – 2004. – № 4. – С. 208-211.
3. Бронштейн А.М. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы / А.М. Бронштейн, А.К. Токмалаев. – М.: РУДН, 2004. – 207 с.
4. Бодня К.І. Аскаридоз: Навчальний посібник / К.І. Бодня, Л.В. Холтобіна. – Х., 2004. – 36 с.
5. Бодня Е.И. Проблема профилактики паразитозов в современных условиях / Е.И. Бодня // Новости медицины и фармации. – 2005. – № 20-22. – С. 9.
6. Бодня Е.И. Роль паразитарных инвазий в развитии патологии органов пищеварения / Е.И. Бодня // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №3 (29). – С. 56-62.
7. Occurrence of gastrointestinal and pulmonary nematodes of fallow deer (*Dama dama* L.) in North-West Poland / A. Balicka-Ramisz, B. Pilarczyk, A. Ramisz, A. Cisek // Acta Parasitologica. – 2005. – Vol. 50, N 1. – P. 94-96.
8. Захарчук О.І. Захворюваність на аскаридоз на Буковині / О.І. Захарчук, В.М. Магальяс, В.Г. Висоцька // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, №3. – С. 142-144.
9. Control of foodborne trematode infections // WHO Techn. Rep. Ser. – 1995. – N 49. – P. 308-310.
10. Stephensen L.S. The public health significance of *Trichiuris trichiura* / L.S. Stephensen, C.V. Holland, E.S. Cooper // Parasitology. – 2000. – Vol. 121. – P. 73-95.
11. WHO, 1996. Fighting disease, fostering development: The World Health Report. – Geneva: WHO, 1996. – 137 p.
12. Поляков В.Е. Аскаридоз у детей и подростков / В.Е. Поляков, А.Я. Лысенко, Т.И. Авдюхина, Т.Н. Константинова // Медицинская помощь. – 2004. – № 2. – С. 52-54.
13. Доценко В.А. Эффективность вермокса при лечении гельминтозов / В.А. Доценко, А.В. Маркин, Э.П. Тихомиров, А.А. Ширинян // Клини. медицина. – 1995. – № 6. – С. 57-58.
14. Пішак В.П. Лабораторна діагностика паразитарних інвазій / В.П. Пішак, Т.М. Бойчук. – Чернівці, 1996. – 229 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

EPIDEMIOLOGY AND DISTRIBUTION OF ASCARIDOSIS IN CHERNIVTSI REGION

V.P. Pishak, O.I. Zakharchuk, N.V. Chernovska, M.I. Kryvchanska, V.H. Vysotska, Yu.V. Lomakina, M.B. Myronyuk

SUMMARY. *The epidemiological peculiarities of ascaridosis distribution have been studied in different regions of Bukovina. In 2009-2011 years the parasitic morbidity of population of Chernivtsi region has decreased if compare with previous years, mainly due*

to Sokiranskiy, Zastavniivskiy, Storozhynetskiy areas. The high percentage of diseased with ascaridosis people are children before 16 years old.

Key words: *ascaridosis, epidemiology, areas of Chernivtsi region.*

Отримано 19.10.2011 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 579.61:579.882-093/-095

В.В. Гончаренко, С.К. Джораєва, І.Г. Гайдучок, Т.О. Волков, А.Ю. Волянський ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ЗБУДНИКІВ РОДИНИ CHLAMYDIACEAE НА ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ ПЕРЕЩЕПЛЮВАНИХ КЛІТИН РІЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Інститут дерматології та венерології НАМН України, Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова
НАМН України (Харків), Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького

Вивчено вплив різних видів хламідій на розвиток апоптозу у клітинних культурах L929 та Нер-2. Показано, що для штаму C. trachomatis UGc характерно пригнічення клітинної загибелі у перещеплюваній культурі у перші 24 год розвитку інфекції. Штам C. pneumoniae K6 виявляє антиапоптозну дію упродовж усього періоду спостереження (96 год). Це пов'язано з більш уповільненим циклом розвитку даного виду хламідій та меншою швидкістю виснаження живильних і енергетичних субстратів клітини.

Ключові слова: апоптоз, клітинна культура L929, клітинна культура Нер-2, штам C. trachomatis UGc, штам C. pneumoniae K6.

Мікроорганізми родини Chlamydiales є високоспеціалізованими облигатними внутрішньоклітинними паразитами еукаріотів, характерною ознакою котрих є конвертація між двома морфологічно і функціонально дискретними формами: ретикулярними (РТ) та елементарними (ЕТ) тільцями. Репродукція патогенного агенту знаходиться у тісній залежності від клітини-хазяїна. Сукупність фаз внутрішньоклітинного розвитку та позаклітинного існування складає їх унікальний життєвий

цикл, який сприяє оптимальній адаптації збудника до умов існування як усередині, так і поза клітиною. Мікроорганізм має розвинуті пристосувальні механізми для виживання і власного розвитку, у процесі онтогенезу хламідій здійснюється реалізація багатьох функціональних властивостей для ініціації продуктивного циклу розвитку та появи нової генерації поколінь. Однією з відомих особливостей цих патогенів є здатність впливати на функціональний стан клітин з індукцією апоптозу у терміни, потрібні мікроорганізму, і навпаки – інгібіцією цього процесу на початку розвитку [1-3]. Апоптоз – генетично запрограмована смерть клітини, що регулюється внутрішньоклітинними факторами: клітини руйнуються не під впливом зовнішнього екстремального фактору, а в результаті дії регуляторних систем, які тригерно вмикають енергетично залежні механізми автодеструкції, або від безпосереднього контакту з біологічно активною речовиною, яка прямо або непрямо впливає на поділ клітин. Це означає, що у геномі клітин закладена програма, реалізація якої у визначений термін їхнього існування призводить до експресії одного або декількох генів і створення

продуктів, що спричиняють їхню загибель [4-6]. Морфологічні прояви апоптозу *in vivo* та *in vitro* подібні [7], тому клітинні культури є зручним об'єктом для вивчення природи цього явища. Існує декілька механізмів розвитку апоптозу у клітинних культурах, наприклад, збільшення щільності розташування клітин у культурі при переході від логарифмічної до стаціонарної фази росту, коли на культуральній підложці не залишається місця для нового покоління клітин і повністю виснажується ростове середовище. Інгібітори синтезу білка та РНК також запобігають загибелі клітин за механізмом апоптозу, але є винятки: актиноміцин D та деякі інші інгібітори трансляції та транскрипції. Основним моментом у загибелі клітин за механізмом апоптозу є особливе ураження хроматину – правильна міжнуклеосомальна фрагментація ДНК, унаслідок активації Ca-Mg залежної нуклеази [4, 8-10].

Відомо, що при інфекційній патології апоптоз – це протективна реакція організму, спрямована на запобігання розповсюдженню інфекції. Придушення апоптозу призводить до дисемінації збудника у різні тканини та органи, розповсюдження інфекційного процесу, виживання патогену та його персистенції [9, 10]. До цих пір не з'ясовано, яким чином інфіковані хламідіями клітини не елімінуються в умовах імунокомпетентного організму. Завдяки дослідженням останніх років стає очевидним, що контроль хламідіями клітинної загибелі є одним із головних механізмів відвернення від атаки захисних факторів макроорганізму. В експериментах *in vitro*, проведених на різних клітинних моделях декількома групами дослідників, було показано, що хламідії захищають епітеліальні клітини від апоптозу, спричиненого як зовнішніми, так і внутрішніми сигналами, такими як фактор некрозу пухлин- α , стауроспорин, етопозид, гранзім В/перфорин, УФ-опромінювання. Шляхи клітинної загибелі по типу апоптозу у популяціях інфікованих клітин залежать від типу клітин, виду хламідій або експериментальних процедур. [1, 4, 11, 12].

Метою дослідження стало вивчення впливу хламідій різних видів на розвиток апоптозу у перещеплюваних клітинах ліній L929 та Her-2.

Матеріали і методи

Для проведення дослідження використовували лабораторний штам *C. trachomatis* UGc, отриманий у лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології АМНУ», та лабораторний штам *C. pneumoniae* K6,

отриманий з НДІ епідеміології та мікробіології ім. М.Ф. Гамалєї РАМН, Москва. Збудники культивувалися на чутливих клітинних лініях за стандартною методикою [13]. Особливістю культивування лабораторного штаму *C. pneumoniae* K6 було використання безсироваткового середовища. Упродовж виконання експерименту клітинні культури було розподілено на групи:

1-а група (контроль) – неінфікована клітинна культура L929 або Her-2, залежно від виду збудника.

2-а група (дослідна) – добова культура, інфікована лабораторним штамом *C. trachomatis* Ugc або *C. pneumoniae* K6 у дозі 1 ВУО/мл.

3-я група (дослідна) – добова культура, інфікована лабораторним штамом *C. trachomatis* Ugc або *C. pneumoniae* K6 у дозі 1 ВУО/мл. Середовище, в якому проводилося культивування збудника, містило L-цистеїн-HCl у концентрації 2,5 мг/л у поєднанні з L-триптофаном у кількості 20 мг/л, розчинені попередньо на фізіологічному розчині *ex tempore* в асептичних умовах.

4-а група (дослідна) – добова культура, інфікована лабораторним штамом *C. trachomatis* Ugc або *C. pneumoniae* K6 у дозі 1 ВУО/мл. Середовище, у якому проводилося культивування збудника, містило розчин $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ у концентрації 10^{-9} моль/л у поєднанні з L-триптофаном у кількості 30 мг/л, які готують *ex tempore* на фізіологічному розчині в асептичних умовах.

Через 48 год культивування накривні скельця з моношаром видаляли з культуральних флаконів й забарвлювали залежно від задач дослідження. Для оцінки ступеня інфікованості клітинного моношару частина накривних скельць забарвлювалася за методом Мая-Грюнвальда-Гімзи [4, 13]. Для вивчення апоптозу накривні скельця з моношаром послідовно забарвлювали моноклональними антитілами до родоспецифічного епітопу ЛПС хламідій та водним розчином бромистого етидію. Кількість інфікованих, живих та загинулих у результаті апоптозу клітин підраховували за допомогою люмінесцентної мікроскопії [4]. Використання даного морфологічного тесту для оцінки розвитку апоптозу є найбільш оптимальним, оскільки дозволяє проводити аналіз розвитку апоптичних змін у клітинному моношарі з диференціюванням інфікованих та неінфікованих хламідіями клітин.

Результати досліджень та їх обговорення

У попередніх дослідженнях нами було показано, що циклогексимід, який додається у концентрації 1,0 мкг/мл до живильного середовища для виділення збудників хламідійної інфекції, має чіткий проапоптозний вплив на клітини моношару. При цьому проапоптозна дія циклогексиміду

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зберігається упродовж усього періоду культивування (72 год) [14]. Крім того, згідно з даними літератури, ступінь апоптозу прямо залежить від дози інфекції, що вноситься до моношару клітин [11], тому експериментально розрахована доза зараження, що дорівнює 1 ВУО/мл, не має цитотоксичної дії, була обрана для подальших експериментів з вивчення впливу лабораторних штамів хламідій на життєздатність моношару клітин [14].

У результаті проведених досліджень встановлено, що через 24 год після інфікування моноша-

ру лінії L929 штамом *C. trachomatis* Ugc кількість клітин, що мали ознаки апоптозу (конденсація хроматину, фрагментація ядер), була на 12,8-14,8 % нижче у всіх дослідних групах порівняно з контрольною культурою (табл. 1), що говорить про значну антиапоптозну дію збудника у цей термін культивування. На пізніх строках інфекції (48 год) захист клітин від апоптозу не виявляється, а навпаки, спостерігається помітна індукція апоптозу у всіх дослідних групах інфікованих культур.

Таблиця 1

Вплив лабораторного штаму *C. trachomatis* Ugc на розвиток апоптозу в культурі клітин L929 залежно від умов культивування ($M \pm m$)

Тип культивування, % клітин з ознаками апоптозу, підрахунок на 500 клітин	Термін культивування	
	24 год інфекції / 48 год культури	48 год інфекції / 72 год культури
Культивування неінфікованої клітинної культури (n=6)	39,3±4,0	79,8±7,2
Культивування інфікованої клітинної культури (n=6)	26,2±3,2 (p<0,05)*	79,2±3,7 (p>0,1)*
Культивування інфікованої клітинної культури з внесенням триптофану та цистеїну (n=6)	24,5±3,0 (p<0,02)*	86,3±6,2 (p>0,1)*
Культивування інфікованої клітинної культури з внесенням триптофану та цинку (n=6)	26,5±2,2 (p<0,02)*	79,5±6,0 (p>0,1)*

Примітка: * – p наведено порівняно зі стандартним способом культивування.

Найзначніша проапоптозна дія збудника спостерігається у третій групі культур. Це можна пояснити тим, що у перші 24 год після інфікування включення збудника переважно складаються з ретикулярних тілець – метаболічно активної форми хламідій, максимально пристосованої до внутрішньоклітинного існування. У цей термін культивування збудник максимально розмножується та накопичує біомасу. Оскільки збудник отримує від клітини-хазяїна амінокислоти та інші поживні речовини, для нього необхідно, щоб клітини залишалися життєздатними та нормально функціонували. На 48-у год культивування, коли цикл розвитку майже завершений, збуднику не потрібно стримувати апоптоз або цілісність клітин моношару, оскільки збудник вивільняється та розпочинає новий цикл інфікування. Отримані дані свідчать, що лабораторний штам *C. trachomatis* Ugc має антиапоптозну активність тільки у перші 24 год після інфікування незалежно від умов культивування. Таким чином, при інфікуванні клітинної культури L929 лабораторним штамом *C. trachomatis* Ugc спостерігається гальмування апоптозу на початку циклу розвитку хламідій (0-24 год), на більш пізніх строках інфікування (48-72 год) виявлено

індукцію апоптозу. Антиапоптозна дія лабораторного штаму *C. trachomatis* Ugc на початку циклу розвитку та проапоптозна – на 48-у год культивування не залежала від умов культивування. На відміну від представників виду *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* гальмує апоптоз упродовж усього часу спостереження (табл. 2).

Так, на 72-у год культивування збудника кількість клітин з ознаками апоптозу становила від 33,8 до 38,8 % в усіх дослідних групах, що обумовлюється особливостями тривалості циклу розвитку. Таким чином, лабораторний штам *C. pneumoniae* K6 при культивуванні на живильному середовищі, яке не містить ЕТС, має тенденцію до значного гальмування апоптозу упродовж усього періоду культивування, тим самим забезпечуючи собі завершеність циклу розвитку у життєздатній клітині-хазяїні.

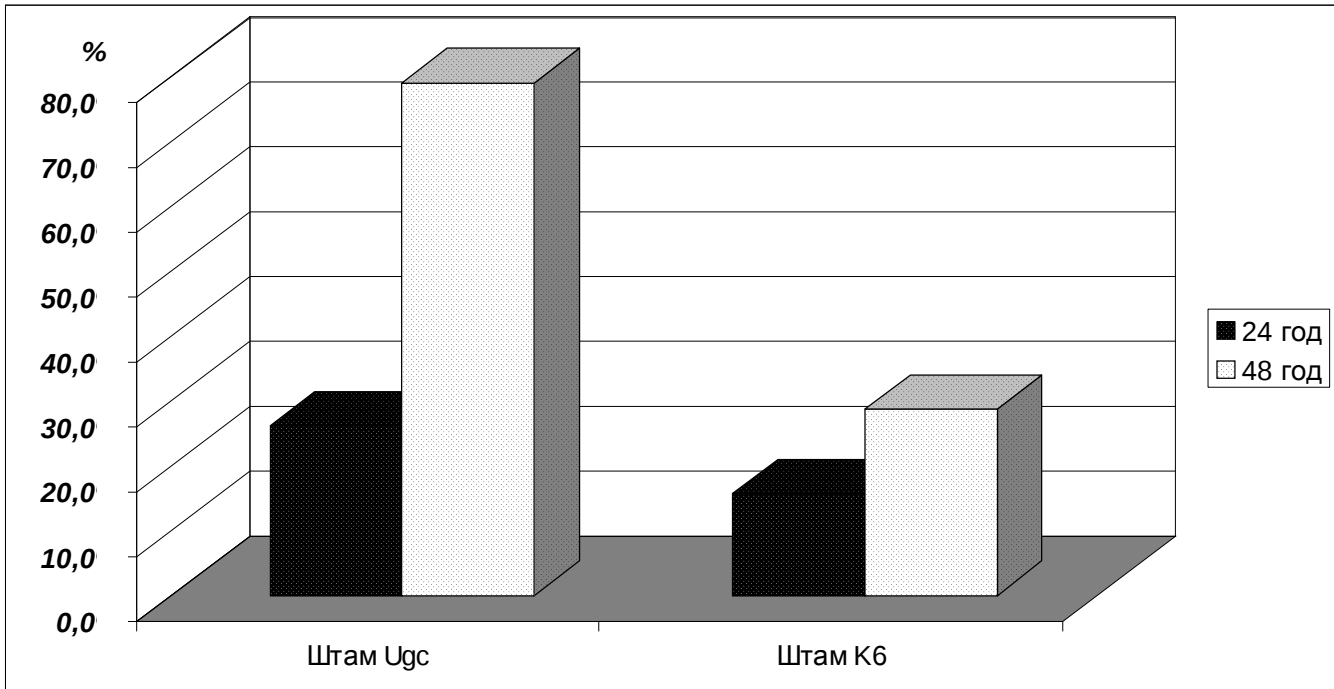
На мал. 1 представлена порівняльна гістограма кількості клітин, що мають ознаки апоптозу, при інфікуванні чутливих клітин різного походження досліджуваними штамми хламідій при стандартному культивуванні. Часові інтервали позначені з урахуванням того, що інокуляція інфекційних агентів здійснювалась на 24-годинний моношар чутливих клітин.

Таблиця 2

Вплив лабораторного штаму *C. pneumoniae* K6 на розвиток апоптозу в культурі клітин Нер-2 залежно від умов культивування

Тип культивування, % клітин з ознаками апоптозу, підрахунок на 500 клітин	Термін культивування		
	24 год інфекції / 48 год культури	48 год інфекції / 72 год культури	72 год інфекції / 96 год культури
Культивування неінфікованої клітинної культури (n=6)	63,0±6,1	83,6±8,5	Руйнація моношару
Культивування інфікованої клітинної культури (n=6)	15,8±3,1 (p<0,001)	28,8±2,9 (p<0,001)	35,0±2,5
Культивування інфікованої клітинної культури з внесенням триптофану та цистеїну (n=6)	14,4±2,6 (p<0,001)	31,0±2,4 (p<0,001)	33,8±3,0
Культивування інфікованої клітинної культури з внесенням триптофану та цинку (n=6)	15,2±2,0 (p<0,001)	33,2±3,2 (p<0,001)	38,0±3,5

Примітка.* – p наведено порівняно зі стандартним способом культивування.



Мал. 1. Порівняння кількості клітин з ознаками апоптозу при інфікуванні перещеплюваних ліній L929 та Нер-2 у різні часові інтервали.

При порівнянні отриманих результатів для обох досліджених штамів були відзначені відмінності щодо впливу збудників видів *C. trachomatis* і *C. pneumoniae* на життєдіяльність клітин та розбіжності інтервалів часу для клітинної деструкції, викликані різними видами мікроорганізму. На приведених гістограмах помітно різницю у процентному співвідношенні клітин з ознаками апоптозу, котрий спостерігався у процесі досліджень. Наведені дані відображають не тільки про- та анти-апоптозні характеристики вивчених штамів, а й по-

середньо підтверджують відмінності у тривалості циклу розвитку, притаманні різним видам патогену.

Висновки

1. Тест-штам *C. trachomatis* Ugc у першу добу культивування проявляє чітку антиапоптозну дію, що обумовлено особливостями продуктивного циклу розвитку цього виду збудника. У період інтенсивної метаболічної активності та бінарного розподілу ретикулярних тілець патогенний агент максимально користується поживними речовина-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ми клітини, запобігаючи розвитку апоптозу. На стадії завершення репродуктивного циклу мікроб запускає проапоптозні механізми.

2. Тест-штам *C. pneumoniae* K6 виявляє суттєвий антиапоптозний вплив на клітини лінії Hep-2 упродовж 4 діб культивування, що пояснюється уповільненим циклом розвитку цього виду хламідій і меншою швидкістю виснаження живильних та енергетичних субстратів клітини.

Література

1. Мавров Г.І. Хламідійні інфекції: біологія збудників, патогенез, клініка, діагностика, лікування та профілактика / Г.І. Мавров. – К., 2005. – 524 с.
2. Мавров І.І. Половые болезни: Руководство для врачей, интернов и студентов / И.И. Мавров. – Харьков: Факт, 2002. – 789 с.
3. Everett K.D.E. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species standards for the identification of organisms / K.D.E. Everett, R.M. Bush, A.A. Andersen // Intern. J. System. Bacteriology. – 1999. – N 49. – P. 415-440.
4. Антиапоптозная активность хламидий / Н.А. Зигангирова, В.Р. Мартынова, Н.И. Колкова и др. // Вестн. Росс. АМН. – 2005. – № 1. – С. 34-37.
5. Уманский С.Р. Генетическая программа клеточной гибели: гипотеза и некоторые приложения (трансформация, канцерогенез, старение) / С.Р. Уманский // Успехи современной биологии. – 1982. – Т. 93, № 1. – С. 139-148.
6. Apoptosis of epithelial cells and macrophages due to infection with the obligate intracellular pathogen *Chlamydia psittaci* 1 / D.M. Ojcius, Ph. Souque, J.-L. Perfettini et al. // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161. – P. 4220-4226.
7. Бережков Н.В. Апоптоз – управляемая смерть клетки / Н.В. Бережков // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – № 12. – С. 68-77.
8. *Chlamydia pneumoniae* inhibits apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells through induction of IL-10 / Y. Geng, R.B. Shane, K. Berencsi et al. // J. Immunol. – 2000. – Vol. 164, N 10. – P. 5522-5529.
9. *Chlamydia pneumoniae* derived from inclusions late in the infectious cycle induce apoptosis in human aortic endothelial cells / J. Marino, I. Stoeckli, M. Walch et al. // BMC Microbiology. – 2008. – Vol. 8, N 32. – P. 1-14.
10. Cocchiari J.L. New insights into *Chlamydia* intracellular survival mechanisms / Cocchiari J.L., Valdivia R.H. // Cellular Microbiology. – 2009. – Vol. 11, N 11. – P. 1571-1578.
11. Регуляция хламидиями апоптоза клеток хозяина / П.А. Борцов, Е.Д. Федина, Е.А. Токарская и др. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2006. – № 4. – С. 53-58.
12. Inhibition of apoptosis in *Chlamydia*-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome C release and caspase activation / T. Fan, T.H. Lu, H. Hu et al. // J. Exp. Med. – 1998. – Vol. 187, N 4. – P. 487-496.
13. Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом / за ред І.І. Маврова. – Х.: Факт, 2000. – 120 с.
14. Мавров І.І. Регуляція апоптозу у клітинній культурі L929, інфікованій штамом хламідій UGc, в залежності від умов культивування / І.І. Мавров, С.К. Джораєва // Експериментальна та клінічна медицина. – 2009. – № 1. – С. 53-57.

INFLUENCE FEATURE OF CAUSATIVE AGENTS OF FAMILY CHLAMYDIACEAE ON VIABILITY INTERWEAVING CELL LINE OF DIFFERENT ORIGIN

V.V. Honcharenko, S.K. Dzhorayeva, I.H. Hayduchok, T.O. Volkov, A.Yu. Voliansky

SUMMARY. The examination of the different species *chlamydia* influence on apoptosis development in cell line L 929 and Hep-2 was implemented. It was shown, that strain *C. trachomatis* UGc oppress the mortality cell in the cultural line during 24 hours of the infection development. Strain *C. pneumoniae* K6 displays the antiapoptosis action during observation period (96 hours). It is bound up with the most slower developmental cycle of this *chlamydiae* species and the less rate of exhausting of the nutrient and energetic cell substrate.

Key words: apoptosis, cell line L 929, cell line Hep-2, strain *C. trachomatis* UGc, strain *C. pneumoniae* K6.

Отримано 30.05.2011 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 615.33

**В.С. Копча, М.А. Андрейчин, Ж.О. Ребенок, О.В. Давидович, Н.Я. Давидович,
К.М. Легеза, Н.Г. Шпікула**

СУЧАСНІ АНТИБІОТИКИ ТА ПРИНЦИПИ РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ (ЧАСТИНА I)

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; м. Мінськ;
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупи;а (Київ),
Управління громадського здоров'я та санітарно-епідемічного благополуччя МОЗ України,
Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина»

Наведено основні відомості про сучасні групи антибіотиків (А), їх властивості, способи застосування, явища синергізму та антагонізму. Висвітлено правила раціональної антибіотикотерапії (АТ).

Ключові слова: антибіотики, групи антибіотиків, раціональна антибіотикотерапія.

Антибіотикотерапія – різновид хіміотерапії, що використовує біологічний антагонізм з лікувальною метою, застосовуючи природні засоби, їх синтетичні аналоги та похідні, що вибірково пригнічують в організмі хворого життєдіяльність збудників захворювань.

Для здійснення раціональної АТ необхідні відомості про основні властивості антибіотиків, їх групи, а також способи терапевтичного використання цих препаратів.

Основні властивості антибіотиків:

1. **Тип дії:** бактерицидні (найбільш активні), бактериостатичні (табл. 1).

2. **Спектр дії:** широкий спектр (включає грам-позитивні та грамнегативні бактерії), вузький

спектр (переважний вплив на грам-позитивні або грамнегативні бактерії).

Чим вузьчий спектр дії, тим більш цілеспрямований та ефективний А.

3. **Механізм дії:** по суті це пошкодження, що завдаються А бактеріям і грибам – пригнічення росту клітинної стінки, порушення синтезу білка, пошкодження цитоплазматичної мембрани, пригнічення синтезу і формування нуклеїнових кислот тощо, а також їх поєднання.

Механізм дії визначає активність А і його токсичність. Механізм дії обов'язково враховується при поєднанні (комбінованій) АТ.

ОСНОВНІ ГРУПИ АНТИБІОТИКІВ

Групи А формуються за їх хімічною будовою і механізмом дії на бактерійну клітину.

Так, до β-лактамних антибіотиків (β-лактамів), яких об'єднує наявність у структурі β-лактамного кільця, належать пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми і монобактами, що володіють бактерицидною дією. Схожість хімічної структури зу-

Таблиця 1

Класифікація антибіотиків за їх механізмом дії

Бактерицидні			Бактеріостатичні
Інгібітори синтезу компонентів мікробної стінки	Інгібітори функції цитоплазматичної мембрани	Інгібітори синтезу білка й інгібітори ДНК-гідрази бактерій	Інгібітори синтезу білка і нуклеїнових кислот
β-лактами*	поліміксини	азаліди	макроліди**
глікопептиди	граміцидин циклосерин	ансомакроліди (група рифампіцину)	лінкозаміди
фосфоміцин	протигрибкові антибіотики поліенового ряду	фторхінолони	тетрацикліни фузидин хлорамфенікол***
			аміноглікозиди

Примітки: * – на стрептококи групи В пеніциліни впливають переважно бактериостатично;

** – на коринібактерії дифтерії, збудник кашлюку, *S. mitis* макроліди діють бактерицидно;

*** – на гемофільну паличку, менінгокок, пневмокок хлорамфенікол діє бактерицидно.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

мовлює однаковий механізм дії всіх β -лактамів (порушення синтезу клітинної стінки бактерій), а також перехресну алергію до них.

Пеніциліни, цефалоспорины і монобактами чутливі до гідролізуючої дії особливих ферментів – β -лактамаз, що виробляються рядом бактерій. Карбапенеми характеризуються значно вищою стійкістю до β -лактамаз.

З урахуванням високої клінічної ефективності й низької токсичності, β -лактамні антибіотики становлять основу антимікробної хіміотерапії на сучасному етапі, займаючи провідне місце при лікуванні більшості інфекційних хвороб [1, 2].

Однак, за європейськими даними, до β -лактамних антибіотиків сьогодні стійкі близько 60 % штамів бактерій. Ці антибіотики не діють на атипові (внутрішньоклітинні) мікроорганізми.

1. ПЕНІЦИЛІНИ

Механізм дії усіх пеніцилінів – інгібіція синтезу клітинної стінки бактерій за рахунок пригнічення транспептидаз і порушення синтезу пептидоглікану, що формує клітинну стінку.

Особливості групи:

- 1) тип дії бактерицидний (стрептокок, менінгокок, гонокок, збудники дифтерії, сибірки, спірохети й ін.);
- 2) токсичність незначна;
- 3) добра усмоктуваність;
- 4) велика широта терапевтичної дії;
- 5) дешевизна і доступність;
- 6) перехресна алергія між пеніцилінами і частково цефалоспоринами.

Побічні ефекти: алергічні реакції, дисбактеріоз, диспепсія (оксацилін, ампіцилін), нейротоксичність (карбеніцилін), кровоточивість (карбеніцилін, тикарцилін) [1-4].

Природні пеніциліни

1. Бензилпеніцилін (пеніцилін G, пеніцилін тева)

Бактерицидна дія. Вузкий спектр дії: переважно на грампозитивні та деякі грамнегативні бактерії (менінгококи, гонококи, спірохети).

Дози: терапевтичні – 1-2 млн ОД 6 разів/добу, внутрішньом'язово; високі терапевтичні – 10-12 млн ОД/добу, внутрішньом'язово і внутрішньовенно; мегадози – 300-400 тис. ОД/кг/добу, внутрішньом'язово і внутрішньовенно.

Дітям – 50-100 тис. ОД/кг/добу в 4 уведення.

2. Феноксиметилпеніцилін (бетарен, вепікомбін, кліацил, мегацилін орал, оспен, пеніцилін V)

Спектр дії аналогічний пеніциліну, але препарат приймають усередину, оскільки він кислотостійкий. Високі концентрації у крові не створюються.

Дози: усередину 0,25-0,5 г 4 рази/добу за 1 год до їди.

Дітям – 20-40 мг/кг/добу 2-3 рази.

Показання: стрептококова інфекція легкого і середнього ступеня тяжкості (ангіна, фарингіт, бронхіт).

3. Пролонговані препарати пеніциліну (депо-препарати)

Біцилін-1 (бензатин бензилпеніцилін, бензилцилін-1, екстенцилін, пеніцилін G прокаїн, ретарпен).

Дози: 300-600 тис. ОД 1 раз на тиждень або 1,2 млн ОД 2 рази на місяць; 2 400 000 МО одно-, дво- чи триразово через тиждень (лікування сифілісу, гострого тонзиліту, скарлатини, бешихи, еризипелоїду) або 1 раз кожні 3-4 тиж. (профілактика рецидивів ревмокардиту, хореї, постстрептокового гломерулонефриту, бешихи) тільки внутрішньом'язово, для дорослих і дітей старше 12 років (5-10 тис. ОД/кг 1 раз на тиждень або 1,2 млн ОД 2 рази на місяць).

Біцилін-3 (бензилцилін-3, дицилін-3).

Дози: 600 тис. ОД кожні 6 днів, внутрішньом'язово.

Біцилін-5 (бензилцилін-5, дицилін-5).

Дози: 1,5 млн ОД 1 раз на місяць, внутрішньом'язово.

Дітям масою тіла понад 30 кг – 900 тис. - 1,2 млн ОД 1 раз на місяць, менше 30 кг – 600 тис. ОД 1 раз на місяць, внутрішньом'язово.

Напівсинтетичні пеніциліни

1. Амінопеніциліни

Вирізняються дещо ширшим порівняно з природними пеніцилінами спектром дії та кислотостійкістю.

Ампіцилін (ампірекс, ампіциліну натрієва сіль, ампіциліну тригідрат, апо-ампі, епікоцилін, зетсил, месцилін, пентрексил, росцилін, стандацилін, упсампі).

Дози: терапевтичні – 0,5 г 4 рази/добу за 1 год до їди; високі терапевтичні – 4,0-6,0 г/добу 4 рази, внутрішньом'язово; мегадози – 8,0-12,0 г/добу внутрішньом'язово, внутрішньовенно.

Амоксицилін (амоксил-КМП, амоксон, амосин, апо-амокси, атоксилін, В-мокс, гоноформ, грамокс, грюнамокс, данемокс, оспамокс, раноксил, упсамокс, флемоксин солютаб, хіконцил).

У 2,5 рази краще, ніж ампіцилін всмоктується при вживанні усередину. Не застосовується при кишкових інфекціях.

Дози: 0,25-0,5 г 3 рази на добу незалежно від вживання їжі, або 0,5-1,0 г 3-4 рази/добу

внутрішньом'язово, при менінгіті 8-12 г/добу 6-разово.

Дітям – усередину 30-50 мг/кг/добу 4 рази, внутрішньом'язово 50-100 мг/кг/добу, при менінгіті 300 мг/кг/добу шестиразово внутрішньом'язово.

Бакампіцилін (пенглоб).

Спектр дії такий же, як в ампіциліну.

Дози: 0,4-0,8 г 2 рази на добу *per os*.

Дітям – 25-50 мг/кг двічі на добу.

Інші амінопеніциліни: пенамезилін (маріпен), гетацилін, циклацилін та ін.

2. Ізоксалілові пеніциліни

Стійкі до дії бактерійних β -лактамаз (пеніциліназ), що руйнують β -лактамне кільце й інактивують антибіотик. Понад 90 % *S. aureus* продукує β -лактамази.

Метицилін.

Знятий з виробництва через відсутність переваг над оксациліном. Щоправда, термін MRSA зберігається (MRSA – метицилінрезистентний *S. aureus*).

Оксацилін (простафлін).

Ефективний щодо PRSA (PRSA – полірезистентний *S. aureus*), резистентних до дії пеніциліну (стійкий до β -лактамаз), амінопеніцилінів, карбеніциліну, уреїдопеніцилінів.

Спектр дії близький до пеніциліну, але активність менша. Є рідкісні штами *S. aureus*, стійкі до оксациліну/метициліну, що також називаються MRSA.

Дози: усередину 0,5 г 4 рази за 1 год до їди; парентерально 2,0-6,0 г/добу в 4 введення, мегадози – 8,0-12,0 г/добу внутрішньовенно, крапельно (при менінгіті, сепсисі).

Дітям – усередину 30-50 мг/кг/добу 4 рази, парентерально 50-100 мг/кг/добу 4 рази, при менінгіті 300 мг/кг/добу 6 разів.

Клоксацилін (тепоген), флуклоксацилін – подібні до оксациліну антистафілококові препарати.

3. Карбоксипеніциліни (антисиньогнійні пеніциліни)

Карбеніцилін (кариндацилін).

Дози: 400-600 мг/кг/добу, внутрішньовенно, тобто біля 20,0-40,0 г/добу, 6-8 введень/добу.

Дітям – 400-600 мг/кг/добу у 4-6 введень внутрішньом'язово, внутрішньовенно.

Тикарцилін і тикарцилін, потенційований клавуланатом (тиментин).

Спектр дії карбеніциліну і тикарциліну щодо грампозитивних бактерій в цілому збігається з таким інших пеніцилінів.

Дози: 300 мг/кг/добу, внутрішньовенно і внутрішньом'язово.

4. Уреїдопеніциліни (антисиньогнійні пеніциліни)

Азлоцилін (мезлоцилін, секуропен).

Дози: 200-350 мг/кг/добу, внутрішньовенно, біля 20,0 г/добу в 3-4 введення.

Дітям: новонародженим – 100 мг/кг 2 рази/добу, до 1 року – 100 мг/кг 3 рази/добу, старше 1 року – 75 мг/кг 3 рази/добу.

За спектром дії карбокси- та уреїдопеніциліни нагадують ампіцилін, але менш активні проти грампозитивних коків. Їх головна перевага – активність відносно *P. aeruginosa*, а також *Enterobacter spp.*

5. Інші пеніциліни

Амдіноцилін, темацилін.

Активні тільки проти грамнегативних бактерій.

6. Комбінації пеніцилінів з інгібіторами β -лактамаз (β -лактамазозахиснені пеніциліни)

Ампіцилін/сульбактам (ампісульбін, сулацилін, сультаміцилін, сультасин, уназин).

Співвідношення ампіциліну і сульбактаму в препараті 2:1. Сульбактам, крім пригнічення β -лактамаз, володіє помірною активністю проти нейсерій, мораксел і ацинетобактерів. Крім того, наявність у комбінації сульбактаму забезпечує значно вищу біодоступність ампіциліну.

Дози: внутрішньом'язово, внутрішньовенно (уназин – перорально) у перерахунку на ампіцилін (1-2 г 3-4 рази на добу, максимальна доза 8 г/добу).

Дітям: 100-200 мг/кг/добу, дозу розділяють на 4 введення; максимальна доза 8 г/добу.

Амоксицилін/клавуланат (амоксиклав, амокси-комб, амоксил, аугментин, клавам, ко-амоксиклав, панклав, тактолав, флемоклав солютаб).

Співвідношення амоксициліну і клавуланату каю у таблетованих препаратах становить від 2:1 до 4:1, а для парентерального введення – 5:1. У сучасних лікарських формах для вживання вміст клавуланату знижується і співвідношення становить 8:1.

Дози: перорально у перерахунку на амоксицилін (0,125, 0,25 г – суспензія; 0,5, 0,875 г – таблетки), внутрішньом'язово, внутрішньовенно – (0,5, 0,875, 1,0 г) 2-3 рази на добу, максимальна доза 6 г/добу.

Амоксицилін/сульбактам (трифамокс).

Співвідношення амоксициліну і сульбактаму у таблетованих препаратах становить 1:1, а для парентерального введення – 2:1.

Дози: перорально в перерахунку на амоксицилін по 0,125, 0,25 г (суспензія), 0,25, 0,5 г (таб-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

летки) тричі, або по 1,0 г двічі; внутрішньом'язово, внутрішньовенно – по 1,0 г 2-3 рази на добу.

Амоксицилін/метронідазол (гелікоцин).

Піперацилін/тазобактам (зоперцин, тазоцин).

Це комбінація антисиньогнійного уреїдопеніциліну піперациліну з тазобактамом у співвідношенні 8:1. Є найпотужнішим з інгібіторозахищених пеніцилінів.

Дози: тільки внутрішньовенно у перерахунку на піперацилін 4 г 3 рази на добу.

Тикарцилін/клавуланат (тиментин) та ін.

Це комбінація антисиньогнійного карбоксипеніциліну тикарциліну, активнішого, ніж карбеніцилін, з клавуланатом у співвідношенні 30:1. На відміну від інгібіторозахищених амінопеніцилінів, діє на *P. aeruginosa* і перевершує їх за активністю відносно ряду нозокоміальних штамів ентеробактерій.

Дози: тільки внутрішньовенно (протягом 30 хв) по 3,1 г кожні 4-6 год.

7. Комбінація двох пеніцилінів

Ампіцилін/оксацилін (ампіокс) у співвідношенні 1:1 (2,0-4,0-8,0 г/добу), амоксицилін/кловасацилін (вампілокс) – недостатньо вдалі поєднання.

Застереження! Пеніциліни несумісні з макролідами, адреналіном, g-глобуліном, глюкозою, калію йодидом, вітамінами С, Р, К, В₁, В₁₂, антикоагулянтами, індометацином, фенілбутазолом, саліцилатами, стрептомицином, левоміцетином.

Розчини бензилпеніциліну натрієвої та калієвої солі, тиментину не змішують в одному шприці з іншими препаратами. Піперацилін несумісний з гідрокарбонатом натрію та аміноглікозидами.

Слід уникати одночасного призначення бактеріцидних і бактеріостатичних антибіотиків.

Амоксиклав, тиментин, карбеніцилін інактивують аміноглікозидні антибіотики.

2. ЦЕФАЛОСПОРИНИ

β-лактамі антибіотики. Бактерицидні (пригнічують біосинтез клітинних мембран бактерій). Низька токсичність. Спектр дії залежить від генерації (покоління). Не діють на ентерококи, лістерії і MRSA.

Зараз цефалоспорины посідають головне місце при лікуванні різноманітних інфекцій у стаціонарі; у більшості випадків їм віддається перевага в схемах початкової емпіричної терапії інфекцій різноманітної локалізації. У той же час обмежувальним фактором застосування цефалоспоринів є розвиток резистентності мікроорганізмів у результаті продукції β-лактамаз (пере-

хресна резистентність з іншими β-лактамами антибіотиками). Особливо ця проблема стала актуальною в останні роки через широке застосування цефалоспоринів, іноді невиправдане і часто безконтрольне.

Побічні ефекти: алергічні реакції (у тому числі перехресні з пеніцилінами), диспепсія, флебіти, гематологічні реакції (лейкопенія, гіпопротромбінемія, еозинофілія), дисбактеріоз [1-4].

1. Цефалоспорины I генерації

Спектр дії: грампозитивні і грамнегативні коки, до грамнегативних бактерій активність помірна.

Парентеральні:

Цефазолін (анцеф, вулмізолін, золін, золфін, інтразолін, іфізол, кефзол, лізолін, нацеф, оризолін, прозолін, рефлін, тотацеф, цезолін, цефазолін-тева, цефамезин, цефаприм, цефзолін, цефоприд).

Дози: 0,15 г 3 рази/добу, внутрішньом'язово, внутрішньовенно; допустимо 1,5 г 4 рази/добу, внутрішньовенно, внутрішньом'язово.

Дітям – 50-100 мг/кг/добу в 3 уведення;

Цефалотин (кефлін, синклотин, цепорацин).

Дози: 0,5 г 4 рази/добу, внутрішньом'язово; можливо 2,0 г 6 разів/добу, внутрішньом'язово.

Дітям – 75-125 мг/кг/добу в 4-6 уведень.

Цефепірин (цефатрексил).

Дози: аналогічно до цефалотину, внутрішньом'язово.

Дітям – 40-80 мг/кг/добу в 4 уведення.

Цефрадин (велозеф, велоцеф, сефрил, цефрадал).

Дози: 0,5 г 4 рази/добу, внутрішньом'язово, внутрішньовенно; можливо 2,0 г 6 разів/добу, внутрішньовенно, внутрішньом'язово.

Дітям – 25-50 мг/кг/добу 4 рази.

Цефалоридин (лоридин, цепорин).

Дози: 1-4 г/добу з інтервалами між уведеннями 6-8 год, внутрішньовенно, внутрішньом'язово.

Дітям – 50-100 мг/кг/добу 4 рази.

Препарат нефротоксичний і в ряді країн уже не використовується.

Для вживання усередину:

Цефалексин (апо-цефалекс, лексин, орацеф, оспексин, палитрекс, піассан, плівацеф, пролексин, солексин, споридекс, торласпорин, улекс, цефабене, цефаклен, цефалексин-тева, цефф).

Дози: 0,25-0,5 г 4 рази/добу до їди.

Дітям – 25-50 мг/кг/добу 4 рази.

Цефадроксил (альфацет, бідроксил, верцеф, дурацеф, ібдроксил, цедрокс, цеклор, цефаклор, цефангін).

Дози: 1,0 г одноразово або 0,5 г 2 рази/добу.
Цефрадин.

Дози: 0,25-0,5 г 4 рази/добу; 25-50 мг/кг/добу в 4 прийоми.

2. Цефалоспорини II покоління

Спектр дії нагадує такий цефалоспоринів I генерації, але активніші проти грамнегативних бактерій. Більш стійкі до β -лактамаз. Неактивні до ентерококів і синьогнійних паличок.

Парентеральні:

Цефамандол (мандол).

Дози: 0,5 г 4 рази/добу, внутрішньом'язово; можливо 2,0 г 6 разів/добу, внутрішньом'язово, внутрішньовенно.

Дітям – 100-150 мг/кг/добу. Вводити через кожні 4-6 год.

Цефметазол (цефметазон).

Дози: 2,0 г внутрішньовенно 2-4 рази/добу.

Дітям дози не уточнені.

Цефокситин (бонцефін, мефоксин).

Дози: 1,0 г внутрішньовенно, внутрішньом'язово, 3 рази на добу.

Дітям – 80-160 мг/кг/добу в 4-6 уведень.

Цефоніцид (ліза, моноцид).

Дози: 1,0-2,0 г внутрішньовенно, внутрішньом'язово, 1 раз на добу,

Цефотетан (апацеф, цефотан).

Дози: 10-30 г внутрішньовенно, внутрішньом'язово 2 рази на добу.

Дітям не рекомендується.

Цефуросим (аксеф, зінацеф, кімацеф, мікрекс, спізеф, цефумакс, цефутіл).

Дози: 0,75-1,5 г внутрішньовенно, внутрішньом'язово 3 рази на добу.

Дітям – 50-100 мг/кг/добу в 3 уведення.

Для вживання усередину:

Лоракарбеф.

Дози: 0,2 г 2 рази на добу.

Дітям не рекомендується.

Цефаклор (альфацет, біклор-КМП, верцеф, тарациф, цек, цеклор, цеклорма, цефтор).

Дози: 0,25-0,5 г 3 рази на добу.

Дітям – 40 мг/кг/добу 2-3 рази.

Цефпрозил (цефзил).

Дози: 0,5 г 2 рази на добу.

Дітям – 15-30 мг/кг/добу 2 рази.

Цефуросим аксетил (зіннат).

Дози: 0,25 г 2 рази на добу.

Дітям – 20-30 мг/кг/добу 2 рази.

3. Цефалоспорини III покоління

Ще активніші відносно грамнегативних бактерій і ще стійкіші до β -лактамаз. Значно перевер-

шують цефалоспорини I і II покоління за впливом на *Enterobacteriaceae spp.*, деякі активні й до синьогнійної палички. Однак, як і всі інші цефалоспорини, препарати III покоління не діють на MRSA і ентерококи, мають низьку антианаеробну активність, руйнуються β -лактамазами розширеного спектру.

Парентеральні цефалоспорини III покоління спочатку використовувалися тільки при терапії тяжких інфекцій у стаціонарі, проте нині, у зв'язку зі зростанням антибіотикорезистентності, їх нерідко застосовують і в амбулаторних умовах.

При тяжких і змішаних інфекціях парентеральні цефалоспорини III покоління використовують у поєднанні з аміноглікозидами II-III поколінь, метронідазолом, ванкомицином.

Пероральні цефалоспорини III покоління у вигляді монотерапії застосовують при середньотяжких позалікарняних інфекціях, спричинених грамнегативною флорою, а також як другий етап ступінчастої терапії після призначення парентеральних препаратів.

Парентеральні:

Цефоперазон (гепациф, дардум, медоцеф, таміцин, цефобід, цефобоцид, цефоперабол, цефпірамід).

Дози: 2,0 г внутрішньом'язово, внутрішньовенно, 2 рази/добу; можливо 4,0 внутрішньовенно.

Дітям не рекомендований.

Цефотаксим (дуатакс, інтратаксим, кефотекс, клафобрин, клафоран, клафотаксим, ліфоран, оритаксим, такс-о-бід, талцеф, цетакс, цефабол, цефантрал, цефосин, цефтакс).

Дози: 3-8 г/добу в 2-3 уведення, при менінгіті 12-16 г/добу в 4 уведення.

Дітям – 50-180 мг/кг/добу в 3-4 уведення.

Цефсулодин.

Дози: 1,0-1,5 г внутрішньовенно, 4 рази/добу.

Цефтазидим (біотум, віцеф, зацеф, кефадим, міроцеф, орзид, тазицеф, тизим, фортазим, фортум, цефазид, цефтидин, цефтум).

Дози: 1,0-2,0 г внутрішньовенно, внутрішньом'язово 2-3 рази/добу.

Дітям – 100-150 мг/кг/добу в 3-4 уведення.

Цефтизоксим (епоцилін, цефізокс).

Дози: 1,0 г внутрішньовенно, внутрішньом'язово 2-3 рази/добу або 4,0 г 3 рази/добу.

Дітям – 150-200 мг/кг/добу в 3-4 уведення.

Цефтриаксон (біотраксон, іфіцеф, лендацин, лонгацеф, лораксон, нораксон, офрамакс, парцеф, роцефін, терцеф, тороцеф, триаксон, троксон, форцеф, цефаксон, цефатрин, цефограм, цеф-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

тракс, цефтриабол, цефтриаксон натрію, цефтрикс та ін. – всього 21 генерик).

Дози: 1,0-2,0 г внутрішньом'язово, внутрішньовенно 1 раз/добу, або 0,5-1,0 г 2 рази/добу, максимальна доза 4,0 г/добу.

Дітям – 50-75 мг/кг/добу, при менінгіті 80-100 мг/кг/добу в 1-2 введення.

Моксалактам (моксам).

Дози: від 1-1,5 до 9-12 г/добу внутрішньом'язово, внутрішньовенно в 1-2 введення.

Дітям – 50-150 мг/кг/добу в 1-2 введення.

Цефодизим (модивід).

Дози: 1,0-2,0 г 1 раз або двічі на добу внутрішньом'язово, внутрішньовенно, максимальна доза 4,0 г/добу. При гонорей – 0,25-0,5 г одноразово.

Для вживання усередину:

Цефетаметпивоксил.

Дози: 0,5 г 2 рази/добу.

Цефіксим (супракс, цефікс, цефспан).

Дози: 0,4 г 1 раз/добу.

Дітям – 8 мг/кг/добу 1-2 рази.

Цефподоксим (орелокс, цеподем, цефодокс).

Дози: 0,2 г 2 рази/добу.

Дітям – 10 мг/кг (максимум 0,4 г) 1 раз/добу.

Цефтибутен (цедекс).

Дози: 0,2 г 2 рази/добу.

Дітям – 9 мг/кг/добу одноразово.

b-лактамазозахиснені цефалоспорины:

Цефотаксим/сульбактам (таксам)

Дози: внутрішньом'язово, внутрішньовенно у перерахунку на цефотаксим (0,5-1,0 г 1-4 рази на добу, не більше 12 г/добу).

Дітям до 12 років – 50-160 мг/кг кожні 6-8 год; максимальна доза 2 г/добу.

Цефоперазон/сульбактам (гепацеф комбі, празон-С, сульперазон, цебанекс, цефоперазон-плюс, цефсул).

Дози: внутрішньом'язово, внутрішньовенно у перерахунку на цефоперазон (1,0 г 2 рази на добу, максимальна доза 4,0-8,0 г/добу).

Дітям – 40-80 мг/кг/добу кожні 6-12 год.

Цефтриаксон/сульбактам (сульбактомакс).

Дози: внутрішньом'язово, внутрішньовенно у перерахунку на цефтриаксон (0,5-1,0 г 2 рази на добу, максимальна доза 4,0 г/добу).

Дітям – 50-70 мг/кг/добу кожні 12 год.

4. Цефалоспорины IV покоління

Широкий спектр дії, активність відносно псевдомонад, стійкість до β -лактамаз. Порівняно з цефалоспоринами III покоління активніші проти грампозитивних коків (але не діють на MRSA і ентерококи), грамотригативних бактерій родини *Enterobacteriaceae* і проти

P. aeruginosa (включаючи деякі штами, резистентні до цефтазидиму). За активністю схожі з карбапенемами.

Парентеральні:

Цефепім (вексапім, ефіпім, квартацеф, максинорт, максипім, мегапім, цебопім).

Дози: 1,0 г 3 рази/добу або 2,0 г 2 рази/добу внутрішньовенно, внутрішньом'язово.

Цефпіром (кейтен).

Дози: 2,0-4,0 г добу у 2 введення внутрішньовенно, болюсно, крапельно.

Інші цефалоспорины IV покоління (в Україні не зареєстровані): цефклідин, цефквінон, цефозопран, цефозеліз, цефлупренам.

Застереження! Цефалоспорины I і II покоління не діють на синьоногінну паличку.

Цефалоспорины II-IV поколінь мають постантибіотичний ефект.

Розчини цефотаксиму, цефтриаксону, цефалотину, цефалоридину несумісні з розчинами інших антибіотиків в одному шприці.

Цефазолін, цефуроскис, цефтриаксон, цефпірамід, цефепім не можна застосовувати одночасно з «петлевими» діуретиками, етанолом.

Цефтазидим, цефтриаксон, цефозидим, цефепім не комбінувати з амфотерицином В, флуконазолом, циклоспорином, цисплатином, ванкомицином, поліміксином В.

Через пригнічення кишкової мікрофлори цефалоспорины III-IV поколінь порушують вироблення і всмоктування вітаміну К, що слід враховувати при одночасному використанні антикоагулянтів.

Цефалоспорины з аміноглікозидами фізично несумісні (така комбінація допустима тільки для цефтриаксону – синергізм дії).

3. МОНОЦИКЛІЧНІ БЕТА-ЛАКТАМИ (МОНОБАКТАМИ)

Монобактами володіють потужним бактерицидним ефектом проти аеробної грамотригативної мікрофлори, зокрема *P. aeruginosa*, сальмонел, шигел, *H. influenzae*, гоно- та менінгококів, і високою стійкістю до дії β -лактамаз. Механізм дії: пригнічення синтезу компонентів бактерійної стінки.

Незважаючи на деяку структурну подібність монобактамів з пеніцилінами і цефалоспоринами, перехресної алергії з цими групами антибіотиків немає. Це резервні антибіотики для лікування тяжких внутрішньолікарняних інфекцій.

Можливі побічні ефекти: алергія, збільшення протромбінового часу, тромбоцитопенія, диспепсія, порушення смакових відчуттів, гепатотоксичність, ентеротоксичність, флебіт (після внутрішньовенного введення), біль у кістках [1, 2].

Азтреонам (азактам).

Стійкий до дії β-лактамаз, що продукуються грам-негативними бактеріями, але руйнується β-лактамазами, що виробляються стафілококами і бактеріодами. Неактивний до грампозитивних і грам-негативних анаеробів і не порушує баланс нормальної мікрофлори кишок.

Дози: 1,0-2,0 г внутрішньом'язово кожні 6-8 год. При інфекціях сечовивідних шляхів – 0,5-1,0 г кожні 8-12 год.

Дітям – парентерально 30 мг/кг кожні 6-8 год. При тяжких інфекціях – 50 мг/кг кожні 6-8 год, не перевищуючи 8 г/добу.

Куромонам.

Спектр дії подібний до азтреонаму, але значно активніший. Є препаратом вибору при багатьох септичних станах.

Дози: 1,0 г внутрішньом'язово чи внутрішньовенно кожні 8 год.

Застереження! Монобактами мають постантибіотичний ефект, зменшують явища ендотоксикозу.

При комбінованому застосуванні монобактамів і пеніцилінів, цефалоспоринов, аміноглікозидів, кліндаміцину або метронідазолу досягається ефект сумачії або синергізму.

Розчини монобактамів не можна змішувати з розчинами інших антибіотиків і препаратами, що містять пробенецид. При поєднанні монобактамів з фуросемідом і пробенецидом підвищується концентрація азтреонаму в крові та ризик побічних ефектів.

У хворих з підвищеною чутливістю до пеніциліну (гіперергічні реакції I типу або анафілаксія) використовувати монобактами можна тільки в тих випадках, коли очікуваний ефект лікування перевищує потенційний ризик розвитку тяжких алергічних реакцій.

Не використовувати при печінковій недостатності, у вагітних і новонароджених.

4. КАРБАПЕНЕМИ (ТІЕНАМІЦИНИ)

Високостійкі до дії бактерійних β-лактамаз. Спектр дії найширший, охоплює практично усі клінічно значущі патогенні бактерії, включаючи стафілококи PRSA і багато MRSA, ентерококи (але не *S. faecium*), анаероби, крім *C. difficile*.

Можлива токсичність: алергічні реакції, при внутрішньовенному введенні – флебіти, при внутрішньом'язовому – болючість, набряк тканин, диспепсія, діарея, псевдомембранозний коліт, нейротоксичність (іміпенем-циластатин), гепатотоксичність (меропенем) [1, 2].

Меропенем (мезонекс, мепенем, меронем, мероцеф, ронем).

Стійкий до дії ниркової дегідропептидази.

Дози: 0,5-1,0 г внутрішньовенно 3 рази/добу.

При менінгітах – 2,0 г 3 рази/добу.

Дітям – 10-12 мг/кг 3 рази/добу, при менінгітах – 40 мг/кг 3 рази/добу.

Ертапенем (інванз).

Дози: 1,0 г внутрішньом'язово або внутрішньовенно (протягом 30 хв) 1 раз/добу.

Дітям до 13 років – 15 мг/кг двічі на добу, але не більше 1 г/добу.

Паніпенем.

Доза: 0,5 г внутрішньовенно, 2 рази/добу.

Іміпенем/циластатин (конет, ластинем, синерпен, тіенам).

Циластатин – добавка, що запобігає нирковій інактивації іміпенему. Активність відповідає властивостям карбапенемів.

Дози: 0,5-1,0 г тільки внутрішньовенно, крапельно на 100 мл 5 % розчину глюкози або фізіологічного розчину 3-4 рази/добу, або 0,5-0,75 г внутрішньом'язово в 1 % лідокаїні 2 рази/добу при інфекціях середньої тяжкості. При тяжких інфекціях 1,0-2,0 г 2 рази/добу.

Дітям масою 40 кг і менше – 15 мг/кг/добу, більше 40 кг – доза для дорослих.

Застереження! Карбапенеми мають постантибіотичний ефект, зменшують явища ендотоксикозу. При поєднанні іміпенему з іншими β-лактамними антибіотиками та аміноглікозидами спостерігається антагонізм. Меропенем не бажано комбінувати з нефротоксичними антибіотиками. Усі карбапенеми несумісні з гепарином. При їх поєднанні з ганцикловіром зростає ризик судом.

Резистентність до карбапенемів у багатьох випадках обумовлена наявністю генів, що кодують різні типи ферментів, які руйнують карбапенемні антибіотики, – карбапенемаз. Найбільш значущими з них є KPC- (поширені у США) і NDM-карбапенемази, які нині стрімко розповсюджуються з Індії та Пакистану в інші країни. У зв'язку з цим проходить клінічні випробування новий інгібітор карбапенемаз – NXL104 [5, 6].

5. АМІНОГЛІКОЗИДИ

Механізм дії: зв'язуються з рибосомами, що приводить до незворотного пригнічення протеосинтезу, фіксуються на цитоплазматичних мембранах бактерій, порушують їх проникність, клітина втрачає іони калію, амінокислоти, нуклеотиди.

Спектр дії: бактерицидні до багатьох грам-негативних і деяких грампозитивних бактерій. Володіють постантибіотичним ефектом.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Попри те, що аміноглікозиди дуже рідко зумовлюють алергічні реакції, усі вони потенційно нефро- й ототоксичні. Можливі нервово-м'язова блокада (курареподібна дія), еритематозне висипання, гарячка, диспепсія.

В останні десятиліття вони застосовуються усе рідше: їх активність порівняно невисока, резистентні штами дуже поширені, а за токсичністю вони лише незначно «поступаються» тетрациклінам. Частота побічних ефектів досягає 40 %. До 80 % глухонімих у ранньому дитинстві лікувалися аміноглікозидами або одержували їх на етапі внутрішньотрубоного розвитку.

Практично не всмоктуються в травному каналі (перорально призначаються для селективної деконтамінації кишок перед операціями на товстій кишці). Добре всмоктуються при введенні внутрішньом'язово, інтраперитонеально та інтраплеврально. Порівняно з β -лактамами і фторхінолонами гірше проходять через різні тканинні бар'єри.

I покоління: стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, мономіцин.

II покоління: гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин, сизоміцин.

III покоління: амікацин, ізепаміцин, пароміцин, фраміцетин [1, 3, 4].

Стрептоміцин.

Висока ототоксичність, найменша нефротоксичність. Активний проти мікобактерій туберкульозу.

Дози: 15 мг/кг/добу (не більше 2,0 г/добу) в 1-2 введення, внутрішньом'язово.

Дітям – 20-30 мг/кг/добу в 2 введення.

Неоміцин.

Найбільш ототоксичний. Використовується тільки усередину для деконтамінації травного каналу перед операціями і місцево у вигляді мазей. Дітям не застосовують.

Канаміцин (канаміцину сульфат).

Найменш токсичний. Активний проти мікобактерій туберкульозу.

Дози: 15 мг/кг/добу двічі, внутрішньом'язово і внутрішньовенно.

Гентаміцин (гентамісин, гентаміцин аджіо, гентаміцин К, гентаміцин тева, гентаміцину сульфат, гентацикол, гентина, генцин).

Основний аміноглікозид II покоління. Токсичніший, ніж канаміцин.

Дози: 3-5 мг/кг/добу у 2-3 введення, внутрішньом'язово. Одноразове введення добової дози менш токсичне і також ефективне.

Дітям – 3,0-7,5 мг/кг/добу в 3 введення.

Тобраміцин (бруламіцин, небцин).

Активніший відносно *P. aeruginosa* і менш нефротоксичний.

Дози: 3-5 мг/кг/добу 2-3 рази внутрішньом'язово, внутрішньовенно.

Дітям – 3,0-7,5 мг/кг/добу в 3 введення.

Сизоміцин.

Дози, показання й активність ті ж.

Нетилміцин (нетроміцин).

Менш нефро- й ототоксичний.

Дози: 4,0-6,5 мг/кг/добу в 1-2 введення, внутрішньом'язово.

Амікацин (амікін, амікозит, аміцил, лікацин, мікін, селеміцин, хемацин).

Дози: 15 мг/кг/добу, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, в 1-2 введення.

Важливо, що одноразове введення добової дози нетилміцину чи амікацину послаблює токсичну дію і підвищує терапевтичний ефект.

Застереження! Синергічними є такі комбінації аміноглікозидів: з окремими β -лактамними антибіотиками; антианаеробними препаратами (кліндаміцином, метронідазолом).

Аміноглікозиди не можна поєднувати між собою та з іншими ото- і нефротоксичними препаратами. Їх не можна змішувати з іншими антибіотиками та амінофіліном.

Несумісні:

► стрептоміцин – з курареподібними препаратами, глюкозою, вітаміном B_1 , тіосульфатом натрію, карбеніциліном, еритроміцином;

► неоміцин і нетилміцин – з пеніциліном, поліміксинами, міорелаксантами;

► гентаміцин – з пеніциліном, ампіциліном, амфотерицином B , вітаміном B_{12} , фенобарбіталом, преднізолоном, дифеніном, димедролом, гепарином;

► амікацин – з пеніцилінами, цефалоспоринами, тетрациклінами, еритроміцином, карбеніциліном, вітамінами групи B і C , амфотерицином, гепарином, калію хлоридом, «петлевими» діуретиками;

► тобраміцин – з фуросемідом та етакриновою кислотою;

► канаміцин – з «петлевими» діуретиками, етакриновою кислотою, міорелаксантами, анестетиками. Однак він потенціює антибактерійну дію пеніцилінів, цефалоспоринів, фторхінолонів.

За ступенем зростання токсичності аміноглікозиди можна розмістити у такий ряд: сизоміцин < нетилміцин < гентаміцин < тобраміцин < амікацин < неоміцин < стрептоміцин < мономіцин < канаміцин.

При тривалому контакті зі стрептоміцином варто працювати в рукавичках (можуть бути дерматози). Стрептоміцин спотворює дію аналептиків рефлекторної дії.

Пневмококи стійкі до аміноглікозидів, тому помилкою є їх застосування при позалікарняній пневмонії.

Таблиця 2

Класифікація макролідів

14-членні	15-членні (азалід)	16-членні
Природні		
Еритроміцин		Спіраміцин
Олеандоміцин		Джозаміцин
		Мідекаміцин
Напівсинтетичні		
Рокситроміцин	Азитроміцин	Мідекаміцину ацетат
Кларитроміцин		Міокаміцин
Диритроміцин		Рокитаміцин
Флуритроміцин		

6. МАКРОЛІДИ, АЗАЛІДИ, КЕТОЛІДИ, СТРЕПТОГРАМІНИ І ПРИСТІНАМІЦИНИ

Механізм дії: інгібіція протеосинтезу в бактерійній клітині. Макроліди першого покоління еритроміцин і олеандоміцин діють бактеріостатично, мають короткий період напіввиведення в організмі, несприятливо впливають на імунну систему і можуть викликати псевдомембранозний коліт. На зміну їм прийшли препарати нового покоління: азитроміцин, диритроміцин, джозаміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, рокситроміцин, спіраміцин. У низьких дозах вони діють бактеріостатично, а у високих – бактерицидно; мають ширший спектр дії, перевершують еритроміцин за наявністю постантибіотичного ефекту.

Важливою особливістю макролідів є їх здатність пригнічувати розвиток фагоцитованих мікроорганізмів. Тому ці препарати створюють високі концентрації у вогнищі запалення, їм властивий постантибіотичний ефект, завдяки чому вкорочується курс лікування і знижується можливість рецидиву. Активність проти грампозитивних коків, у т.ч. стафілококів, а також проти мікоплазм, хламідій і спірохет. Макроліди II та III покоління накопичуються в нейтрофілах й макрофагах і разом з ними транспортуються у вогнища запалення.

Низька токсичність є найпривабливішою рисою макролідів. Антибіотики цієї групи, на відміну від антибіотиків інших груп, не викликають смертельно небезпечних ускладнень.

Однак, до макролідів (як і до β -лактамів) сьогодні стійкі близько 60 % штамів бактерій. Тому монотерапія макролідами в Європі обмежена.

Побічні ефекти: алергічні реакції, диспепсії, переносна стійкість (передусім поряд з лінкозамідами).

Макролідні антибіотики поділяють на декілька груп, залежно від способів отримання і кількості атомів вуглецю в макроциклічному лактонному кільці, що є їх структурною основою (табл. 2) [1, 7].

Еритроміцин (грюнаміцин, еоміцин, ерацин, еригексал, ерик, еритран, еритроміцин-тева, еритроміцину фосфат, ерміцед, ілозон, синерит).

Спектр дії включає *C. diphtheriae*, лістерії, кампілобактери, *B. pertussis*.

Дози: 0,25-0,5 г 4 рази/добу за 1 год до їди; 0,5-1,0 г внутрішньовенно, крапельно 4 рази/добу.

Дітям – 40 мг/кг/добу в 4 введення.

Олеандоміцин, олететрин, тетраолеан – застарілі препарати.

Джозаміцин (вільпрафен, йозаміцин).

На відміну від еритроміцину, менш активний проти більшості еритроміциночутливих мікроорганізмів; діє на ряд стафілококів і пневмококів, резистентних до інших макролідів; характеризується вищою кислотостійкістю, біодоступність не залежить від їжі; рідше зумовлює небажані реакції з боку травного каналу, іноді може спричиняти гіпотензію.

Дози: внутрішньо 1,0-2,0 г/добу в 2-3 прийоми.

Дітям від 5 років з масою тіла менше 40 кг – 40-50 мг/кг тричі на добу.

Тривалість лікування при стафілококовій інфекції становить не менше 10 діб, при лікуванні вугрів – до 4 тиж. Таблетки слід ковтати цілком між вживанням їжі і запивати невеликою кількістю рідини.

Мідекаміцин (макропен).

На відміну від еритроміцину, діє на ряд стафілококів і пневмококів, резистентних до інших макролідів; краще всмоктується у травному каналі (особливо мідекаміцину ацетат); створює вищі тканинні концентрації (особливо мідекаміцину ацетат); краще переноситься; клінічно значущі медикаментозні взаємодії не встановлені.

Дози: усередину 0,4 г 2-4 рази/добу за 1 год до їди.

Дітям – 30-50 мг/кг/добу двічі.

Спіраміцин (роваміцин, ровацид, старкет).

На відміну від еритроміцину, активний проти деяких пневмококів і стафілококів, резистентних до інших макролідів; діє на токсоплазми і крипто-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

споридії; біодоступність (30-40 %) не залежить від їжі; створюються вищі концентрації в тканинах; краще переноситься; клінічно значущі медикаментозні взаємодії не встановлені. Як і еритроміцин, може застосовуватися у вагітних.

Дози: для вживання усередину – 6-9 млн МО (3 млн МО = 1,0 г спіраміцину) 2-3 рази/добу. Для внутрішньовенного введення препарат (1,5 млн МО) розчиняють у 4 мл води для ін'єкцій і додають у 100 мл 5 % розчину глюкози. Вводять препарат крапельно протягом 1 год кожні 8 год (4,5-9,0 млн МО/добу). У тяжких випадках доза препарату може бути подвоєна.

Дітям препарат призначають тільки усередину. При масі тіла більше 20 кг рекомендується 1,5 млн МО/10 кг маси тіла на добу. Кратність вживання 2-3 рази. Дітям с масою тіла 10-20 кг призначають 2-4 пакетики по 0,375-0,75 млн МО.

Кларитроміцин (клабакс, клабел, кларитросандоз, класан, клацид, клацид СР, клерон, криксан, фромілід).

Сучасний макролід другого покоління, що поряд із застосуванням у різних сферах медицини (пульмонології, нефрології, гінекології, дерматовенерології), особливо показаний ще й у гастроентерології за рахунок його антигелікобактерної активності. Препарат діє також на атипові мікобактерії (*M. avium* та ін.), які спричиняють опортуністичні інфекції при СНІДі; стійкий до впливу шлункового соку та добре проникає безпосередньо в бактерійну клітину; біодоступність досягає 50-55 %, яка не залежить від їжі.

Не призначається дітям до 6 міс., вагітним і годуючим груддю.

Дози: 0,25-0,5 г усередину або 0,5 г внутрішньовенно 2 рази/добу.

Рокситроміцин (БД-рокс, брилід, веро-рокситроміцин, кситроцин, реніцин, роксид, роксид-кідтаб, роксимізан, рокситроміцин лек, рулід, руліцин).

На відміну від еритроміцину, має кращу біодоступність (50 %), яка не залежить від їжі; забезпечує вищі концентрації у крові й тканинах; характеризується тривалішим періодом напіврозпаду (10-12 год); кращою переносністю; менш ймовірні медикаментозні взаємодії.

Дози: 0,15 г 2 рази/добу, вранці і ввечері, до їди. У разі печінкової чи ниркової недостатності препарат призначають у дозі 0,15 г 1 раз/добу.

Дітям – 5-8 мг/кг/добу. Тривалість лікування не повинна перевищувати 10 днів.

Деякі дослідники вказують на здатність азитроміцину, кларитроміцину, рокситроміцину стиму-

лювати фагоцитоз, що вигідно вирізняє макроліди від інших антибіотиків, які пригнічують активність макрофагів.

Диритроміцин (динабак).

Дози: 0,5 г одноразово, незалежно від вживання їжі.

Флуритроміцин.

За спектром активності флуритроміцин практично не відрізняється від еритроміцину. Відзначений постантибіотичний ефект. Як і інші 14-членні макроліди, флуритроміцин володіє антиоксидантними властивостями.

Препарат добре всмоктується в травному каналі, причому біодоступність не залежить від їжі.

Отримані дані про ефективність флуритроміцину при інфекціях нижніх відділів дихальних шляхів [7].

Азитроміцин (азакс, азивок, азимед, азинорт, азитрал, азитро, азитросандоз, азитроцин, азицин, зетамакс, зиоміцин, зитроліт, зитроцин, зомакс, сумазид, сумамед, сумамед форте, хемоміцин).

Це – напівсинтетичний макролід, що входить у підклас **азалідів**. На відміну від еритроміцину, активніший стосовно *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* і *H. pylori*; його біодоступність становить близько 40 % і менше залежить від їжі; характеризується найвищими серед макролідів концентраціями в тканинах; має дуже тривалий період напіврозпаду (до 55 год), що уможливлює призначати препарат 1 раз на добу, використовуючи короткі курси (1-3-5 днів) при збереженні лікувального ефекту протягом 5-7 днів після відміни (постантибіотичний ефект). Азитроміцин краще переноситься; менш ймовірні медикаментозні взаємодії.

Дози: 0,5 г одноразово 3 дні, або 0,5 г одноразово 1 добу і далі 0,25 г одноразово 4 доби. За 1 год до їди. При гострих уrogenітальних інфекціях – 1,0 г одноразово.

Дітям – 10 мг/кг/добу протягом 3 днів або у 1-й день – 10 мг/кг, у наступні 4 дні – 5 мг/кг 1 раз/добу.

Макроліди у комбінації з іншими антимікробними препаратами.

Орністат.

Комплекс трьох препаратів для лікування хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційованих з *H. pylori*: кларитроміцину, орнідазолу (протипротозойний та антибактерійний засіб) і рабепразолу натрію (інгібітор протонної помпи шлунку).

Доза: по 1 таблетці (0,5 г кларитроміцину, 0,5 г орнідазолу та 0,02 г рабепразолу) 2 рази/добу протягом 7 днів.

Сафлаб-Кіт.

Складається з 4 хіміотерапевтичних засобів: антибіотика азитроміцину, протигрибкового флуконазолу, протитрихомонадного секнідазолу і молочнокислих бактерій *Lactobacillus sporogenes*.

Використовується при піхвових інфекціях, одночасно спричинених грампозитивними бактеріями, грибами роду *Candida*, хламідіями, трихомонадами.

Доза: з набору по 1 таблетці (1 г) азитроміцину, 2 таблетки (2 г) секнідазолу, 1 таблетці (0,15 г) флуконазолу, 1 таблетці лактобактерій (60 млн спор) внутрішньо 1 раз/добу.

Кетоліди є новим підкласом напівсинтетичних 14-членних макролідних антибіотиків, який був розроблений фармацевтичною компанією *Aventis Pharma* (США). Препарати, які, однак, ще не пройшли клінічних випробувань, володіють високою активністю проти різних збудників інфекцій дихальних шляхів, включаючи полірезистентні штами *S. pneumoniae*, інших грампозитивних коків і *H. influenzae*. Кетоліди неактивні проти аеробних грампозитивних паличок і неспороутворювальних анаеробів роду *Bacteroides*.

Механізм дії кетолідів, як і інших макролідних антибіотиків, пов'язаний з пригніченням синтезу білка на етапі трансляції. Проте наявні відмінності в будові зумовлюють відсутність перехресної резистентності між кетолідами й іншими макролідами. Тому кетоліди активні проти стрептококів, пневмококів і стафілококів, стійких до еритроміцину та інших макролідів.

Представником групи кетолідів є телітроміцин.

Останніми роками шляхом деяких модифікацій хімічної структури кетолідів створено ще два підкласи макролідних антибіотиків – ангідроліди і трициклічні кетоліди, що володіють підвищеною активністю проти *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* і *H. influenzae*, у тому числі й проти штамів, резистентних до еритроміцину [7].

Ще однією новою групою похідних макролідів є **стрептограміни**. Спектр їх дії включає більшість грампозитивних патогенів, зокрема *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E. faecalis* (на *E. faecium* не діють); грамнегативні збудники: *H. influenzae*, *M. catarrhalis* та ін.

Найважливішою властивістю засобів цієї групи є вплив на мікроорганізми, які мають набуту резистентність до інших антибіотиків (стафілококи і стрептококи, стійкі до макролідів, метицилінорезистентні стафілококи, ванкомицинорезистентні ентерококи, пеніцилінорезистентні стреп-

тококи групи «*viridans*»). Представниками цієї групи є хінупристин/дальфопристин (синергид) і віргініаміцин.

Пристінаміцини

Активні відносно стрепто- і стафілококів, диплококів, коринебактерій, клостридій, хламідій, уреоплазм, легіонел. Використовуються при інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів, шкіри, суглобів, кісток, сечостатевої системи. Вони можуть бути застосовані для профілактики ендокартиту за наявності у хворих алергії до β-лактамних антибіотиків [2].

Пристінаміцин (піостацин).

Дози: 2,0-3,0 г/добу 2-3 рази.

Застереження! При комбінації макролідів з препаратами, що метаболізуються системою цитохрому P450 (карбамазепін, такролімус, гексобарбітал, алфентаніл, бромокриптин, вальпроати, ловастатин, дисопірамід, фенітоїн, циклоспорин, амінофілін, ас-темізол, препарати ріжків), може зростати їх концентрація у сироватці і, відповідно, посилюватись токсичний ефект.

Макроліди й азаліди не варто комбінувати з пеніцилінами, цефалоспоринами, лінкозамидами, хлорамфеніколом.

Синергізм – з фторхінолонами, тетрациклінами (виняток – еритроміцин), аміноглікозидами, рифампіцином, стрептоміцином, сульфаніламидами.

Пристінаміцини пригнічують метаболізм цефалоспоринів, пролонгуючи їх дію.

При вагітності допустиме використання еритроміцину, джозаміцину, спіраміцину; тільки за життєвої необхідності – азитроміцину, рокситроміцину, мідекаміцину; абсолютно протипоказаний кларитроміцин.

7. ГЛІКОПЕПТИДИ

Механізм дії: інгібіція синтезу клітинної стінки й пошкодження цитоплазматичної мембрани бактерійної клітини. Тип дії переважно бактеріостатичний. Спектр дії вузький: активність тільки на грампозитивні бактерії.

Можлива токсичність: ототоксичність переважно в людей похилого віку і при порушенні функції нирок, нефротоксичність, флебіт, синдром «червоної людини» при швидкому введенні, гіпотензія, гарячка, висипання, свербіння шкіри, нудота, діарея, бронхоспазм, запаморочення, біль голови, нейтропенія. Глікопептиди підвищують ризик грибкової суперінфекції [1, 2].

Ванкомицин (ванкоген, ванколед, ванкомицинетева, ванкоцин, ванміксан, едигин).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Дія: на стафілококи, у т.ч. MRSA і *S. epidermidis*, стрептококи, у т.ч. ентерококи, грампозитивні бактерії, збудники дифтерії і сибірки, анаероби, включаючи *C. difficile*, актиноміцети.

Дози: тільки внутрішньовенно, крапельно 1,0-2,0 г/добу двічі, можливо по 0,5 г 4 рази/добу в 100-200 мл 5 % розчину глюкози або фізіологічного розчину.

Дітям – 10 мг/кг 4 рази/добу, внутрішньовенно. Новонародженим – 15 мг/кг перша доза і далі по 10 мг/кг 2 рази/добу, внутрішньовенно крапельно (вік до 7 днів), або тричі на день (вік старше 7 днів).

Тейкопланін (таргоцид, тейко, нортейк).

Спектр дії подібний до ванкоміцину, але, на відміну від нього, має значно довший період напіврозпаду (40-70 год), що дозволяє використовувати його 1 раз на добу; може вводиться внутрішньовенно струменево і внутрішньом'язово; краще переноситься.

Дози: 0,4 г внутрішньовенно 2 рази/добу перші 3 доби, далі 0,4 г (або 6 мг/кг) 1 раз/добу внутрішньовенно або внутрішньом'язово (ін'єкція дуже болюча!).

Ристоміцин нині вже не використовується через його високу токсичність.

Застереження! Глікопептиди не можна комбінувати з аміноглікозидами, поліміксинами, амфотерицином В, фуросемідом, етакриновою кислотою, аби уникнути посилення нейротоксичності та нефротоксичності. Несумісні з пеніцилінами та глюкокортикостероїдами.

8. ПОЛІПЕПТИДИ

Механізм дії: пошкодження цитоплазматичної мембрани бактерій шляхом зміни поверхневого катіонного ефекту. Бактерицидні. Вузький спектр дії: грамнегативні бактерії, крім *Proteus spp.* Основне клінічне значення має активність поліміксинів стосовно *P. aeruginosa* та бактерій кишкової групи (*E. coli*, сальмонели, шигели, клебсієли та ін.). До них нечутливі усі види *Proteus* (відмінна ознака), серації, стрептококи, стафілококи, ентерококи, анаероби. З травного каналу не всмоктуються, тож діють у просвіті кишок.

Можлива токсичність: нефро-, нейротоксичні, нейром'язова блокада, гематотоксичні (але тільки при парентеральному введенні) [1].

Поліміксин М (поліміксину М сульфат).

Усередину при гострих кишкових інфекціях, місцево при рановій синьогнійній інфекції, у т.ч. опіковій.

Дози: 0,2-0,3 г (2-3 млн ОД) на добу 3-4 рази.

Поліміксин В (поліміксину В сульфат).

Парентерально при тяжкій, у т.ч. інфекції, спричиненій *P. aeruginosa*.

Дози: 1,5-2,5 мг (15-25 тис. ОД)/кг/добу 3-4 рази внутрішньом'язово, внутрішньовенно, але не більше 0,2 г/добу.

За кордоном використовується колістин (похідне природного поліміксину Е).

Бацитрацин (полібактрин, цикатрин) застосовують зовнішньо 2-3 рази/добу задля профілактики інфекційно-запальних захворювань при незначних ранах.

Грамїцидин (грамідин, грамїцидин С).

Це гетерогенна суміш пептидних антибіотиків, продукованих бактерією *Bacillus brevis*. Бактерицидна і бактериостатична дія на широкий спектр збудників. Застосовується тільки місцево у вигляді спиртових, водних і масляних розчинів, а також у таблетках для розсмоктування.

Дози: по 1-2 таблетки (1500-3000 ОД) до розсмоктування у роті 4 рази/добу.

Застереження! Поліміксини не можна поєднувати з нефротоксичними препаратами (аміноглікозидами, амфотерицин В та ін.), а також з міорелаксантами. Доцільно комбінувати разом з антибіотиками, активними щодо грампозитивних мікроорганізмів.

Грамїцидин володіє сильною сперматоцидною дією.

9. ЦИКЛІЧНІ ЛІПОПЕПТИДИ

Новий клас антибіотиків (США).

Механізм дії: бактерицидний за рахунок швидкої деполяризації бактерійної мембрани, зумовленої виходом калію і, можливо, інших іонів, що містяться у цитоплазмі. Унаслідок грубого порушення процесів синтезу макромолекул бактерійна клітина гине. На відміну від β-лактамних антибіотиків, бактерицидна дія не пов'язана з руйнацією бактерій.

Циклічні ліпопептиди є альтернативою глікопептидам при лікуванні передусім грампозитивних ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин, а також пацієнтів з ендокардитом і бактеріємією, зумовленими *S. aureus*. Через унікальність механізму дії перехресної резистентності між циклічними ліпопептидами, глікопептидами і β-лактамними антибіотиками немає.

Дапоміцин (кубіцин).

Спектр дії: грампозитивні бактерії, у т.ч. MRSA, ванкоміцинорезистентний *S. aureus* і ванкоміцинорезистентні ентерококи. Він володіє високою активністю до бактерій як у стадії росту, так і в стаціонарній фазі. Біодоступність близька до 100 %.

Можливі побічні ефекти: грибові суперінфекції, анемія, еозинфілія, тромбоцитоз, диссомнія, диспепсія, біль голови, реакції у місці введення, міалгії та/або слабкість мускулатури, дуже рідко – гепато- і нефротоксичність. У зв'язку з високою ефективністю проти грампозитивних збудників даптоміцин не можна використовувати як препарат першої лінії емпіричної терапії.

Дози: 0,35-0,5 г (4-6 мг/кг) 1 раз на добу внутрішньовенно повільно (протягом більше 30 хв). Максимальна тривалість застосування без побічних ефектів – 6 тиж.

Застереження! Антагонізму між даптоміцином та іншими антибіотиками немає. Відзначається синергізм при комбінуванні даптоміцину з рифампіцином, ампіциліном, гентаміцином. При поєднанні його з іншими антибіотиками – адитивний ефект.

Даптоміцин характеризується тривалим (до 6 год) постантибіотичним ефектом.

Легеневий сурфактант суттєво знижує активність даптоміцину, у зв'язку з чим він не застосовується для лікування пневмонії. Несумісний з глюкозою [3-5].

10. ТЕТРАЦИКЛІНИ І ГЛІЦИЛЦИКЛІНИ

Механізм дії: пригнічення білкового синтезу бактерій. Тип дії бактеріостатичний. Спектр дії широкий. Резистентність деяких грампозитивних коків до цих препаратів досягає 50-70 %, особливо при госпітальних інфекціях.

Можлива токсичність: ентеротоксичність, диспепсія, ерозії стравоходу, гепатотоксичність, нефротоксичність, дисбактеріоз і суперінфекція, дисколорація (зміна кольору) зубів у дітей, дефекти емалі, підвищення внутрішньочерепного тиску при тривалому вживанні, фотодерматит, алергічні реакції, порушення білкового обміну. Застосування цих препаратів при вагітності супроводжується в 17 % випадків загибеллю матері й у 58 % загибеллю плоду. Часта перехресна стійкість до них мікроорганізмів.

Природні: тетрациклін, окситетрациклін.

Напівсинтетичні: метациклін, міноциклін, доксициклін, морфоциклін, ролітроциклін [1, 4].

Тетрациклін (тетрациклін-тева).

Дози: 1,2-2,0 г/добу 4 рази.

Дітям старше 8 років – 20-40 мг/кг/добу 4 рази за 1 год до їди.

Окситетрациклін.

Активність і дози при вживанні усередину ті ж. Внутрішньом'язово 0,6 г/добу. Дітям старше 8 років – 15 мг/кг/добу 3-4 рази.

Метациклін (метацикліну гідрохлорид, рондоміцин).

Дози: 0,3 г 2 рази/добу за 1 год до їди.

Дітям старше 8 років – 7,5-10 мг/кг/добу двічі.

Доксициклін (АПО-докси, бассадо, вібраміцин, довіцин, доксал, доксибене, доксибене М, доксидар, доксилан, доксициклін-нікомед, доксициклін-ріво, доксицикліну гідрохлорид, етідоксин, медоміцин, моноклін, тетрадокс, юнідокс солютуб).

Кращий з тетрациклінів. Всмоктується краще, ніж тетрациклін, біодоступність (90-100 %) практично не залежить від їжі. Високі рівні досягаються в бронхіальному секреті, синусах, жовчі, передміхуровій залозі. Як і інші тетрацикліни, погано проникає через ГЕБ. Практично повністю виводиться через травний канал, тому, на відміну від тетрацикліну, може використовуватися при нирковій недостатності. Має найдовший серед тетрациклінів період напіврозпаду – 15-24 год.

Дози: усередину, внутрішньовенно 0,2 г 2 рази/добу. Можливе одноразове введення добової дози.

Дітям старше 8 років – усередину й внутрішньовенно, 5 мг/кг/добу 1-2 рази.

Морфоциклін.

Дози: 0,3-0,5 г/добу внутрішньовенно 3-4 рази.

Ролітетрациклін.

Дози: 0,5 г/добу внутрішньом'язово двічі.

Гліцилцикліни структурно подібні до тетрациклінів, однак менш токсичні. Пригнічують трансляцію білка бактерій. Спектр дії широкий. Тип дії переважно бактеріостатичний, однак стосовно *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Legionella pneumophila* діють бактерицидно. Можлива токсичність: ентеротоксичність, диспепсія, флебіт у місці введення, гепатотоксичність, дисбактеріоз і суперінфекція.

Тігециклін (тігацил).

Дози: тільки внутрішньовенно крапельно протягом 30-60 хв. Початкова доза для дорослих становить 100 мг, далі по 50 мг через кожні 12 год.

Застереження! Тетрацикліни категорично протипоказані при вагітності й у педіатричній практиці. Їх не застосовують одночасно з макролідами, стрептоміцином, пеніциліном; молочними продуктами, антацидами, препаратами заліза, кальцію, магнію (утворюються нерозчинні хелатні сполуки), циклоспорином, вітаміном С, антикоагулянтами; препаратами, що містять дигідровані алкалоїди ріжків (*Claviceps purpurea*). Барбітурати, дифенін, карбамазепін – посилюють метаболізм тетрациклінів.

Тігециклін несумісний з амфотерицином В, діазепамом і омепразолом.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Аддитивна дія й синергізм з бактерицидними антибіотиками – аміноглікозидами, лінкозамидами (такі комбінації використовують, наприклад, при лікуванні сальпінгітів).

11. ХІНОЛОНИ/ФТОРХІНОЛОНИ

Це не «класичні» антибіотики, а синтетичні антибактерійні сполуки – похідні хіноліну і нафтиридину.

Механізм дії: порушення синтезу ДНК бактерій шляхом інгібіції топоізомераз. Тип дії бактерицидний. Спектр дії широкий, у т.ч. *P. aeruginosa*, кампілобактери, мікоплазми, хламідії, легіонели. Пригнічують розвиток фагоцитованих (внутрішньоклітинних) мікроорганізмів. Мають постантибіотичний ефект.

Розрізняють монофторовані сполуки (ципрофлоксацин, офлоксацин, еноксацин, пефлоксацин, аміфлоксацин, руфлоксацин), ди- (дифлоксацин, амефлоксацин) і трифторовані сполуки (флороксацин, темафлоксацин). У клінічній практиці найбільш вивчені й широко застосовуються монофторовані сполуки.

Фторхінолони добре проникають у тканини. Для них характерне створення високих протимікробних концентрацій у слизових оболонках носоглотки (105-360 % від концентрації в сироватці крові), мигдаликах (до 500 %), легенях (до 1000 %), дещо слабше проникають у плевральну порожнину (82-93 %). Усі препарати утворюють метаболіти, частина яких має антибактерійні властивості, виділяються переважно нирками, хоча 28-30 % норфлоксацину і ципрофлоксацину виводиться з жовчю.

Резистентність до фторхінолонів росте дуже повільно. Однак, попри те, що нині їм разом з цефалоспоринами належить провідна роль в антибіотикотерапії, украй важливим є зберігання препаратів цієї групи як резерву при тяжких інфекціях, що не піддаються звичайному лікуванню.

Не діють на спірохети й лістерії, недостатньо ефективні при стрептококових інфекціях.

Побічні ефекти: фторхінолони малотоксичні, однак можливі реакції з боку травного каналу, тендиніт, алергічні реакції, васкуліт, нефрит, флебіт, лейкопенія [1-5].

1) Хінолони I покоління, нефторовані хінолони (уроантисептики)

Налідиксова кислота (невіграмон, неграм).

Основна дія – на грамнегативну флору (*Enterobacteriaceae*).

Можлива токсичність: гематотоксичність (цитопенії, гемоліз), нейротоксичність, гепатотоксичність, диспепсія.

Дози: 0,5-1,0 г 4 рази/добу, усередину.

Дітям – 60 мг/кг/добу 4 рази, усередину.

Піпемідова кислота (пімідель).

Бактерицидна дія тільки на грамнегативні бактерії.

Дози: 0,4 г 2 рази/добу, усередину.

2) Фторхінолони II покоління

(грамнегативно-активні, «класичні» фторхінолони)

Діють на стафілококи; грамнегативні коки (гонокок, менінгокок, *M. catarrhalis*); грамнегативні палички родини *Enterobacteriaceae*, включаючи полірезистентні (*E. coli*, сальмонели, шигели, протеї, ентеробактери, клебсієли, серації, провіденції, цитробактери, морганели), *P. aeruginosa*, кампілобактери; грампозитивні палички (лістерії, коринібактерії, збудник сибірки); а також на деякі внутрішньоклітинні мікроорганізми (легіонели). Однак до них малочутлива більшість стрептококів (у т.ч. пневмокок), ентерококи, хламідії, мікоплазми, зовсім нечутливі спірохети, лістерії й більшість анаеробів. Мають тривалий період напіввиведення, тому призначаються 1-2 рази на добу.

Ципрофлоксацин (аквацipro, афеноксин, веро-ципрофлоксацин, іфіципро, квінтор, квіпро, ліпрохін, медоциприн, мікрофлоркс, неофлорксин, проципро, реципро, сифлоркс, цeproва, цефобак, циклоксан, циклокс, ципринол, ципробай, ципробел, ципробід, ципровін 250, ципродар, ципролет, ципромед, ципронат, ципропан, ципросан, ципросол, ципрофлоксацину гідрохлорид, ципроцинал, цитерал, цифлорксинал, цифран, цифран OD).

Найбільш популярний серед фторхінолонів. Широкий спектр дії, у т.ч. коки і стафілококи (PRSA і частково MRSA), внутрішньоклітинні мікроорганізми, активний проти *M. tuberculosis*. Постантибіотичний ефект.

Дози: 0,5-0,7 г 2 рази/добу, усередину, або 0,2-0,4 г 2 рази/добу внутрішньовенно, крапельно. При гострій гонорейі 0,5 г одноразово.

Офлоксацин (веро-офлоксацин, глауфос, джеофлоркс, заноцин, кіролл, офлін, офло, офлоркс, офлорксин, офломак, таривід, тарифедрин, тарицин).

Активний проти *M. tuberculosis*, дещо гірше діє на *P. aeruginosa*.

Дози: 0,4 г 2 рази/добу, всередину або внутрішньовенно, крапельно. При гострій гонорейі 0,4 г одноразово.

Пефлоксацин (абактал, пелоркс-400, перті, пefлацин, пefлацине, пefлорксацину мезилат, юнікпef).

Найбільш активний відносно *Enterobacteriaceae* spp., грамнегативних коків, хламідій, легіонел, але менш активний до мікоплазм і грампозитивних коків. Серед інших фторхінолонів більш показаний для лікування і профілактики інфекцій жовчевивідних шляхів і перитоніту.

Дози: 0,8 г у 1-у добу і далі по 0,4 г 2 рази/добу всередину або внутрішньовенно, крапельно.

Норфлоксацин (бактинор, гіраблок, локсон 400, негафлос, ноліцин, норбактин, норилет, нормакс, норфаксин, ренор, софазин, спектрама, уробацид, ютибід).

Створює високі концентрації у травному каналі та сечовивідних шляхах.

Дози: 0,4 г 2 рази/добу, всередину. При гострій гонорейі 0,8 г одноразово.

Еноксацин (еноксор).

Дози: по 0,2-0,4 г 2 рази/добу (вранці й увечері під час їди) протягом 5-15 діб. Для лікування гострих гонококових уретритів призначають одноразово 0,2-0,4 г.

Ломефлоксацин (ломадей, ломфлос, моксаквін, окацин).

Активний проти *M. tuberculosis*.

Дози: 0,4-0,8 г/добу, всередину, одноразово.

Флероксацин.

Дози: по 0,2-0,4 г 1 раз/добу перорально або внутрішньовенно.

3) Фторхінолони III покоління («респіраторні» фторхінолони)

Володіють вищою активністю стосовно пневмококів (включаючи пеніцилінорезистентні) й атипичних збудників (хламідії, мікоплазми).

Левовфлоксацин (золев, лево-ФК, левобакт, леволет, лефлоцин, локсоф, таванік, таксацин, флосиум).

Дози: всередину 0,5-1,0 г 1-2 рази на добу; внутрішньовенно 0,25-0,5 г 1-2 рази на добу.

Гатифлоксацин (бігафлон, гатибакт, тебрис).

Дози: 0,2-0,4 г/добу (при туберкульозі – 0,8 г/добу) внутрішньовенно, одноразово.

Грепафлоксацин.

Дози: перорально 0,4-0,6 г 1 раз/добу. Тривалість лікування – до 7-10 днів.

4) Фторхінолони IV покоління («респіраторні й антианаеробні» фторхінолони)

За антипневмококовою активністю та дією на атипичних збудників перевершують хінолони попередніх поколінь. Високоактивні проти неспороутворювальних анаеробів (*B. fragilis* та ін.), що дає потенційну

можливість застосовувати їх при інтраабдомінальних і тазових інфекціях у вигляді монотерапії.

Моксифлоксацин (авелокс).

У декілька разів активніший від фторхінолонів II-III поколінь проти основних збудників пневмонії.

Дози: 0,4 г/добу всередину, внутрішньовенно одноразово.

Геміфлоксацин (гемікс).

Цей препарат і ситафлоксацин є найактивнішими антипневмококовими фторхінолонами.

Дози: 0,32 г/добу всередину, незалежно від вживання їжі, одноразово.

Ситафлоксацин (грацевід).

Виробляється і продається тільки в Японії.

Руфлоксацин.

Дози: 0,4 г внутрішньовенно, одноразово і далі по 0,2 г одноразово.

5) Фторхінолони у комбінації з іншими антимікробними препаратами

Тифлокс.

Комбінація офлоксацину з орнідазолом – проти-протозойним і антибактерійним засобом (ДНК-тропний препарат, активний відносно *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, а також деяких анаеробних бактерій).

Доза: по 1 таблетці (0,2 г офлоксацину і 0,5 г орнідазолу) 2 рази на добу протягом 7-10 днів.

Цифран (ципро-ТЗ).

Комбінація ципрофлоксацину з тинідазолом – синтетичним препаратом групи нітроїмідазолу (ДНК-тропний, активний відносно облигатних анаеробних бактерій, у т.ч. *Helicobacter pylori*, а також найпростіших – *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* і *Giardia lamblia*).

Доза: по 1 таблетці (0,5 г ципрофлоксацину і 0,6 г тинідазолу) 2 рази на добу.

Застереження! Дітям до 16 років фторхінолони слід застосовувати коротким курсом лише в разі тяжкої грамнегативної інфекції. Абсолютно протипоказані вагітним і матерям у період лактації (пошкоджують хрящ, що росте).

У пацієнтів з хронічним алкоголізмом або при одночасному використанні теофіліну чи нестероїдних протизапальних препаратів зростає ризик нейротоксичності аж до розвитку судом. Подовжують інтервал QT на ЕКГ, що може провокувати розвиток шлуночкових аритмій.

Під час лікування фторхінолонами слід уникати інсоляції через можливість розвитку фотосенсибілізації, а також водіння транспортних засобів через зниження швидкості психічних і рухових реакцій.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Інгібітори карбоангідрази і натрію гідрокарбонат знижують розчинність препарату, що може призводити до кристалуриї та нефротоксичної дії.

Ципрофлоксацин зменшує метаболізм теофіліну і кофеїну, що підвищує ризик розвитку токсичних реакцій, а також потенціює ефект антикоагулянтів кумаринового ряду.

Абсорбція в кишечнику таблетованих форм фторхінолонів знижується при одночасному вживанні антацидів, проносних середників, що містять солі магнію, сполуки заліза й цинку.

Темафлоксацин, спарфлоксацин, тровафлоксацин, клінафлоксацин усунені з ринку через виявлені можливі небезпечні побічні ефекти.

12. ЛІНКОЗАМІДИ

Механізм дії: інгібіція синтезу білка в бактерійній клітині. Водночас лінкозаміди посилюють адгезію до бактерій фібрoneктину – білка, який стимулює фагоцитоз. Спектр активності вузький – діють на грампозитивні аеробні й анаеробні бактерії, включаючи внутрішньоклітинні збудники *Mycoplasma spp.* (лінкоміцин), а кліндаміцин – ще й на грамнегативні анаероби (крім клостридій), хламідії, малярійних плазмодіїв, токсоплазм та окремі флавівіруси.

Тип дії – бактеріостатичний, але на стрептококи та анаеробні бактерії – бактерицидний. Здатні накопичуватися в кістковій і хрящовій тканині.

Можлива побічна дія у вигляді диспепсичних реакцій і вираженого дисбактеріозу за рахунок пригнічення кишкових анаеробів (біфідум- і лактобактерій). При тривалому (понад 10 діб) застосуванні – загроза розвитку псевдомембранозного коліту внаслідок розмноження *C. difficile* тому, що відбувається пригнічення конкурентних *C. difficile* кишкових анаеробів [1-5].

Лінкоміцин (лінкоцин, медогліцин, нелорен).

Дози: усередину 0,5 г 3-4 рази/добу, за 1 год до чи 2 год після їди; або по 0,3-0,6 г 2-3 рази на добу внутрішньом'язово чи внутрішньовенно.

Дітям – 30-60 мг/кг/добу 3-4 рази всередину або 10-20 мг/кг/добу двічі внутрішньом'язово.

Кліндаміцин (далацин Ц, кліміцин, кліндафер).

Є напівсинтетичним похідним лінкоміцину. У більшості країн він практично витіснив лінкоміцин, оскільки володіє вищою антимікробною активністю (однак не діє на лінкоміцинорезистентні штами) та високою біодоступністю (90 %).

Спектр дії включає хламідії, токсоплазми, *P. falciparum*. Ефективний при вагінозах (крем, супозиторії) і при юнацьких вуграх (гель).

Дози: усередину 0,6-1,8 г 2-4 рази/добу, за 1 год до їди або внутрішньовенно чи внутрішньом'язово далацин Ц фосфат 2,4-4,8 г 3-4 рази/добу.

Новонародженим дітям – 15-20 мг/кг/добу у 3-4 введення, старшим 1 міс. – 20-40 мг/кг/добу у 3-4 введення внутрішньом'язово, внутрішньовенно.

Застереження! Синергізм проявляється при поєднанні лінкозамідів з цефтазидимом, примакіном (відносно *P. carinii*), хлорохіном (відносно *P. falciparum*), піриметаміном, телітроміцином або кетолідами (відносно *T. gondii*). Комбіноване застосування лінкозамідів можливе з азтреонамом, аміноглікозидами, фторхінолонами, рифампіцином, телітроміцином. Лінкозаміди не є протипоказаними при вагітності та лактації, їх можна використовувати у дітей, в тому числі недоношених.

Не бажано поєднувати лінкозаміди з макролідами та хлорамфеніколом, тому що вони мають подібні механізми антибактерійної активності.

Лінкоміцин несумісний з ампіциліном, карбеніциліном, цефалотином, цефалоридином і канаміцином.

Кліндаміцин проявляє антагонізм з еритроміцином. Його не варто застосовувати одночасно з препаратами, що гальмують перистальтику кишечника, й такими, що уповільнюють нервово-м'язову передачу. Кліндаміцин несумісний в одному шприці з вітамінами групи В, ампіциліном, амінофіліном, барбітуратами, кальцію глюконатом, магнію сульфатом.

13. ОКСАЗОЛІДИНОНИ

Новий клас антибіотиків (США).

Механізм дії: інгібіція протеосинтезу на ранніх етапах. Відсутність перехресної резистентності з іншими антибіотиками, що пригнічують синтез білка в клітинах бактерій [1].

Лінезолід (зивокс).

Спектр дії вузький: грампозитивні бактерії, у т.ч. MRSA, ентерококи *S. faecalis* і *S. faeces*, а також анаеробні бактерії і клостридії. Тип дії: на коки – бактеріостатичний, на грампозитивні анаероби – бактерицидний. Біодоступність 100 %.

Можливі побічні ефекти відносно безпечні: біль голови (6,5 %), нудота (6,2 %), блювання (3,7 %), діарея (8,3 %), нейтропенія (6,4 %).

Висока ефективність, у т.ч. при нозокоміальних (госпітальних) інфекціях, збудники яких резистентні до пеніцилінів, цефалоспоринов і ванкомицину. У зв'язку з високою ефективністю проти грампозитивних збудників лінезолід не слід використовувати як препарат першої лінії емпіричної терапії. Його варто застосовувати при безуспішному застосуванні антибіотиків першої лінії.

Дози: 0,4-0,6 г 2 рази/добу всередину або внутрішньовенно. Зручна східчаста терапія: внутрішньовенно 3-4 рази/добу, до одержання помітного терапевтичного ефекту і далі – перорально, до видужання. Максимальна тривалість застосування без побічних ефектів – 28 діб.

Дози для дітей: 10-20 мг/кг/добу при дворазовому введенні.

Застереження! При боротьбі з поліасоційованою флорою, за наявності грамнегативних збудників, лінезолід допустимо використовувати у комбінації з цефалоспоринами III-IV поколінь або з фторхінолонами.

Зивокс у розчині для інфузій хімічно несумісний з такими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазину гідрохлорид, діазепам, пентамідину ізотіонат, фенітоїн натрію, еритроміцину лактобіонат, триметоприм/сульфаметоксазол, цефтриаксон.

Література

1. Принципи раціональної антибіотикотерапії / Ребенко Ж.О., Андрейчин М.А., Копча В.С. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 43 с.
2. Посохова К.А. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навчальний посібник / К.А. Посохова, О.П. Вікторов. – Тернопіль: ТДМУ, 2005. – 296 с.
3. Компендиум: лекарственные препараты on line. – <http://compendium.com.ua/atc/J01>
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – НИИХ СГМА, 2007. – 418 с.

5. Roberts R.B. Antimicrobial therapy / R.B. Roberts, B.J. Hartman // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2008. – № 6-8. – С. 33-50.

6. Livermore D.M. Activities of NXL104 Combinations with Ceftazidime and Aztreonam against Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae / D.M. Livermore // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – P. 390-394.

7. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. – <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/mcld09.shtml>

8. Fox J.L. At 50th ICAAC. More Candidates Coming from Novel Antimicrobial Classes / J.L. Fox // Microbe Magazine. – November, 2010. – <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2050>

MODERN ANTIBIOTICS AND PRINCIPLES OF RATIONAL TREATMENT BY ANTIBIOTICS (PART I)

V.S. Kopcha, M.A. Andreychyn, Zh.O. Rebenok, O.V. Davydovych, N.Ya. Davydovych, K.M. Leheza, N.H. Shpikula

SUMMARY. Basic information is resulted about the modern groups of antibiotics, their property, methods of application, phenomenon of synergism and antagonism. The rules of rational treatment by antibiotics are reflected.

Key words: antibiotics, groups of antibiotics, rational treatment by antibiotics.

Отримано 19.05.2011 р.

Продовження статті у № 1(67)'2012.

© Колектив авторів, 2011
УДК 616.9+616.94:616.34:579

Т.М. Одінець, І.З. Карімов, Д.К. Шмойлов, О.А. Одінець, А.О. Дегтярьова РОЛЬ БАКТЕРІЙНОЇ ТРАНСЛОКАЦІЇ В ПАТОЛОГІЇ

Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського

Наведено огляд сучасних досліджень феномену бактерійної транслокації. При порушенні бар'єрної, детоксикаційної та імунної функцій організму бактерійна транслокація сприяє розвитку ендотоксинової агресії, що ускладнює патологічні стани.

Ключові слова: бактерійна транслокація, ендотоксин, системна ендотоксинемія, ендотоксिनна агресія.

Протягом свого життя людина постійно контактує з численністю мікроорганізмів довкілля, що заселяють відкриті порожнини тіла. Найбільш поширеними з них є грамнегативні бактерії (ГНБ), більшість яких належить до умовно-патогенних, здатних викликати захворювання тільки при значному порушенні функції імунної системи. Відомо, що дистальні відділи кишечника є природним ре-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

зервуаром грамнегативної мікрофлори, де в процесі життєдіяльності ентеробактерії руйнуються, виділяючи різні токсичні субстанції, що ініціюють каскад біохімічних і патофізіологічних реакцій. Ці реакції реалізуються на всіх рівнях організації біосистеми і клінічно найчастіше проявляються синдромом інтоксикації [1]. За загальновизнаним уявленням, інтоксикація розглядається як стан організму, обумовлений дією токсинів (отрут) екзогенної та ендогенної природи, має, незалежно від етіології захворювання, досить схожі клінічні прояви і близькі (загальні) механізми розвитку [1]. У зв'язку з цим проблема вивчення патогенезу синдрому інтоксикації, оцінки її клінічного значення є актуальною для захворювань інфекційної та неінфекційної етіології.

Великий інтерес сучасних дослідників як індуктор розвитку інтоксикації викликає продукт деструкції ГНБ – ліпополісахарид (ЛПС, ендотоксин), що є основним компонентом зовнішньої мембрани клітинної стінки, який забезпечує резистентність мікроорганізмів до дії ендогенних бактеріцидних систем.

Біологічна активність і токсичний потенціал ЛПС обумовлені хімічною будовою його молекул, які складаються з гідрофільних структур олігосахаридного R-кору, O-полісахаридного ланцюга, що визначає специфічність O-антигену бактерій, і хімічно складнішого компонента, який має виражену спорідненість до біологічних мембран клітин, гідрофобного ліпиду А, здатного вбудовуватися в клітинні стінки, викликаючи дезорганізацію їх функцій.

За даними літератури, описано більше 30 ефектів дії ендотоксину (ЕТ), які можуть бути розділені на токсичні й захисні: активація лейкоцитів, макрофагів, тромбоцитів, чинників згортання крові й системи комплементу, мієлопоезу; стимуляція синтезу білків гострої фази, продукції ендогенного пірогену, антагоніста глюкостероїдів, інтерферону, інтерлейкінів, туморнекротизуючого фактору (кахексину) та інших медіаторів; індукція розвитку провірусів; пригнічення тканинного дихання; розвиток гіперліпідемії; поліклональна активація В-клітин; мітогенний ефект, загибель клітин; місцевий і генералізований феномен Шварцмана; дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові; ендотоксिनний шок і гостра поліорганна недостатність [2, 3].

Вектор біологічної активності ЛПС є дозозалежним і визначається станом захисних бар'єрів макроорганізму, його ендотоксинзв'язуючих сис-

тем і антиендотоксिनного імунітету (АЕТИ). У фізіологічних умовах добова концентрація ЕТ у крові постійно змінюється і є важливим адаптаційним моментом для стимуляції імунітету усіх систем життєзабезпечення організму до непостійних умов зовнішнього середовища: 94-95 % його об'єму зв'язується гуморальними (АЕТИ і ліпополісахариди високої щільності) і лейкоцитарними (поліморфноядерні лейкоцити – ПЯЛ) резервами, нейтралізується системою макрофагальних фагоцитів (СМФ) печінки й легенів, елімінується нирками [2]. 5-6 % циркулюючого в крові ЛПС обумовлюють фізіологічну або системну ендотоксинемию (СЕЕ) – єдину постійно функціонуючу систему активації клітин (гранулоцитів) за рахунок стимуляції їх мембранної та фагоцитарної функцій в місцях контакту з доквіллем (слизові оболонки), підтримуючи організм у стані фізіологічного тону [4].

В умовах СЕЕ незначна концентрація ЛПС в крові підвищує неспецифічну резистентність до інфекцій і пухлин, а взаємодія ЕТ із специфічними білковими рецепторами, зокрема з Toll-рецепторами, призводить до активації природженого імунітету [5]. Проте зі збільшенням об'єму циркулюючого в крові ЕТ помірна активація клітин змінюється їх гіперактивністю, тобто посиленням продукції кахексину та інших медіаторів, посиленою активацією системи комплементу і чинників згортання крові, що може привести зрештою до «ендотоксिनної агресії». Згідно із запропонованим М.Ю. Яковлевим (2003 р.) і прийнятим на сьогоднішній визначенням, під «ендотоксिनною агресією» мається на увазі патологічний процес, обумовлений надмірною кількістю ЕТ у системному кровоплинні на тлі відносної або абсолютної недостатності антиендотоксिनного імунітету, який має стереотипну клінічну і лабораторну маніфестацію і може трансформуватися в те або інше захворювання за наявності генетичної і/або придбанної схильності. «Ендотоксина агресія» розглядається як особливий стан (передхвороба), універсальна патогенетична роль якого верифікована для широкого спектру захворювань людини й тварин [6].

Надмірне надходження ЕТ у системний кровоплин можливо за наявності локальної або системної грамнегативної інфекції і розвитку септицемії (сепсису), а також внаслідок феномену бактерійної транслокації (БТ) – інвазії бактерійних агентів через шкіру й слизові оболонки в підлягаючі тканини і органи. Проте останнім часом цей термін в літературі частіше використовується для визначен-

ня процесу проникнення сапрофітних ГНБ травного каналу і продуктів їх життєдіяльності з просвіту кишечника у кров, лімфоїдну тканину і внутрішні органи (печінка, легені, селезінка) в результаті порушення проникності кишкової стінки на тлі розвитку ішемії різного ґенезу [7].

Роль кишкової (ендогенної) БТ і транзитної ендотоксемії в патогенезі цілого ряду захворювань нині активно досліджується в самих різних аспектах.

В основному виділяють два шляхи реалізації механізму патологічної БТ з кишечника з наступним розвитком значної ендотоксинемії. Перший з них пов'язаний з порушенням цілісності слизової оболонки кишечника, при цьому має значення не лише безпосередня травматизація слизової оболонки, але й чинники, що викликають розвиток ішемії кишкової стінки [8, 9]. Другий шлях БТ може бути обумовлений порушенням функції печінки, що веде до зниження кліренсу ЕТ, який потрапляє у систему портальної вени. Це, зокрема, підтверджується наявними в літературі даними про підвищений вміст ЕТ у крові пацієнтів з цирозом печінки, алкогольним гепатитом та іншими станами, що супроводжуються порушенням функції печінки у вигляді більшого числа відкритих портокавальних анастомозів, дисфункції ендотеліоцитів і Купферівських клітин [10].

Чинниками, які сприяють БТ, є: порушення елементів кишкового бар'єру, екологічного балансу нормальної кишкової мікрофлори при пероральній антибактерійній терапії, розвиток синдрому бактерійного суперросту, травми, опіки, фізичне навантаження, гіпоксія, гіпертермія, іонізуюче випромінювання, психо-емоційний стрес, термінальні стани, недостатність системи транспечінкового повернення ЛПС в кишечник з жовчними кислотами, ушкодження системи імунного захисту пацієнта.

Взаємодію фізіологічних доз ЕТ з клітинами-мішенями (моноцитами, макрофагами, поліморфноядерними лейкоцитами, ендотеліоцитами) індукує викид цитокінів-трансмітерів, що забезпечують оптимальний метаболічний гомеостаз. Дія високих концентрацій ЛПС, спостережуваних при масивній бактерійній транслокації, патогенетично характеризується розвитком дисфункції ендотелію та ішемії тканин внаслідок збільшення проникності судинної стінки й маргінального лейкостазу, стимульованих великою кількістю цитокінів, клінічно – серцево-судинною, нирковою, печінковою недостатністю, системною гіпотензією, гострим

респіраторним дистрес-синдромом і/або ендотоксичним шоком [11].

Зважаючи на вищевикладені дані, можна вважати, що БТ і обумовлена нею «ендотоксична агресія» не є приватною проблемою якої-небудь однієї медичної спеціальності, а носить риси досить універсального патофізіологічного механізму, потенційно здатного значно ускладнити різні патологічні стани.

Рядом дослідників доведена наявність в просвіті кишечника великої кількості ЛПС і одночасно низької його концентрації в системному кровоплину, що свідчить про значну роль цілісності кишкової стінки як бар'єру на шляху проникнення ендотоксину в кров [4]. Порушення, що спостерігаються при багатьох захворюваннях (перитоніт, кишкова непрохідність, панкреонекроз, виразковий коліт, хвороба Крона, пухлинний процес, інфаркт кишечника та ін.), моторної, секреторної, усмоктувальної функцій травного каналу характеризуються ушкодженням епітелію слизової оболонки кишечника внаслідок мікроциркуляторних змін і ішемії його стінки, зміною кількості внутрішньокислової мікрофлори й відповідно посиленням транслокації бактерій та їх токсинів з просвіту кишечника в кров, що нерідко погіршує клінічну картину і вислід захворювання.

Посилення БТ у 45,7 % пацієнтів спостерігається при гострій алкогольній інтоксикації внаслідок підвищення проникності кишкової стінки під дією етанолу; а наявність поєднаної патології гастродуоденальної зони і неспецифічних запальних захворювань легенів збільшує ризик розвитку «гелікобактерної хвороби» [4].

Згідно з дослідженнями гастроентерологів, порушення секреції й зниження моторики шлунку, зміна кислотності шлункового соку, наявність товстокишкового стазу, що супроводжуються типовими для хронічної патології травного каналу дистрофічними, атрофічними і склеротичними змінами слизової оболонки, порушують процеси всмоктування, створюючи сприятливі умови для заселення бактеріями проксимальних відділів тонкої кишки, найбільш активних в процесі резорбції речовин [12].

Одним з чинників, що визначають міру БТ, є склад мікрофлори кишківника, яка бере участь в усіх метаболічних трансформаціях хімічних речовин у нетоксичні продукти або проміжні сполуки, що інактивуються печінкою. У сучасних умовах масивна дія різних патогенів (ліки, модифікована їжа, стрес і т.д.) призводить до збільшення в просвіті

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

кишечнику пропорції потенційно патогенних ГНБ і відповідно – концентрації ендотоксину. Останній, проникаючи через кишкову стінку й порталну вену в печінку, порушує функцію гепатоцитів, уповільнюючи обмін холестерину, синтез білків й жовчі, знижує концентрацію жовчних кислот у кишечнику та створює умови для активного розмноження ГНБ й розвитку дисбіозу, формуючи при цьому «хибне коло». Зміна якісного і/або кількісного складу кишкової нормофлори призводить до зниження детоксикаційної функції кишок, що збільшує навантаження на ферментативні системи печінки, викликає метаболічні й імунологічні порушення [13, 14].

Актуальним для розвитку генералізованої ендотоксинемії є призначення інтенсивної пероральної антибактерійної терапії, що супроводжується масовою загибеллю ГНБ і підвищенням концентрації ендотоксину як в просвіті кишечнику, так і в системному кровоплинні. Це стимулює розвиток ЕА, яка значно впливає на перебіг і прогноз захворювання.

У ряді публікацій вітчизняних і зарубіжних авторів вказується на важливу роль феномену надлишкової транслокації бактерій і продуктів їх життєдіяльності у розвитку специфічних діабетичних ангіопатій і загальних судинних уражень [15]. Дефіцит інсуліну, що призводить до зниження внутрішньоклітинної концентрації глюкози у фагоцитах і клітинах Купфера, значно порушує бар'єрну функцію печінки і активність ПЯЛ, а високі дози ЛПС, що надходить внаслідок діабетичної ентеропатії, гіперактивують гранулоцити, змінюючи їх захисні антибактерійні властивості, та забезпечують оптимальні умови для персистування мікрофлори й звільнення ЕТ [16].

При вивченні патогенетичного ефекту ендотоксинемії у пацієнтів з легеневою патологією виявлено, що активність бактерійної транслокації, яка визначає вміст ЛПС в крові, впливає на схильність організму до алергічних реакцій, клінічний перебіг бронхіальної астми, сприяє розвитку ускладнень при ГРВІ і до певної міри гіпостатичної пневмонії, що являється, як правило, в початковій стадії абактерійною. Подібна патогенна дія можлива в результаті гіперактивації переобтяжених ЛПС гранулоцитів, що набувають автоагресивну спрямованість внаслідок вивільнення біологічно активних агентів (протеаз, лізосомних ферментів, вільних радикалів кисню), пошкоджуючих довколишні паренхіматозні і стромальні структури бронхолегеневої системи [17].

Дослідження в гінекології підтверджують важливу роль ЕТ у розвитку безпліддя, невиношуванні вагітності й повній втраті репродуктивної функції. В результаті адаптаційно-присосовних реакцій, типових для фізіологічної вагітності (гіпосекреція шлункового соку, гіпотонія жовчного міхура, дискінезія кишечнику), можливого безсимптомного персистування умовно-патогенних ГНБ в ендометрії спостерігається посилення транслокації бактерій і їх токсинів з кишечнику, збільшення концентрації ЕТ в системному кровоплинні, що може призвести до гемокоагуляційних та імунних порушень, які лежать в основі патогенезу спонтанних викиднів [18, 19].

Нині деякими дослідниками відзначається велике значення БТ ГНБ у патогенезі запальних захворювань ока [20]. У високих дозах ендотоксин добре проникає через гематоофтальмічний бар'єр, активує продукцію ендотеліоцитами цитокінів, що ініціюють запальний процес і структурно-метаболічні зміни в судинній оболонці ока, характерні для гіпертензійних іридоциклітів і передніх увеїтів неясної етіології.

Встановлено, що феномен БТ спостерігається і у фізіології новонароджених. У перші години після народження кишечник дитини стерильний, а адаптація до позаутробних умов життя обумовлена трансплацентарною передачею материнських антиендотоксिनних антитіл (АЕТ-АТ). Проте через декілька днів у крові новонародженого відзначається наявність ендотоксину у віковій фізіологічній концентрації ($1,36 \pm 0,10$ пгк/мл), що свідчить про колонізацію кишечнику грамнегативною мікрофлорою і можливість надходження ЛПС у системний кровоплин [21, 22]. При цьому у стані дизадаптації раннього неонатального періоду зміст ЕТ у плазмі крові підвищений, а з компенсацією періоду адаптації концентрація ЛПС у крові значно знижується на тлі зростання титрів власних АЕТ-АТ [22].

Експериментальні дослідження свідчать про значення БТ в динаміці системних захворювань сполучної тканини. Враховуючи, що ЕТ є облигатним компонентом нормального антигенного оточення, а також його високу імуногенність, рівень анти-ЛПС-антитіл (анти-ЛПС-АТ) може бути одним з індикаторів імунологічного процесу в організмі людини. Встановлено, що у хворих на ранніх етапах системних захворювань сполучної тканини (до 5 років) високий рівень анти-ЛПС-АТ обумовлений посиленням ендотоксинемії внаслідок активної penetрації ГНБ через кишковий бар'єр, а зни-

ження титру анти-ЛПС-АТ при тривалості хвороби більше 10 років вказує на посилення інтенсивності антигенної дії на організм, виснаження АЕТІ на тлі БТ [23].

Сучасні геронтологи зв'язують інволюційний процес старіння, що супроводжується дистрофічними, атрофічними і склеротичними змінами тканин, недостатністю кровообігу, гіпоактивністю функціонування клітин, особливо гепатоцитів, при зниженні імунної активності з явищем БТ, ендотоксинемії та ЕА, які призводять до погіршення клінічного перебігу ряду патологій літнього віку, високого ризику розвитку ускладнень [24].

Традиційно масивну «ендотоксину агресію» зв'язують з такими клінічними нозологіями і ускладненнями, як грамнегативний сепсис, септичний шок, менінгококцемія. Численні дослідження [25-27] показали, що ендотоксин не завжди є в циркуляторному руслі при сепсисі, але його присутність корелює з тяжкістю клінічної маніфестації і появою поліорганної недостатності. Типовою реакцією є вазодилатація, зниження серцевого викиду і розвиток гіподинамічного стану. У практиці відомі випадки клінічної картини сепсису при негативних результатах бактеріологічного дослідження крові, при цьому прогноз і летальність в групі пацієнтів з непідтвердженою бактеріємією і клінічними проявами сепсису практично не відрізняються від випадків грамнегативного сепсису, доведеного бактеріологічним дослідженням. Як преморбідний фон у таких хворих вказують на виражену імуносупресію, голодування, радіаційні і термічні травми, великі абдомінальні і кардіологічні операції [28].

Враховуючи вищевикладені дані, можна вважати, що БТ і обумовлена нею фізіологічна система ендотоксинемія є адаптаційними механізмами організму до умов довкілля, а різноманіття клінічних проявів «ендотоксину агресії» вимагає подальшого вивчення універсального патофізіологічного механізму, здатного ускладнити цілий ряд патологічних станів, особливо інфекційного генезу.

Література

1. Малов В.А. Медико-биологические аспекты проблемы интоксикации в инфекционной патологии / В.А. Малов, С.Г. Пак // Терапевт. архив. – 1992. – № 11. – С. 7-11.
2. Яковлев М.Ю. Роль системной эндотоксинемии в физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Сб. тр. 1-й сессии РМАПО. – М., 1995. – С. 10-11.
3. Пермяков Н.К. Эндотоксин и система полиморфно-ядерного лейкоцита / Н.К. Пермяков, М.Ю. Яковлев, В.Н. Га-

ланкин // Архив патологии. – 1989. – № 5. – С. 3-11.

4. Петухов В.А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему / В.А. Петухов // Тяжелый пациент. – 2006. – № 4. – С. 8-17.

5. Пермяков Н.К. Иммуноморфологическая оценка резервов связывания эндотоксина полиморфноядерными лейкоцитами / [Н.К. Пермяков, И.А. Аниховская, Н.В. Лиходед и др.] // Архив патологии. – 1995. – № 2. – С. 47.

6. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М.Ю. Яковлев // Успехи совр. биол. – 2003. – № 1. – С. 31-40.

7. Кишечный эндотоксин как облигатный фактор патогенеза эндогенных иридоциклитов и эндофтальмитов неясной этиологии / Я.Х. Вышегуров, Д.З. Закирова, А.Ю. Расческов, М.Ю. Яковлев. – М., 2006. – КДО-тест. – 133 с.

8. Яковлев М.Ю. Эндотоксин-индуцированные повреждения эндотелия / М.Ю. Яковлев, В.Г. Лиходед, И.А. Аниховская // Архив патологии. – 1996. – Т. 58, № 2. – С. 41-45.

9. Vane J. Regulatory functions of the vascular endothelium / J. Vane, E. Anggard, R. Botting // N. Engl. J. Med. – 1990. – №323 (1). – P. 27-36.

10. Лиходед В.Г. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии / В.Г. Лиходед, Н.Д. Ющук, М.Ю. Яковлев // Архив патологии. – 1996. – Т. 58, № 2. – С. 8-13.

11. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 154-165.

12. Пермяков Н.К. Патология органов пищеварения и системная эндотоксинемия / Н.К. Пермяков, М.Ю. Яковлев // Архив патологии. – 1989. – Т. 54, № 2. – С. 10-15.

13. Хазенсон Л.Б. Иммунологические основы диагностики и эпидемиологического анализа кишечных инфекций / Л.Б. Хазенсон, Н.А. Чайка. – М.: Медицина, 1987. – 112 с.

14. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления / М.Ю. Яковлев // Казан. мед. журн. – 1988. – № 5. – С. 127-128.

15. Жабоедов Г.Д. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе эндогенных увеитов / Г.Д. Жабоедов, А.И. Копаенко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2008. – Т. 144, Ч. 2. – С. 33-36.

16. Эндотоксинсвязывающие системы крови / А.В. Аполлонин, М.Ю. Яковлев, А.А. Рудик, В.Г. Лиходед // Журн. микробиол. – 1990. – № 11. – С. 100-106.

17. Белоглазов В.А. Роль эндотоксина кишечной палочки и лейкоцитов в формировании нарушений коагуляционного гомеостаза у больных стероидозависимой бронхиальной астмой / В.А. Белоглазов // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 1997. – Т. 133, Ч. 1. – С. 131-138.

18. Капаліна О.М. Роль наследственной патологии в невынашивании беременности / О.М. Капаліна, О.О. Авксентьева, Ю.В. Авксентьева // Педиатрия, акушерство и гинекология. – 1999. – № 2. – С. 86-87.

19. Энукидзе Г.Г. Интегральные показатели концентрации бактериальных липополисахаридов и антиэндотоксिन-ового иммунитета у больных с женским бесплодием на фоне

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

хронических воспалительных гинекологических заболеваний / Г.Г. Энукидзе // Иммунопатология и клиническая иммунология. – 2007. – № 6. – С. 364-366.

20. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаз и антиэндотоксиновая составляющая ее лечения / Я.Х. Вышегуров, И.А. Аниховская, Ю.Е. Батманов, М.Ю. Яковлев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 1. – С. 12-14.

21. Шехтман М.М. Материнская заболеваемость и смертность при экстрагенитальной патологии / М.М. Шехтман, З.З. Токовая // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 2. – С. 54-57.

22. Антифосфолипидный синдром у новорожденных детей от женщин с пороками сердца / В.А. Таболин, А.Д. Макацария, А.Я. Ильина, Н.П. Котлукова // Международный журнал иммунологии. – 1999. – № 12. – С. 160-161.

23. Клеточные и гуморальные механизмы антиэндотоксинального иммунитета у больных ревматоидным артритом / К.В. Белоглазова, А.В. Петров, А.И. Гордиенко, А.А. Бакова // Таврич. мед. биол. журн. – 2009. – Т. 12, № 3 (47). – С. 10-14.

24. Конев Ю.В. Эндотоксин и старение / Ю.В. Конев // Клин. геронтология. – 1999. – № 4. – С. 43-51.

25. Opal S.M. The clinical relevance of endotoxin in human sepsis: a critical analysis / S.M. Opal // Endotoxin Res. – 2002. – Vol. 8, N 6. – P. 473-476.

26. Потапов А.Л. Системная воспалительная реакция, антиэндотоксиновый иммунитет и полиорганная недостаточ-

ность у пациентов отделений интенсивной терапии / А.Л. Потапов // Клин. хирургия. – 2008. – № 9. – С. 54-56.

27. Septic shock : pathogenesis / M. Glauser, G. Zanetti, J. Baumgartner, J. Cohen // Lancet. – 1991. – № 338. – P. 732-736.

28. Diks S.H. Lipopolysaccharide recognition, internalisation, signalling and other cellular effects / S.H. Diks, S.J. van Deventer, M.P. Peppelenbosch // J. Endotoxin Res. – 2001. – Vol. 7. – P. 335-348.

ROLE OF BACTERIAL TRANSLOCATION IN PATHOLOGY

T.M. Odinet, I.Z. Karimov, D.K. Shmoylov, O.A. Odinet, A.O. Dehtyaryova

SUMMARY. *There is presented a review of modern researches of the phenomenon of bacterial translocation. At violation of barrier, detoxication and immunological function of organism bacterial translocation assists development of endotoxic aggression, essentially complicating pathologic states.*

Key words: *bacterial translocation, endotoxin, endotoxemia, endotoxic aggression.*

Отримано 27.09.2011 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 616.936

**В.І. Трихліб, С.І. Ткачук, Ю.П. Якубенко, В.М. Дедков, С.І. Горобчук,
А.І. Сельменський**

ПОЄДНАННЯ ТРОПІЧНОЇ МАЛЯРІЇ ТА БОТУЛІЗМУ

Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ»

Наведено дані про малярію в поєднанні з іншими інфекційними хворобами, описано рідкісний випадок мікст-інфекції: малярія+ботулізм.

Ключові слова: мікст-інфекція, малярія, ботулізм.

Малярія залишається однією з головних проблем системи охорони здоров'я для багатьох країн світу, в тому числі тих, де малярія нині ліквідована. Це пов'язано з тим, що останнім часом спостерігається зростання кількості мандрівників в ендемічні щодо малярії країни і при цьому

більшість з них не застосовує заходи захисту, у зв'язку з чим в країнах Європи щорічно реєструються завісні випадки малярії.

При перебуванні в загрозливих відносно багатьох інфекцій районах, не маючи імунітету проти них, існує вірогідність захворювання як на моноінфекцію, яка характерна для даного району, а також і на декілька інфекцій. У випадку наявності коінфекції тяжкість хвороби може суттєво змінюватись.

Відомо, що країни Африки на півдні від Сахари ендемічні щодо малярії, різноманітних вірусних

інфекцій, гельмінтозів. При цьому, збудники цих інфекцій можуть поєднано уражати одну людину. Так, було встановлено, що при обстеженні вагітних у Гані коінфекція малярії з гельмінтозами реєструвалась в 16,6 % [1].

Були проведені різноманітні дослідження з вивчення ефекту взаємодії збудників різних інфекцій. Дослідження одних авторів показали позитивний (захисний) ефект коінфекції (аскаридоз+малярія) на розвиток церебральної малярії та ниркової недостатності [2-4]. В 1996-1997 рр. у сільському районі Мадагаскару було проведено рандомізоване дослідження стосовно лікування хворих з коінфекцією *A. lumbricoides* та *P. falciparum*. Показані негативні взаємовідносини між рівнем паразитемії та наявністю аскарид у дітей старше 5 років [5]. У той же час інші дослідники встановили протилежний вплив зазначених збудників [6].

Kirsten E. зі співавторами вивчали перебіг поєднаних інфекцій шистосомозу та малярії. У цьому дослідженні встановлений позитивний вплив збудника (*S. haematobium*) на полегшення перебігу тропічної малярії у дітей. Встановлена різниця перебігу хвороби з такою коінфекцією у дітей 4 та 8 років. Різниці не встановлено у дітей старше 9 років [7]. Дослідження показали, що у дітей з коінфекцією (шистосомоз+малярія) значно більші рівні IFN- γ та sTNF-RII, ніж у інфікованих тільки однією тропічною малярією. Таким чином, ця коінфекція може вивести регулювання запальних факторів з рівноваги, що буде впливати на перебіг хвороби [8]. Зазначені інфекції є коендемичними паразитарними хворобами, які переважають в районах Африки на півдні від Сахари [9]. Також описані випадки коінфекції шистосомозу з менінгококовим менінгітом, із захворюваннями з групи рикетсіозів, туляремією [10].

Коінфекцію малярії з іншими інфекціями (лептоспірозом, сальмонельозом, ВІЛ) описують ряд інших авторів [11-14]. Раніше був описаний випадок тяжкого лептоспірозу в поєднанні з тропічною малярією. В цьому випадку спостерігалась висока гарячка, ураження легень, гемоліз, гостра ниркова недостатність, гепатит [15].

За відсутності лікування у хворих з коінфекцією, кожна з яких має великий ризик летального висліді, дуже швидко може настати смерть, особливо коли уражені легені. Причини цього такі: при тропічній малярії відбувається секвестрація паразитів у капілярах з ендотеліальною дисфунк-

цією; при лептоспірозі розвивається інфекційний васкуліт, який веде до поліорганної дисфункції. Тому встановлений позитивний результат від лікування препаратами, які впливають на стан ендотеліальної функції.

Інші автори виявили, що при коінфекції *P. vivax* та *P. falciparum* один різновид збудника або пригнічує інший, або може підвищити рівень паразитемії порівняно з моноінфекцією [16].

З урахуванням наведених даних необхідно у мандрівників з гарячкою виключати передусім малярію, але й не забувати про інші інфекції, в тому числі і про їх поєднаний перебіг.

Вважають, що необхідно обов'язково розглядати можливість наявності вірусної інфекції у хворих з гарячкою, в яких при обстеженні збудник малярії не виявлений, але які тільки повернулись з районів, ендемічних з вірусних інфекцій та малярії [17]. Інші дослідники вважають, що наявність гарячки та негативні результати обстежень на малярію – кращі індикатори вірусних інфекцій [18]. Але при цьому в Індонезії описуються випадки, коли хворим з гарячкою ставили помилковий діагноз малярії [19].

У той же час неможливо повністю виключити відсутність коінфекцій малярії з вірусними хворобами. Описуються випадки захворювань на Ку-гарячку в поєднанні з малярією, випадок захворювання на таку мікст-інфекцію у жінки, яка повернулася після перебування на Коморських островах [20].

Малярія та гарячка Денге – хвороби, що мають велику летальність та ускладнений перебіг. Вважається, що більш ніж 100 млн людей у світі заражені малярією, при цьому реєструється більше ніж 1 млн летальних вислідів щорічно. Також 50-100 млн людей інфіковані вірусною гарячкою, з яких реєструється близько 500 000 випадків на геморагічну гарячку Денге за рік [21, 22]. Описано випадок захворювання на коінфекцію: гарячку Денге та тропічну малярію у семирічній дівчинки зі Східного Тимору [23].

Активізацію герпетичної інфекції у дітей, хворих на церебральну малярію, встановили C.D. Schubart зі співавторами (2006), які знайшли в цереброспінальній рідині за допомогою ПЛР у 9 % хворих герпес I типу, у той же час, у хворих дітей з енцефалопатією іншої етіології зазначений вірус був знайдений в 12 % [24].

Наводимо дані стосовно рідкісного випадку мікст-інфекції, який не був описаний у доступній нам літературі.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Хворий Д.В.М., 1977 р.н., ушпиталений в центральний госпіталь ВМКЦ західного регіону 23.12.2010 р.

При поступленні хворий скаржився на біль у верхній ділянці живота, нудоту, здуття живота, невідходження газів.

З анамнезу: захворів гостро вночі 21.12.2010 р. після погіршності в дієті, коли з'явились виражені болі в епігастрії, в навколупупкової ділянці, нудота, блювання, яке принесло тимчасове полегшення. 22 грудня після обіду стан погіршився. 23 грудня звернувся за медичною допомогою і був госпіталізований у відділення анестезіології і реаніматології центру.

З епідеміологічного анамнезу: 21.12.2010 р. повернувся з Ліберії, де перебував у складі миротворчих сил протягом півроку. Під час перебування у Ліберії на малярію не хворів.

Об'єктивно: температура тіла 37,1 °С. Загальний стан тяжкий. Свідомість ясна. Шкірні покрови чисті, блідо-рожеві. Язик сухий, обкладений білим нальотом. В легенях везикулярне дихання. ЧД 18/хв. Серцеві тони чисті, ритмічні. Пульс 96/хв, ритмічний, звичайного наповнення. АТ 130 і 80 мм рт. ст. Живіт бере участь в акті дихання, симетричний, рівномірно здутий, при пальпації болючий у верхніх відділах та в проекції підшлункової залози. Інфільтративні утвори в черевній порожнині не визначаються (пальпація утруднена через різке здуття живота). Симптомів подразнення очеревини немає. Перистальтика ослаблена. Край печінки пальпується під краєм реберної дуги. Селезінка не пальпується. Постукування по поперековій ділянці не болюче з обох сторін. Сечовиділення вільне. Було запідозрено гострий панкреатит.

На тлі призначеного лікування болі в животі дещо зменшились. Живіт здутий, твердий, болючий при пальпації в усіх відділах. Пропальпувати внутрішні органи неможливо через значне здуття живота. При рентгеноскопії черевної порожнини – у верхніх відділах простежуються «чаші Клойбера». За даними УЗД: печінка не збільшена, передньо-задній

розмір правої частки 12,8 см, лівої – 6,5 см, контури рівні; паренхіма однорідна, звичайної ехогенності. Печінкові протоки, судини печінки не розширені. Жовчний міхур розмірами 59,8´32,0 мм, вміст однорідний. Холедох 3,8 мм. Підшлункова залоза розмірами 26,7 мм, тіло 21,1 мм, хвіст не візуалізується; паренхіма дифузно неоднорідна, підвищеної ехогенності; контури горбисті. Пankреатична протока не розширена. Селезінка не збільшена, розмірами 92´30,8 мм; паренхіма однорідна, звичайної ехогенності, контури рівні. Нирки звичайних розмірів, контури чіткі, рівні; паренхіма однорідна, звичайної ехогенності, достатньої товщини. ЧМС не розширена; конкременти, об'ємні утвори не візуалізуються. Привертають увагу роздуті петлі товстої кишки. Перистальтика збережена. Вільна рідина в черевній порожнині не виявлена. Дані загального аналізу крові представлені в таблиці 1, біохімічні – у таблиці 2.

Призначено голод, режим № 1, уктреатид 0,01 % по 1,03 р. на добу, гатифлоксацин 400 мг, метрагіл, флюконазол, контрикал 100 тис. ОД на добу, оmez, дротавірин, ентеросорбенти, фраксипарин, інфузійно-дезінтоксикаційну терапію (полярізуючий розчин, реосорбілакт, на тлі 5 % розчину глюкози – новокаїн 0,5 % по 50 мл, платифілін 0,2 % – 1,0, папаверин 2 % по 2,0) в об'ємі 3100 мл.

28.12.10 – мієлоцити 1 %, метамієлоцити 1 %, паличкоядерні 20 %, еозинофіли 0,5 %, токсична зернистість нейтрофілів ++.

17.01.11 – паличкоядерні 6 %,

11.01.11 альфа-амілаза 93, КФК 45, ЛДГ 269 U/l.

17.01.11 – лужна фосфатаза 151 U/l, ГГТП 37, тимолова проба 1,8 од. мутності.

31.01.11 – лужна фосфатаза 107 U/l, ГГТП 21, тимолова проба 2,0 од. мутності.

24.12.10 р. стан хворого стабільний, тяжкий. Зберігається субфебрильна температура тіла. Хворий млявий, на запитання відповідає неохоче, при проведенні лікарських маніпуляцій поводить агресивно. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті, язик підсихає, обкладений білим нальотом. Дихання везику-

Таблиця 1

Загальний аналіз крові хворого Д. В. М.

Показник	23.12.10	25.12.10	28.12.10	2.01.11	8.01.11	11.01.11	17.01.11	31.01.11
Лейкоцити, Г/л	11,5	7,1	12,3	26,4	19,4	16,3	24,9	9,4
Ер., Т/л	5,25	4,13	4,18	3,85	4,72	4,6	5,25	4,96
Гемогл., г/л	177	146	144	141	144	141	160	153
Тромб., Г/л	218	144	175	192	339	339	243	138
Лімф., %	8,3	16,9	10	5,6	11,9	8,7	9	25,4
Мон., %	1,7	5,3	2,5	1,6	2,3	2,3	3	4,6
с/я, %	90	77,8		92,8	85,8	89	82	70
ШОЕ, мм/год	2	5	4	10	10		5	5

Біохімічний аналіз крові хворого Д. В. М.

Показник	23.12.10	26.12.10	28.12.10	2.01.11	11.01.11	17.01.11	31.01.11
Білірубін, мкмоль/л							
загальний	31,2	11,3		11,7	9,7	12	12
непрямий	17,8	11,3		11,7	9,7		
Білок загальний, г/л	80	57		59	60	61,3	56,4
К, ммоль/л	5,22	3,27		4,05	4,02		
Na, ммоль/л	132,9	136,6		132,5	136,2		
Креатинін, мкмоль/л	131	98		107	98	79,39	
Сечовина, ммоль/л	7,7	5,1		5,9	4,8	4,01	4,01
АсАТ, U/l	67	11		35	41	16	15
АлАТ, U/l	40	24		29	45	39	42
Глюкоза, ммоль/л	5,9	10,0		5	5,3	5,13	3,87
Протромбін, %	87		83			90	94
Фібриноген А (загальний), г/л	3,55		2,44			2,2	3,1
Етаноловий тест	-		-				

лярне, хрипів немає. Пульс 88/хв, ритмічний. АТ 110 і 70 мм рт ст. Живіт здутий, болючий у верхніх відділах. Симптомів подразнення очеревини немає. Перистальтика вислуховується. Гази відходять. Сечовиділення вільне. Після видалення назогастрального зонду була одноразова блювота. Були самостійно випорожнення.

25.12.10 р. Температура тіла 37,3 °С. Хворий у контакт вступає, на запитання відповідає. Відмічає зниження больового синдрому. Скарги на двоїння, яке збільшується при погляді вправо та вліво. Скарги на сухість у роті. Додатково до анамнезу з'ясовано, що двоїння виникло 20.12.2010 р., коли була неодноразова блювота. В анамнезі вживання в їжу копчених м'ясних продуктів. Обличчя симетричне, язик по середній лінії. Птоз повік більше справа. При огляді виявлений мідріаз, зіниці на світло не реагують, діаметром 6 мм. Обмеження рухів очних яблук вправо та вліво, OS>OD. При рухах очних яблук в обидва боки – не доводить до кінця. Диск блідо-рожевого кольору, межі чіткі. Артерії звужені, вени без особливостей. Живіт дещо здутий, бере участь в акті дихання, болючий в ділянці головки та тіла підшлункової залози. Бульбарних розладів не виявлено. Сухожилльні та періостальні рефлекси живі, симетричні. Розладів чутливості не виявлено. Дихання самостійне, ЧД 30/хв. Гемодинамічні показники стабільні на рівні 120/80–130/85 мм рт ст. Сечовипускання самостійне; діурез, стимульований фуросемідом, 1250 мл. З метою виключення ботулізму для лабораторного дослідження направлені кров та блювотиння.

25.12.10 р. у товстій краплі, мазках виявлені кільця збудника тропічної малярії (1-5 в полі зору). У зв'язку з наявністю скарг, анамнезу хвороби, епідеміологіч-

ного анамнезу, даних досліджень хворому встановлений діагноз тропічна малярія, первинна атака. Призначені інфузії хініну дигідрохлориду внутрішньовенно у добовій дозі 1800 мг на добу з азитроміцином 1,0 на добу. Протягом доби двічі введено протиботулінічну сироватку по 10 тис. МО «А», «Е» та 5 тис. МО «В». Проводилось промивання шлунка та кишківника. Призначені внутрішньовенні інфузії хініну дигідрохлориду 1800 мг на добу протягом 6 діб, дексаметазон 12 мг, прозерину 0,05 % по 1 мл 3 р., поліміксин В 1,0`2 рази. Лужні інгаляції. Промивання шлунку, кишківника, вживання ентеросорбентів.

26.12.2010 р. стан хворого та скарги залишалися попередніми. Свідомість ясна. Зберігається сухість в роті, в'ялість, диплопія, птоз. Температура тіла за добу 37,5-36,7 °С. Дихання самостійне, поверхневе. ЧД 26-30 за 1 хв. При аускультатії в нижніх відділах поодинокі вологі хрипи. Гемодинамічні показники стабільні. Язик сухий, обкладений білим нальотом. Живіт здутий, вислуховуються поодинокі шуми, газів не відходили. При рентгенологічному дослідженні у нижніх відділах правої легені не виключається наявність запального процесу або реакції на зміни в піддіафрагмальній ділянці. Додані інфузії артеметру по 80 мг через 12 год, протягом 5 діб, хілак. У зв'язку з підозрою на розвиток внутрішньогоспітальної пневмонії додано цефепім. З приводу ботулізму проводилось: повторне введення протиботулінічної сироватки, промивання шлунку та кишківника, гіпертонічна клізма.

В наступні дні зменшилась загальна слабкість, з'явилось слиновиділення, гурчання в животі. Зберігається полуда перед очима. Сон не порушений. З'явився апетит. Підвищилась температура тіла до

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

38,5 °С. В легенях справа в нижніх відділах дихання ослаблене, поодинокі сухі хрипи. Зберігається мідріаз, діаметр зіниць 7 мм, на світло не реагують. З'явився горизонтальний ністагм. Живіт здутий, м'який, не болючий при пальпації. Реакція нейтралізації на наявність ботулотоксину в блювотинні, крові хворого – позитивна. При рентгенологічному дослідженні відмічається позитивна динаміка – прозорість нижнього легеневого поля правої легені практично відновилась, купол діафрагми справа диференціюється більш чіткіше. Дані ЕхоКГ – без патологічних змін. У зв'язку з гарячкою повторно взята кров на малярію, посів крові на стерильність. За даними УЗД – незначне збільшення печінки, в лівій плевральній порожнині незначна кількість рідини. Інші дані попередні. Плазмодії малярії не виявлені.

31.12.2010 р. Зберігається загальна слабкість, сухість в роті, полудна перед очима, незначна остуда, відчуття жару, з'явилися рідкі випорожнення до 5-6 р. на добу. В легенях вислуховуються поодинокі вологі хрипи. ЧД 18-20 за 1 хв. Язик сухий, обкладений білим нальотом. Живіт здутий, при пальпації безболісний. Перистальтика вислуховується. Симптомів подразнення кишечника немає. Кал напівсформований, без патологічних домішок. За даними рентгенографії легень інфільтрації не виявляється. ЕхоКГ без патологічних змін. В крові лейкоцитоз з паличкоядерним зсувом (до 20 %), токсична зернистість нейтрофілів. У зв'язку з розвитком антибіотик-асоційованої діареї відмінена антибактерійна терапія, призначений ентерол, збільшена доза хілаку. Плазмодії малярії не виявлені.

2.01.2011 р. Стан попередній. Зберігається температура тіла до 39 °С. З боку внутрішніх органів без змін. Плазмодії малярії не виявлені. Копрограма: кал рідкий, лейкоцити – велика кількість в полі зору, еритроцити 10-15-20 в полі зору, слиз – велика кількість в полі зору, нейтральний жир – не знайдений, м'язові волокна – поодинокі неперетравлені в препараті, яйця гельмінтів не знайдені. До лікування доданий салюфальк 6-8 г на добу до виписки, замість дексаметазону хворому призначений преднізолон – перорально з початкової дози 60 мг з поступовим зниженням дози.

В наступні дні загальна слабкість зменшилась, зберігалась полудна перед очима, гурчання в животі. В легенях хрипи не вислуховувались. Нормалізувались розміри печінки. Рідкі випорожнення зменшились з 7 разів на добу до 2. Температура тіла знизилась до субфебрильних та нормальних цифр. Продовжувалась призначена терапія з клізмами із салюфальком один раз на добу.

8.01.2011 р. Стан середньої тяжкості. Скарги на незначну загальну слабкість, незначний біль у горлі. Ввечері температура підвищувалась до 37 °С. Слизова оболонка задньої стінки глотки звичайного кольору, вкрита білим нальотом. Дихання з жорсткуватим відтінком, хрипи не вислуховуються. ЧД 24/хв. Пульс 83/хв, ритмічний, задовільних властивостей. АТ 110 і 70 мм рт ст. За даними рентгенографії легень – без вогнищевих змін. Корені структурні, легеневиї малюнок місцями підсилений з обох сторін. Серце, аорта без особливостей.

11.01.2011 р. Стан середньої тяжкості. Зберігаються болі в горлі при ковтанні, періодично малопродуктивний кашель. Дихання везикулярне, дещо ослаблене в нижніх відділах. Живіт м'який, не болючий, перистальтика вислуховується. Проведена колоноскопія. При зовнішньому огляді ділянка синусу без змін. Збільшені гіперемійовані гемороїдальні вузли. Апарат проведено до висхідного відділу товстої кишки. На всьому протязі слизова оболонка гіперемована, набрякла з локальними нашаруваннями фібрину округлої форми жовтуватого кольору, які виступають у просвіт кишки і місцями, більше по лівому фланку, мають зливний характер. При мікроскопії біоптату зі слизової оболонки товстої кишки виявлені епітеліальні клітини у вигляді голих ядер, які знаходяться в синцитії, багато ниток фібрину. Випорожнення 1 раз на добу.

У наступні дні стан поступово покращувався. Кашель і розлади зору минули. Зберігалась незначна сухість у роті. Диспепсичних проявів не було. Хворий переніс псевдомембранозний коліт з проявами гіпермоторної дискінезії. Макроскопічні дослідження екскрементів – світло-коричневого кольору, м'які, напівформлені, неперетравлені м'язові волокна 2-3 в полі зору, рослинна клітковина – неперетравлені 1-3 в полі зору, крохмальні зерна 2-1-2 в полі зору, слиз ++, лейкоцити 2-4 в полі зору.

31.01.2011 р. Стан хворого задовільний. Скарг немає. Була проведена повторна колоноскопія – на фоні гіперемії та набряку слизової оболонки поодинокі ділянки нашарування фібрину. Кінцевий діагноз: Мікст-інфекція. Ботулізм, тяжкий перебіг. Тропічна малярія, первинна атака, легкого ступеня. Псевдомембранозний коліт. Реактивний панкреатит. Токсична нефропатія. Внутрішньогоспітальна пневмонія в нижній частці правої легені. Дисбактеріоз, ентеротоксичний варіант. Внутрішній геморой, загострення.

4.02.2011 р. хворий після представлення на комісію був виписаний в задовільному стані під нагляд лікарів поліклініки.

Висновки

1. На сьогодні існує можливість ввезення в Україну з різних країн світу мікст-інфекцій, тому слід більш ретельно підходити до збору анамнезу хвороби, епідеміологічного анамнезу.

2. З урахуванням проведення в Україні Євро-2012 з футболу, слід покращити лабораторну базу щодо можливості діагностики різних інфекцій, зокрема тих, які мають великий ризик тяжкого та ускладненого перебігу, не характерні для України і можуть призвести до виникнення спалаху.

3. Необхідно створити запас ліків для лікування тропічних інфекцій, які не притаманні для нашої країни.

Література

1. Malaria and Intestinal Helminth Co-infection Among Pregnant Women in Ghana: Prevalence and Risk Factors / [N.J. Yatch, J. Yi, T. Agbenyega et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2009. – Vol. 80, N 6. – P. 896-901.
2. Helminth infections are associated with protection from malariarelated acute renal failure and jaundice in Thailand / [M. Nacher, P. Singhasivanon, U. Silachamroon et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2001. – Vol. 65. – P. 834-836.
3. Nacher M. Helminth infections are associated with protection from cerebral malaria and increased nitrogen derivatives concentrations in Thailand / M. Nacher, P. Singhasivanon, B. Traore // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2002. – Vol. 66. – P. 304-309.
4. Murray J. The biological suppression of malaria: an ecological and nutritional interrelationship of a host and two parasites / J. Murray, A. Murray, M. Murray // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1978. – Vol. 31. – P. 1363-1366.
5. Parasitic co-infections: does ascaris lumbricoides protect against plasmodium falciparum infection? / [L. Brutus, L. Watier, V. Briandet et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2006. – Vol. 75, N 2. – P. 194-198.
6. Le Hesran J.Y. Severe malaria attack is associated with high prevalence of Ascaris Lumbricoides infection among children in rural Senegal / J.Y. Le Hesran, J. Akiana, E. Ndiaye // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2004. – Vol. 98. – P. 397-399.
7. Association of schistosoma haematobium infection with protection against acute plasmodium falciparum malaria in Malian children / [K. Lyke, A. Dicko, A. Dabo et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2005. – Vol. 73, N 6. – P. 1124-1130.
8. Schistosomiasis co-infection in humans influences inflammatory markers in uncomplicated Plasmodium falciparum malaria / [T. Diallo, F. Remoue, A. Schacht et al.] // *Parasite Immunology.* – 2004. – Vol. 26, N 8-9. – P. 365-369.
9. The global distribution of clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria / [R.W. Snow, C.A. Guerra, A.M. Noor et al.] // *Nature.* – 2005. – Vol. 434. – P. 214-217.
10. Concomitant or consecutive infection with Coxiella burnetii and tickborne diseases / [J. Rolain, F. Gouriet, P. Brouqui et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – P. 82-88.
11. Imported dengue in French university hospitals: a 6-year survey / [S. Badiaga, K. Barrau, P. Brouqui et al.] // *J. Travel. Med.* – 2003. – Vol. 10. – P. 286-289.
12. Wongsrichanalai C. Co-infection with malaria and leptospirosis / C. Wongsrichanalai, C. Murray, M. Gray // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2005. – Vol. 68. – P. 583-585.
13. Malaria and Salmonella infections: cause or coincidence? / [S. Graham, C. Hart, E. Molyneux et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2000. – Vol. 94. – P. 227-227.
14. The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-Saharan Africa / [F. Ter Kuile, M. Parise, F. Verhoeff et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2004. – Vol. 71. – P. 41-54.
15. Srinivas R. Severe sepsis due to severe falciparum malaria and leptospirosis co-infection treated with activated protein C / R. Srinivas, R. Agarwal, D. Gupta // *Malaria J.* – 2007. – Vol. 6. – P. 42.
16. McQueen P. Competition for red blood cells can enhance plasmodium vivax parasitemia in mixed-species malaria infections / P. McQueen, E. McKenzie // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2006. – Vol. 75, N 1. – P. 112-125.
17. Don't forget dengue! Clinical features of dengue fever in returning travelers / P. Shirlcliffe, E. Cameron, K. Nicholson, M. Wiselka // *J. R. Coll. Physicians Lond.* – 1998. – Vol. 32. – P. 235-237.
18. Talarmin A. Surveillance of dengue fever in French Guiana by monitoring the results of negative malaria diagnoses / A. Talarmin, C. Peneau, P. Dussart // *Epidemiol. Infect.* – 2000. – Vol. 125. – P. 189-193.
19. Utarini A. Rapid assessment procedures of malaria in low endemic countries: community perceptions in Jepara district, Indonesia / A. Utarini, A. Winkvist, F. Ulfa // *Soc. Sci. Med.* – 2003. – Vol. 56. – P. 701-712.
20. Short report: Q fever and plasmodium falciparum malaria co-infection in a patient returning from the comoros archipelago / P. Brouqui, J. Rolain, C. Foucault, D. Raoult // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2005. – Vol. 73, N 6. – P. 1028-1030.
21. World Health Organization, 2000. New Perspectives – Malaria Diagnosis. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до журн.: www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/malaria_diagnosis.pdf. – Назва з екрана.
22. World Health Organization, 1999. Guidelines for the Treatment of Dengue Fever/Dengue Haemorrhagic Fever in Small Hospitals. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до журн.: www.who.org/techinfo/pdf/dengue.pdf. – Назва з екрана.
23. Ward D. A case of fatal plasmodium falciparum malaria complicated by acute dengue fever in east Timor // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2006. – Vol. 75, N 1. – P. 182-185.
24. Short report: role of viruses in Kenyan children presenting with acute encephalopathy in a malaria-endemic area // [C. Schubart, N. Mturi, M. Beld et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2006. – Vol. 75, N 6. – P. 1148-1150.

COMBINATION OF TROPICAL MALARIA AND BOTULISM

V.I. Trykhlil, S.I. Tkachuk, Yu.P. Yakubenko, V.M. Dedkov, S.I. Horobchuk, A.I. Selmensky

SUMMARY. In the article cited data about co-infection such as malaria in combination with other infectious diseases and described a rare case of mixt-infection: malaria+botulism

Key words: mixt-infection, malaria, botulism.

Отримано 11.09.2011 р.

І.В. Богадельніков, Н.І. Мужецька, О.В. Здирко, Ю.В. Вяльцева

МІКРОБІОТА – ДРУГИЙ МОЗОК ЛЮДИНИ?

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Цілісний характер колоніальної та міжклітинної організації мікробіоти людини, колективні, обов'язкові для усієї колонії форми поведінки, біосоціальні ознаки (бактерійний альтруїзм у вигляді апоптозу та автолізу в інтересах популяції), нестабільність генів, які відповідають за ці процеси, дозволяють розглядати мікробіоту як соціальне співтовариство, подібне до тварин та людей. Встановлення загальних нейротрансмітерів, які впливають як на головний мозок, так і на мікробіоту, наявність гомологічних рецепторів у мікробів та нервових клітин і загальних інформаційних агентів (малих молекул), їх структурна, кількісна (інформаційна) відповідність, вплив на соціальну поведінку людини дозволяє розглядати мікробіоту як аналог нервової системи.

Ключові слова: мікробіота, соціальне співтовариство, аналог мозку.

Нині в свідомості лікарів і дослідників відбувається зміна відносно людської мікробіоти. Перш за все, це проявляється в зміні мікробіологічної парадигми – одноклітинні мікроорганізми розглядаються не як окремі клітини, а як цілісні мікробні асоціації, що виконують в організмі функції окремого органу [1-3]. Більше того, встановлення факту цілісної колоніальної і міжклітинної організації мікробних популяцій у вигляді біобатогів, їх морфологічної і фізіологічної гетерогенності, особливостей вертикальної та горизонтальної будови, наявності структуроутворюючої, захисної і комунікативної ролі, а також всебічний вплив на організм людини й залежність останнього від її функції дає підставу розглядати мікробні популяції вже не тільки як орган, а як «суперорганізм» [1, 4-6].

Але навіть розгляд мікробної колонії тільки з позиції багатоклітинного організму (примітивний організм) теж не може пояснити всього різноманіття і особливостей проявів мікробного життя. Певною мірою цьому допомагає, якщо розглядати мікробні колонії і як біосоціальну систему, що пропонував ще І.Д. Єрусалимський [7].

На користь такого підходу свідчать встановлення факту синхронізації поведінки окремих

клітин всупереч збурюючим чинникам, координація поведінки клітин у масштабі кожної групи, здатність старших колоній примушувати молоді колонії налаштовувати свій вік під вік «старих» [4].

Переконливим прикладом «соціального» в житті колонії є бактерійний альтруїзм, коли відбувається апоптоз (програмована загибель) окремих клітин на користь всієї популяції. Це явище спостерігалось у *E. coli*, коли в умовах нестачі живильних речовин частина голодуючих *E. coli* лізувалась, даючи можливість решті мікробів за рахунок використання продуктів автолізу частини клітин жити, розмножуватися і знову поповнювати колонію [8]. Щоправда, від людського альтруїзму цей процес відрізняється тим, що він не припускає усвідомлену жертву, а відображає механізм природного відбору генів [9].

Прикладом «родинного альтруїзму» є здатність деяких штамів *E. coli* гинути після проникнення в неї бактеріофага T4 [10], що припиняє синтез бактеріофагів і зупиняє агресію їх проти *E. coli*. Проте виявилось, що гени, які відповідають за загибель *E. coli*, у відповідь на проникнення бактеріофага нестабільно вбудовуються в хромосому. Тому так звані «альтруїстські гени», будучи мобільними і такими, що легко втрачаються, функціонують тільки у частини бактерійної популяції. Тобто є клітини, які здатні пожертвувати собою, а є клітини, які цього зробити не можуть. А, може, не хочуть? Як це схоже на людей! Це дає підставу розглядати бактерійну колонію як співтовариство, в якому є як «альтруїсти», так і «егоїсти». Такий змішаний склад мікробного співтовариства характерний для вищих тварин і людини [11].

Таким чином, унікальній структурі організації мікробів в організмі людини відповідає не менш складна багаторівнева соціальна організація, в якій чітко простежуються колективні, обов'язкові для всієї колонії, форми поведінки. При цьому «бажання індивіда» – окремої мікробної клітини (як у випадку з віком) підкоряється «прагненню колективу» (всієї популяції). І це дозволяє розглядати одноклітинні мікроби як соціальні істоти [12].

Але всяке «соціальне» вимагає, за визначенням, наявності організуючого моменту, якого-небудь центру, лідера, мозку. В людському суспільстві таких прикладів багато і вони загальновідомі, а в людському організмі цю функцію виконує мозок.

Як відомо, на одну клітину людського організму припадає від 100 до 1000 мікроорганізмів [13, 14]. А той факт, що в загальному геномі людини + мікроорганізми частка людських генів складає менше 1 % [5], примушує задуматися над тим, хто в хаті господар? Якщо брати до уваги кількість структурних одиниць (клітин), обсяг наявної інформації (носієм якої є гени), швидкість оновлення популяції (у людини цей час становить близько 50 років, а у мікробів – 15-30 хвилин), то відповідь очевидна. Але виникає ще важливіше питання – а хто цим керує?

Якщо органами і клітинами людського організму керує мозок, то хто керує мікробіотою? Чи є такий центр, чи мікробіота здійснює це у співпраці з мозком, чи сама настільки самодостатня, що не потребує такого центру?

Наявні наукові дані дозволяють розглядати мікробіоту як аналог нервової системи за наступними критеріями.

1. Структурна схожість мікробних колоній (біоплівки) з нервовою системою.

Складна будова нервової системи загальновідома. Що стосується будови біоплівки, то вона відображена в цілому ряді робіт [13-17]. Структурною схожістю виявився факт здатності клітин у мікробній колонії формувати контакти, що нагадують синапси нервових клітин. При цьому деякі клітини відрізняються незвичайною довжиною, що робить їх схожими на аксони нервових клітин [18]. Так, зокрема, було встановлено, що мікромолярні концентрації серотоніну стимулюють формування незвичайно довгих клітин у *E. coli*, через які й здійснюється передача інформації як всередині, так і між різними колоніями мікробних клітин [19].

2. Кількісна відповідність. Як відомо, мозок є величезною кількістю нервових клітин, що становлять 10^{10} , тобто 10 мільярдів. Враховуючи наявність у кожної клітини численних відростків, кількість можливо активних контактів збільшується у декілька разів. Який інший орган в організмі людини може «задовольнити» контактну потребу мозку, відповідати йому в інформаційному плані? Тільки мікробіота з її мільярдами клітин.

3. Наявність гомологічних рецепторів. Виявилось, що мікроорганізми і нервові клітини мають специфічні рецептори, що володіють великою

спорідненістю до сигнальних молекул (гормонів). Так, встановлена здатність прогестерону пригнічувати, а інсуліну – стимулювати ріст штамів мікроскопічного гриба *Blakeslea trispora* [20].

4. Наявність спільних малих молекул. Для мозку й мікробіоти виявилися однакові інформаційні агенти, що впливають як на бактерійні клітини (колонії), так і на нейрони головного мозку [21, 22]. Йдеться про нейротрансмітери, які діляться на нейромедіатори (прямі передавачі нервового імпульсу, що визначають функціональний стан більшості постсинаптичних клітин) і нейромодулятори (модифікуючі ефект нейромедіаторів, діючих локально – в певних зонах мозку). Основними нейромедіаторами є амінокислоти, глутамат, аспартат, гліцин, ацетилхолін, γ -оксимасляна кислота, а до нейромодуляторів належать нейромедіатори, а також нейростероїди, моноаміни: катехоламіни (дофамін, норадреналін, адреналін).

Доведено, що такі класичні передавачі нервових імпульсів у нервовій системі, як серотонін, норадреналін, дофамін, оксид азоту, ацетилхолін, аспарагінова і γ -аміномасляна кислоти беруть участь у реалізації взаємодії макро- і мікроорганізму в розвитку інфекційного процесу [22, 23]. Виявилось, що *E. coli* може синтезувати серотонін, норадреналін, гістамін, аспарагінову і глутамінову кислоти, інсулін; симбіотична мікрофлора людини синтезує серотонін, гістамін, оксид азоту, метаболізовані похідні жовчних кислот, неорганічні сполуки, амінокислоти. Здатністю синтезувати аміни і пептиди володіють також дріжджі кандиди, синьо-зелені бактерії, інфузорії, гриби, туберкульозні палички, стрептококи та ін. [19, 22, 24].

5. Стимуляція росту бактерій під впливом нейромедіаторів людського походження. Встановлено, що серотонін, оксид азоту, аспарагінова кислота, норадреналін прискорюють ріст таких мікроорганізмів, як дріжджі *C. guilliermondii*, *Streptococcus faecalis*, *E. coli* [22, 25-27] (Zumft, 1993). Цікаві властивості були знайдені у норадреналіну. Він не тільки стимулює ріст бактерій родини *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonadaceae*, але у патогенних штамів *E. coli* стимулює синтез адгезину K99 і Шига-подібних токсинів I і II [22]. В літературі це інтерпретується як свідчення еволюційної адаптації, коли патогенні штами бактерій для свого швидшого розвитку пристосувалися використовувати продукт захисної реакції макроорганізму [22], у конкретному випадку – норадреналін, що закономірно виробляється в організмі у відповідь на інфекцію.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

6. Вплив біологічних чинників на соціальну поведінку людини [19, 21]. Встановлено залежність між концентрацією серотоніну в крові й соціальним рангом людини [28]. Виявилося, що в амбінтих та енергійних людей концентрація серотоніну в крові зростає в міру соціального росту, а у «поступливих моралістів» його рівень знижується в міру підвищення соціального статусу. Поведінка людини залежить від норадреналіну (залежність поведінки від винагороди) і дофаміну (стимулюючого «пошук новизни») [28]. Подібні дослідження просунулися так далеко, що для зняття депресій пропонується введення людям серотоніну (загального «фактору соціальності») [29]. Виявилося, що оксид азоту, який виробляється шкірою при взаємних ласках, легко проникає в мозок, значно покращуючи настрій. А от його відсутність призводила в дослідях на мишах до появи мишей-садистів [28].

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що мікробіота, відповідно до своєї структурної організації, функцій, здатності самої синтезувати нейромедіатори й активно реагувати на них, може розглядатися як аналог нервової системи.

На користь цього свідчить і факт наявності причинно-наслідкових зв'язків між сигнальними молекулами бактерій і мозком. То ж чий вплив на організм вагоміший, сказати важко.

Крім того, малі молекули, амінокислоти, нейромедіатори можуть виступати як фактори соціальності, формуючи *Homo sapiens* як особу. При цьому джерелом цих речовин в організмі можуть бути як клітини й тканини організму, так і мікроби.

Подальші роботи дозволять відповісти на питання про те, чи можна розглядати мікробіоту як другий мозок. Не виключено, що з урахуванням потенційного запасу, закладеного в мікробіоті, відповіддю (як припущення) може бути: «а чому другого?»

Література

- Олескин А.В. Надорганизменный уровень взаимодействия в микробных популяциях / А.В. Олескин // Микробиология. – 1993. – Т. 62. – С. 389-405.
- Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции / Б.А. Шендеров. – М., 1998. – 288 с.
- Олескин А.В. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов / А.В. Олескин, И.В. Ботвинко, Е.А. Цавкелова // Микробиология. – 2000. – № 3. – С. 309-327.
- Shapiro J.A. The significances of bacterial colony patterns / J.A. Shapiro // BioEssays. – 1995. – Vol. 17, N 7. – P. 597-607.
- Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome / S.R. Gill et al. // Science. – 2006. – Vol. 312. – P. 1355-1359.
- Ткаченко Е.И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей / Е.И. Ткаченко // Терапевт. архив. – 2004. – № 2. – С. 67-71.
- Иерусалимский Н.Д. Физиология развития чистых бактериальных культур: дисс. ... докт. мед. наук / Н.Д. Иерусалимский. – М., 1952.
- Гетерогенность популяции *Escherichia coli* в процессе индуцированного автолиза / [Е.О. Айкизян, С.Е. Воскун, Л.А. Панова и др.] // Микробиология. – 1990. – Т. 59. – С. 283-288.
- Паников Ю.В. Влияние микроартропод на скорость разложения растительного опада / Ю.В. Паников, Н.С. Смирнов // Экология. – 1986. – № 4. – С. 350-352.
- Паников Н.С. Кинетика роста микроорганизмов / Н.С. Паников. – М.: Наука, 1991. – 311 с.
- Snyder L. Transcription elongation factor Tu cleaved by a phage exclusion system / L. Snyder // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – Vol. 91. – P. 802-806.
- Grey K.M. Intercellular communication and group behavior in bacteria / K.M. Grey // Microbiol. – 1997. – Vol. 5, N 5. – P. 184-188.
- Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент. – К.: Червона Рута-Турс, 2008. – 552 с.
- Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта / М.Д. Ардатская // Новости медицины и фармации. – 2010. – №11-12 (331-332).
- Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // Consilium medicum / Приложение: Гастроэнтерология. – 2006. – № 2. – С. 4-18.
- Новак Г.И. Архитектоника популяций бифидобактерий: субмикроскопический аспект когезии клеток *Bifidobacterium adolescentis* и *Bifidobacterium bifidum* / Г.И. Новак, В.В. Высоцкий // Микробиология. – 1995. – Т. 64, № 2. – С. 222-227.
- Shapiro J.A. Sequential events in bacterial colony morphogenesis / J.A. Shapiro, D. Trubatch // Physica D. – 1991. – Vol. 49, N 1-2. – P. 214-223.
- Шапиро Дж.А. Бактерии как многоклеточные организмы / Шапиро Дж.А. // В мире науки. – 1988. – № 8. – С. 46-54.
- Действие серотонина (5-окситриптамина) на рост и дифференциацию микроорганизмов / А.В. Олескин, Т.А. Кировская, И.В. Ботвинко, Л.В. Лысак // Микробиология. – 1998. – Т. 67, № 3. – С. 305-312.
- Феофилова Е.П. О филогенетических связях грибов семейства *Choanephoraceae* с позиций гетероталлизма / Е.П. Феофилова, В.М. Терешина, Г.А. Кочкина // Микробиология. – 1997. – Т. 66, № 6. – С. 840-845.
- Олескин А.В. Биополитика (части 1-3: Серия статей) / А.В. Олескин // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Биология. – 1994. – № 2-4.
- Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century / M. Lyte // Trends in Microbiology. – 2004. – Vol. 12, № 1. – P. 14-20.
- Бычковский В.Н. Вопросы патогенеза и обоснование некоторых методов патогенетической терапии при дизентерии

рии у детей: дисс. ... докт. мед. наук / В.Н. Бычковский. – Симферополь, 1974. – 395 с.

24. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры / В.Н. Бабин, И.В. Домарадский, А.В. Дубинин, О.А. Кондракова // Росс. хим. журн. – 1994. – Т. 38. – С. 66-78.

25. Страховская М.Г. Стимулирующее влияние серотонина на рост дрожжей *Candida guilliermondii* и бактерий *Streptococcus faecalis* / М.Г. Страховская, Е.В. Иванова, Г.Я. Фрайкин // Микробиология. – 1993. – Т. 62. – С. 46-49.

26. Олескин А.В. Микробная эндокринология и биополитика / А.В. Олескин, И.В. Ботвинко, Т.А. Кировская // Вест. Моск. ун-та. Сер. Биология. – 1998. – № 4. – С. 3-10.

27. Budrene E.O. Dynamics of formation of symmetrical patterns by chemotactic bacteria / E.O. Budrene, H. Berg // Nature. – 1995. – Vol. 376. – P. 49-53.

28. Madsen D. Serotonin and social rank among human males / D. Madsen // The neurotransmitter revolution. Serotonin, social behavior, and the law (R. D. Masters and M. T. McGuire, eds.). – Carbondale; Edwardsville, 1994. – P. 146-158.

29. Кондашевская М.В. Комплексы высоко- и низкомолекулярного гепарина с серотином и их физиологические свойства / М.В. Кондашевская, Л.А. Ляпина, Т.Ю. Смолина // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Биология. – 1996. – № 2. – С. 17-20.

IS MICROBIOME THE SECOND BRAIN OF HUMAN?

I.V. Bohadelnikov, N.I. Muzhetskaya, O.V. Zdyrko, Yu.V. Vialtseva

SUMMARY. Such facts as integral and intercellular organization man's microbiome, collective and obligatory interactions in whole bacterial clump, biosocial signs (bacterial unselfishness fulfilled in apoptosis and autolysis in sake population) instability genes, responsible for these processes, allows to comprehend microbiome as social community, similar to animal and humans. Common neurotransmitters, influencing both brain and microbiome, homologous receptors in microorganisms and nervous cells and shared informational agents (small molecules), their structural and quantitative (informational) compatibility, ability to influence social behavior man allows to perceive a microbiome as analog nervous system.

Key words: microbiome, social concord, analogue of brain.

Отримано 1.08.2011 р.

КОМЕНТАР ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛУ “ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ”

У статті наведено низку відомих широкому загалу наукових фактів, які безперечно потребують всебічного і логічного осмислення. На думку авторів, мікробіоту людського тіла можна вважати соціумом і другим мозком. Поважаючи право на таку точку зору, ми змушені висловити ряд застережень.

1. Попри те, що мікроорганізми з'явилися значно раніше, ніж людина, і краще пристосовані до мінливих умов природи, вони залишились на низькому рівні розвитку.

2. Не можна механічно переносити терміни, які стосуються людини і її буття, на трактування мікробіоти. Зокрема, під соціумом чи соціальним співтовариством сьогодні розуміють людську спільноту, що характеризується спільністю соціального, економічного і культурного життя. Альтруїзм передбачає безкорисливу діяльність людини для задово-

лення потреб та інтересів інших людей. Отже, в разі альтруїзму йдеться про осмислені, свідомі дії. А ще треба згадати мораль, етику, емпатію, що притаманні лише людині... Нам вбачається, що вільне застосування цих термінів і понять для інтерпретації мікроорганізмів веде до семантичного непорозуміння.

3. Автори намагаються ототожнити мозок людини з мікробною біоплівкою. Разом з тим, сучасна наука має достатньо доказів, щоб вважати людський мозок вищим органом регуляції життєвих функцій організму і головним органом психіки. Невже фантазування приведе до думки, що мікробіота є також органом психіки?

Мабуть, варто зазначити, що здатністю до саморегуляції володіють різні біологічні системи (наприклад, культура клітин, що перевиваються, бджолині та мурашині сім'ї та ін.). Але це аж ніяк не оз-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

начає, що в кожній із цих систем діє вищий регуляторний центр з осібною структурою і функціями.

Питання, порушені в статті, спонукають до загальнофілософського осмислення живої природи. Тому добре було б отримати відгук фахових

філософів і вчених богословів. Просимо відгуки на статтю професора І.В. Богадельнікова і співавторів надсилати на адресу редакції журналу «Інфекційні хвороби».

М. Андрейчин.

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі всеукраїнської науково-практичної конференції на тему: «Природно-осередкові інфекції», яка відбудеться 17-18 травня 2012 року в м. Ужгороді.

Програма конференції присвячена обговоренню шляхів розв'язання актуальних питань природно-осередкових інфекцій. Будуть розглядатись особливості перебігу цих хвороб у сучасних умовах, труднощі діагностики і диференційна діагностика їх у дітей і дорослих, раціональне застосування нових антибактерійних, імунотропних, дезінтоксикаційних та інших засобів. У дні роботи конференції відбудеться спеціалізована виставка медикаментів, медичного обладнання та інформаційних матеріалів.

Матеріали конференції публікуватимуться в одноіменному збірнику. Редакційні вимоги будуть надіслані на початку січня на адресу обласних і АР Крим науково-медичних товариств інфекціоністів.

Оргкомітет

Контактні телефони в Тернополі:

чл.-кор НАМНУ, проф. **Михайло Антонович Андрейчин** – (0352) **52-47-25**,
доц. **Олег Любомирович Івахів** – (0352) **25-19-66** служб., моб. **050-377-59-85**.
Факс: (0352) **52-72-69**. E-mail: olivakhiv@ukr.net або infecdis@ukr.net

Шановні колеги!

10-11 жовтня 2012 р. у м. Судак (АР Крим) відбудеться всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю і Пленум Асоціації інфекціоністів України на тему: «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД».

Матеріали конференції публікуватимуться в одноіменному збірнику. Редакційні вимоги будуть надіслані в травні на адресу обласних і АР Крим науково-медичних товариств інфекціоністів.

Оргкомітет

Контактні телефони в Тернополі:

чл.-кор НАМНУ, проф. **Михайло Антонович Андрейчин** – (0352) **52-47-25**,
доц. **Олег Любомирович Івахів** – (0352) **25-19-66** служб., моб. **050-377-59-85**.
Факс: (0352) **52-72-69**. E-mail: olivakhiv@ukr.net або infecdis@ukr.net

А.М. Бондаренко

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ СПОСОБІВ І ЗАСОБІВ АНТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Центр діагностики й терапії інфекційних хвороб, ОКУ «Криворізька інфекційна лікарня № 1»

Проведений аналіз застосування основних сучасних засобів і методів протівірусної терапії, сучасних біотехнологій, досягнень молекулярної біології та генетики. На базі цих даних автором запропоновані практичні способи та засоби антивірусної терапії і перспективи їх розробки в майбутньому. Особлива увага приділена векторним технологіям. Обґрунтовано необхідність активного пошуку нових засобів і методів протівірусної терапії.

Ключові слова: протівірусна терапія, біотехнології.

Ще 10 років тому на одній з міжнародних конференцій, присвяченій проблемам антимікробної терапії, за підсумками роботи був зроблений невтішний висновок – якщо протягом найближчих 20-25 років не вдасться створити принципово нові та кардинально відмінні від вже існуючих за механізмом дії та активністю антимікробні препарати, то вже до цього часу мікроорганізми будуть здатні до створення і реалізації механізмів резистентності навіть до ще не створених антимікробних препаратів! Таким чином, за цей час патогенні й умовно-патогенні мікроорганізми зможуть створити природні генетичні біологічні механізми захисту фактично від усіх існуючих сьогодні або навіть створених у майбутньому видів антимікробних препаратів, але за вже «відомими» мікроорганізмам принципами дії й структурою цих засобів. Така швидка реалізація полірезистентності буде здійснена за рахунок передачі генетичної інформації не тільки мікробним «нащадкам», але й за рахунок механізмів всередині і міжвидового генного та вірусного векторного обміну. Дійсно, незважаючи на прогрес біотехнологій, за останні 20 років так і не були створені принципово нові засоби антимікробної хімотерапії, в тому числі протипаразитарні й протівірусні. Важливо, що, незважаючи на простоту будови вірусів, навіть порівняно з бактеріями, темпи росту резистентності збудників вірусних інфекцій до антимікробних

препаратів істотно випереджають такі у бактерій, грибів і найпростіших. Тому вже сьогодні необхідна розробка кардинально нових антимікробних препаратів, що мають принципово нові механізми реалізації дії та активності. Також нагально необхідні і принципово нові підходи до проведення антимікробної терапії. Головною метою такої терапії має стати створення нової генерації антимікробних препаратів з універсальними молекулярними механізмами дії, до яких у мікроорганізмів не буде можливості для формування механізмів резистентності.

На жаль, сьогодні ми все ще «йдемо вслід» за мікробною резистентністю, створюючи лавину модифікованих аналогів «старих» препаратів, з труднощами переборюючи у мікроорганізмів уже природні, наслідковані й передані ними механізми генетичної резистентності. Мало того, у біологічному мікросвіті вже давно стали нерідкими випадки формування ауксотрофних мутантів, стійких не тільки до антибактерійних препаратів, але навіть метаболічно від них залежних. Але, якщо існуючим арсеналом антибактерійних препаратів ще вдається в більшості випадків боротися зі збудниками бактерійних інфекцій, то відносно антивірусної терапії – має місце зовсім зворотна ситуація. І це незважаючи на те, що ми вже досить давно маємо доволі глибокі й повні знання про структуру та геноми вірусів, молекулярні механізми їх взаємодії з біооб'єктами, механізми, способи і засоби їх розмноження та передачі.

Правда, сьогодні вже існують антивірусні препарати, які можуть бути розділені на групи за подібними механізмами дії, які спрямовані на різні етапи репродукції вірусів у клітинах. Це аномальні нуклеотиди та нуклеозиди, інгібітори вірусних протеаз, інгібітори зворотної транскриптази, інгібітори проникнення і злиття та ін. Але число таких груп і число препаратів у цих групах – вкрай незначне. А з врахуванням досить вузького спектру активності антивірусних засобів, нерідко ефектив-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

них тільки до окремих типів у межах навіть однієї вірусної підродини, спектр антивірусних препаратів порівняно з величезним числом вірусів є фактично мізерним.

Всі існуючі на сьогодні антивірусні препарати мають найчастіше виняткову вибірковість і ефективні тільки стосовно окремих вірусних збудників, а нерідко навіть тільки їх окремих генотипів. Препаратів для системного застосування з широким спектром антивірусної активності сьогодні фактично немає. Це пояснюється тим, що створення ефективних антивірусних препаратів все ще залишається результатом колосального емпіричного відбору з величезного числа «претендентів» з антивірусною активністю. Але й такі вдачі ще досить рідкі.

Необхідно відзначити, що універсальних, реально ефективних, практичних засобів впливу на вірусний геном сьогодні ще фактично немає. Виняток становлять тільки аномальні нуклеотиди, але до цих препаратів досить швидко формується генетично обумовлена резистентність, вже властиво їй пов'язана з вірусним геномом, який мутує [1-3]. Тому саме вірусний геном, по суті, є фактично єдиною реальною мішенню для ефективного впливу протівірусних препаратів. Саме геном, або точніше визначити його як «специфічну генетичну програму», є основною і найголовнішою частиною вірусу, що зумовлює всі його властивості. У процесі репродукції вірусу його геном досить вразливий і його пошкодження є найбільш оптимальним варіантом універсального механізму дії для антивірусних засобів. Саме ушкодження або знищення первинної програми і є теоретично найефективнішим засобом антивірусної терапії. Але чи так це?

Фактично віруси у своєму різноманітті та самодостатності є величезним числом розрізнених «комп'ютерних програм» або «програмне забезпечення» для біологічних комп'ютерів. По суті, не будучи повноцінними «живими об'єктами», віруси несуть реальну програмну інформацію в чутливі до них живі клітини, які також необхідно розглядати як надскладні саморегулюючі кібернетичні системи з відкритими порталами для вводу програмної інформації, що міститься у вірусах.

Необхідно відзначити, що в геномі людини є значне число вірусних генів, які накопичувалися в ньому протягом тисячоліть і число яких продовжує неухильно рости. Цей набір вірусних генів у нашому геномі фактично не функціонує, але, можливо, функції цих вірусних генів нам поки ще не-

відомі, особливо з врахуванням того, що природа (або еволюція) «не робить нічого даремно». А це означає – якщо такі гени існують, то це для чогось необхідно. Проаналізувавши ці дані і провівши аналогію із сучасною комп'ютерною технікою, можна сказати, що вірусний геном у геномі людини – це аналог комп'ютерного програмного архіву або резервної бібліотеки.

Віруси як «програмні продукти», мають відкриті портали для введення своєї інформації в біологічні системи, обумовлені механізмом і шляхом передачі вірусної інфекції. Такий підхід до самої суті існування вірусів, а отже до механізмів їх реплікації та збереження в біологічних клітинних системах, дає можливість кардинально змінити уявлення про етіотропну терапію і профілактику вірусних інфекцій.

Схематично процес репродукції вірусів може бути представлений у наступному вигляді: інвазія; розпакування; реалізація генетичної інформації вірусу в клітинній системі; накопичення пулу вірусних геномів і структурних компонентів вірусної оболонки; самозбирання вірусів та їх вихід.

Значна частина вірусів реалізує генетичну інформацію, інтегруючи свій геном (повністю або частково) у геном клітини-хазяїна як прямо, так і опосередковано. Нерідко така інтеграція стає постійною і дає можливість передачі або успадкування вірусного геному в наступних поколіннях клітин-хазяїв. Найбільш важливим у цій ситуації є можливість вірусного інфікування попередників і власне статевих клітин у людини, а отже, й можливість передачі вірусної генетичної інформації нащадкам. Однак у доступних інформаційних джерелах немає даних про такий механізм збереження і передачі вірусів у людини. Також немає даних і про порівняння складу індивідуальних геномів соматичних і статевих клітин людини в процесі її життя. Однак механізм передачі вірусної генетичної інформації від батьків до нащадків вже давно реалізований арбовірусами, наприклад у кліщів, у яких давно відома трансваріальна передача арбовірусів.

Найбільш оптимальним підходом до реалізації таких досліджень було б дослідження геному людини при народженні та порівняння його з геномом його ж статевих клітин на різних часових етапах його життя (через 20-30-50 років). Сьогодні це цілком можливо з врахуванням технологій генетичного аналізу геному, які швидко розвиваються та дозволяють вже сьогодні повноцінно аналізувати індивідуальні геноми (нині в основ-

ному тільки його окремі частини) за рахунок автоматизації та роботизації секвенування й ампліфікації геному.

Одним з найбільш важливих і значимих досягнень у молекулярній біології та біотехнологіях стала розробка і практичне впровадження у 1975 р. біохіміком Ф. Сангером аналізу структури та нуклеотидних послідовностей (н.п.) як окремих генів, так і цілих геномів (секвенування ДНК) поза залежністю від їх походження, а також ампліфікації, принципи якої були розроблені Керрі Мюллісом у 1983 р. – методу клонування ДНК у безклітинній моделі, що дозволяє одержувати необмежене число точних копій первісної ДНК або ДНК-копій вихідної програмної РНК (наприклад, вірусної). На базі цієї моделі у 1986 р. була розроблена і створена вже широко використовувана на практиці полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – автоматизований метод із приладовим забезпеченням (були створені ампліфікатори), які дозволяють за допомогою праймерів і термостабільної ДНК-полімерази з високою точністю виявляти й ідентифікувати специфічні ділянки геномів різних організмів та потім ідентифікувати їх за властивими тільки для них нуклеотидними послідовностями [4].

За останні 20 років секвенування зазнало істотної модернізації у вигляді мініатюризації, автоматизації, роботизації та комп'ютеризації. Сьогодні використовують 4 основних методи секвенсу: модифікований метод Ф. Сангера з детекцією продуктів за допомогою капілярного електрофорезу; метод подовження ланцюга і легування з детекцією і диференціацією продуктів секвенсу за флюоресцентною міткою, а також перспективний у плані простоти виконання та маючий найбільш високу швидкість – метод молекулярних нанопор, заснований на детекції кожного нуклеотиду за зміною ним електропровідності мембрани, в яку «вмонтована» нанопора. Метод нанопор сьогодні має ще досить високий ступінь помилок при секвенсі, який досягає 0,01 %, але вже сьогодні теоретично дозволяє провести повний аналіз індивідуального людського геному, що складається з більш ніж 3 млрд н.п. протягом 20 год! З використанням інших видів секвенсу ця процедура займає ще кілька тижнів [4, 5].

Сьогодні вже активно застосовуються для наукових досліджень різні види автоматизованих і роботизованих секвенаторів, які використовують різні види секвенсу. Однак існують вже й моделі секвенаторів для практичних цілей (медицина,

біотехнології), які дозволяють досліджувати структуру окремих генів або їх ділянок. Але, незважаючи на такі обмеження, ця технологія вже сьогодні дозволяє одержувати безцінну практичну інформацію про геном людини та патогенних для неї мікроорганізмів, а отже, дає нам можливість й інструмент одержати дані про зв'язок структури нашого геному як з патологією, так і про механізми і види його взаємодії з різними патогенами, які можна з успіхом застосовувати на практиці.

Не стала винятком і ампліфікація. За останній час метод з якісного поступово став напівкількісним, але вже за останні 5-7 років зі зміною підходів до детекції продуктів ПЛР (заміна електрофоретичної детекції як окремого відособленого етапу ПЛР, на детекцію флюоресценції продуктів ПЛР, отриманих з мічених барвником, який флюоресцює, початкових інгредієнтів) – став методом повністю кількісним (найбільш поширена Real-time ПЛР) з відповідною зміною апаратної бази, що стала практично повністю автоматизованою за рахунок роботизації і комп'ютеризації всіх стадій процесу. Практична чутливість методу нині становить 10-50 ДНК-копій/мл. Необхідно відзначити, що вже існує безліч модифікацій кількісної ПЛР і вона продовжує постійно вдосконалюватися – підвищуючи чутливість і специфічність. Сьогодні ПЛР перейшла з розряду методів наукових досліджень у практичну сферу і з урахуванням створення доступних за ціною ампліфікаторів стала вже фактично рутинним дослідженням для багатьох клінік.

На відміну від ПЛР секвенування сьогодні ще немає такого ступеня доступності та ще зберігає наукову спрямованість. Але, незважаючи на це, вже сьогодні секвенаторами укомплектовані великі науково-практичні медичні установи і навіть окремі клініки, що дає їм можливість проводити аналіз різних геномів у прикладних цілях вже для вирішення практичних завдань.

Практичне використання сучасних методів ампліфікації та секвенсу вже в 2003 р. дозволило повністю розшифрувати н.п. у людському геномі [4]. Геноми ж багатьох патогенних бактерій і вірусів були відомі значно раніше, але реального використання цих даних у практичному секторі медицини сьогодні ще фактично нема.

Складається дивна ситуація. Ми маємо величезний і потужний арсенал вже практичних методів і засобів дослідження геномів, але не використовуємо їх на практиці. Найбільш імовірною причиною цьому є вкрай низький рівень знань у

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

галузі молекулярної біології в практичному секторі медицини. Але для сучасного практичного лікаря такі знання вже вкрай необхідні. У першу чергу це стосується сфери інфектології, особливо галузі вірусних інфекцій. Структура геномів багатьох патогенних вірусів вже відома. Ці геноми, як правило, мають невелике число генів, досить просту структуру ДНК або РНК і незначну, порівняно з людським або навіть бактерійним геномом, довжину н.п. Тому структура і н.п. вірусних геномів вже сьогодні може бути з високою точністю досліджена та проаналізована безпосередньо для практичних цілей у клінічній практиці.

Це цілком реально вже сьогодні. Однак для цього необхідно докорінно змінити свідомість представників практичного сектору медицини. Зробити це не так складно. Необхідно ці методи досліджень зробити нормативною базою для практичної медицини. Такий шлях найбільш ефективний. По ньому йдуть, наприклад, у США, де в інструкціях до протипухлинних препаратів, на вимогу FDA, як одна з основних умов їх застосування, вже кілька років назад включене обов'язкове дослідження геному пацієнта (поки за окремими генами), що обумовлено тісним зв'язком токсичності хіміопрепаратів та їх загрозою для життя з індивідуальним геномом пацієнта [6, 7]. Крім цього, сучасна клінічна практика вимагає від лікаря не тільки знання загальної фармакодинаміки і молекулярної фармакокінетики препаратів, а вже сьогодні і їх індивідуальних особливостей для кожного пацієнта, прямо пов'язаних з індивідуальним геномом хворого.

Аналогічна ситуація у свій час відбулася і з ПЛР – від відкритого неприйняття і скепсису на ранніх етапах застосування ПЛР у практичному секторі медицини до насущної сьогодні необхідності використання, яка обумовлена вже офіційними практичними протоколами з діагностики та терапії в інфектології, онкології, венерології та ін. Наведу приклад зі своєї практики. Так, ще в 1994 р., коли в Україні вперше з'явилися напівавтоматизовані ампліфікатори, доступні для клінічних лабораторій, що дало можливість проведення ПЛР для діагностики і контролю ефективності терапії вірусних гепатитів (ВГ), мені довелося зробити доповідь на обласній спілці інфекціоністів про суть методу і молекулярних механізмів ПЛР, а також про способи її практичного використання. Реакція аудиторії практичних лікарів коливалась – від повного нерозуміння до агресивного неприйняття використання ПЛР. Минуло 5 років і ті ж фахівці, так

і не усвідомивши молекулярних основ ПЛР, беззастережно прийняли необхідність її використання як належне, тому що ПЛР на той час вже фактично стала практичним стандартом у діагностиці та терапії ВГ.

На жаль, змінити масову свідомість у практичному секторі медицини вкрай складно, тому що за своєю суттю і принципами діяльності він є досить консервативним, що обумовлено об'єктивними причинами, найважливішою з яких є необхідність забезпечити пацієнтові максимальний рівень безпеки, а впровадження нових технологій у практичну медицину не завжди може її гарантувати в повному обсязі. Тому застосування на практиці реальної можливості використання даних дослідження геномів і використання цих даних у клінічній практиці й надалі буде натрапляти на природний опір, пов'язаний з інертністю практичної медицини.

Так, можливо, сьогодні ці дослідження багатьом ще здаються фантастичними, але досвід показує те, що ще вчора було фантастикою, завтра стає реальністю, а з урахуванням темпів розвитку науково-технічного прогресу фантастика багато в чому реалізується вже сьогодні. Саме така ситуація склалась і з методами аналізу геномів. Нам вже давно відомо про єдність генетичних програм в усіх без винятку живих організмах і вірусах як носіїв генетичних програм для свого відтворення. Сьогодні ми маємо потужний інструмент дослідження цього «програмного забезпечення», а також знання законів взаємодії цих програм. За своєю суттю генетична інформація в ДНК і РНК всіх біологічних об'єктів записана у вигляді всього з 4 кодових символів у більшості випадків в лінійному вигляді (4-символьний код – з 4 різновидів нуклеотидів) і сьогодні вона нам практично повністю доступна в цифровому вигляді з можливістю створення цифрових баз даних геномів окремих біооб'єктів. Звідси витікає логічний висновок – ми вже сьогодні маємо необмежені можливості комп'ютерної обробки таких баз даних, а отже і створення моделей окремих геномів, моделей їх взаємодії і прогнозування властивостей біооб'єктів за можливістю реалізації їх генетичної програми. Однак, незважаючи на величезні можливості комп'ютерної обробки таких масивів даних, реальних робіт, що дозволяють використати результати такого аналізу в клінічній практиці, ще немає. Але вже сьогодні все готово для якісного «прориву» досягнень біотехнології в дослідженні геномів для практичного застосування в інфектології, і саме в

тій галузі, що сьогодні вважається найвразливішою і малозабезпеченою – етіотропній терапії вірусних інфекцій.

Сьогодні настала епоха вірусних інфекцій, але арсенал ефективних засобів боротьби з ними вкрай обмежений і, незважаючи на активні наукові розробки, продовжує зменшуватися за рахунок наявності у вірусів природних еволюційних пристосувальних механізмів, які, правда, вже індуковані самим людством, що розробляє і використовує на практиці антивірусні засоби – як засоби «виживання», збереження і одержання «потомства» у несприятливому середовищі. Дуже дивно, що до таких простих біологічних об'єктів, як віруси, які є фактично тільки «крихітними» (іноді включаючи всього по 3-4 гени) геномами, але, правда, здатних до вкрай швидкої і високоефективної еволюції, до цих пір ще не розроблено універсальних підходів і засобів противірусного захисту. І це за наявності в арсеналі людства глибоких знань про геноми, їх функціонування і взаємодію, а також потужних доступних засобів для маніпуляцій з геномами?!

Пошук ефективних антивірусних препаратів і сьогодні є випадковим і емпіричним з досить рідкими успіхами. На жаль, такий пошук і тепер не є цілеспрямованим, тому що не базується на потужній теоретичній базі, що й спричиняє його реальну хаотичність і не дає очікуваного ефекту. До цього варто обов'язково додати те, що, незважаючи на всю простоту вірусів, вони здатні до швидкої адаптації і вже у найближчий термін після застосування ефективних спочатку противірусних препаратів, змінюючи свій геном, стають до них нечутливими. Таким чином, ми фактично не «боремося» з вірусними інфекціями, а навпаки, з існуючими сьогодні підходами до розробки противірусних засобів, ми сприяємо еволюції цих, з однієї сторони, таких «простих», а на ділі таких «складних» біоб'єктів. Як яскравий приклад можна навести застосування ламівудину в терапії гепатиту В [8]. Фактично в галузі розробки і застосування противірусних препаратів ми сьогодні опинилися в «тупику». Але це тільки уявна безвихідь.

Ще 20 років тому почали закладати теоретичні основи створення противірусних препаратів, що базуються на знаннях про функціонування і реалізацію вірусних генетичних програм у клітині-хазяї. Найбільш успішними були розробки препаратів на основі антисенсових нуклеотидів (ацикловір і його аналоги), які з успіхом використовують і дотепер. Однак сьогодні розроблювачі таких

препаратів зіштовхнулися з проблемою високої токсичності таких препаратів і незначною різницею між токсичною та ефективною антивірусною дозою таких засобів. Іншою не вирішеною ще проблемою залишається селективний спрямований транспорт антивірусних препаратів у чутливу до даного вірусу клітину. Препарати, що сприяють такому транспорту, також виявилися досить токсичними. Знову ж ми зіштовхуємося з нерозв'язаною проблемою і з необхідністю складного, неефективного емпіричного пошуку.

Із цього випливає тільки один висновок – необхідно кардинально змінювати як теоретичні, так і практичні підходи до розробки антивірусних препаратів. У цій ситуації варто розглянути цю проблему через призму сучасних біотехнологій і сучасних знань про «вірусні програми» і механізми їх реалізації, але з урахуванням багатого досвіду попередніх поколінь, у тому числі й у практичному секторі медицини. У першу чергу, варто звернутися до наступних висновків – «клин клином вибивають» і «подібне лікують подібним» (Парацельс 1493-1541 pp.), а також розглядати функціонування біологічних об'єктів та їх взаємодію як вкрай складні кібернетичні системи, взявши за їх аналога суперпотужні сучасні комп'ютерні системи, тому що вже давно відомо, що принципи функціонування біологічних і комп'ютерних систем як аналогово-цифрових кібернетичних систем – практично однакові. Такий підхід уможливорює використання потужної бази для моделювання і конструювання, максимально наближену до реальних умов і біоб'єктів.

Викладене вище дозволяє використати сучасні досягнення біо- і кібертехнологій у практичній медицині. Найбільш показовими будуть ці технології у практиці терапії парентеральних ВГ. Вже сьогодні має стати рутинною практикою, як і у випадку практичної тактики діагностики та терапії ВГ – дослідження генотипу, «вірусного навантаження», а сьогодні ще й виявлення мутантних форм збудників.

Сьогодні доступність секвенсу дає нам такі можливості:

1. Дослідження «оригінального» геному вірусного збудника або збудників у конкретного пацієнта.
2. Динамічне дослідження геному вірусного збудника у плані виникнення в ньому мутацій, пов'язаних із проведеною противірусною терапією, або інших «еволюційних» мутацій. Дослідження в геномі збудника виду мутацій, їх рівня і

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

співвідношення між початковим або відомим «диким» геномом збудника з його формою, яка мутувала.

3. Залежно від стану геному збудника (виду мутацій) можливість комп'ютерного моделювання його властивостей, а отже – життєздатності, патогенності і вірулентності.

4. Дослідження можливої інтеграції вірусного геному в геном клітин пацієнта. Як об'єкт вже сьогодні можна використати клітини крові лейкоцитарного ряду або гепатоцити, але це вже пов'язане з необхідністю проведення пункційної біопсії.

5. Підбір ефективних засобів етіотропної терапії залежно від стану геному збудника, тому що вже сьогодні відомо, що віруси з певними мутаціями нечутливі або малочутливі до окремих, раніше ефективних протівірусних препаратів. Такі знання дозволяють уникнути використання неефективних етіотропних засобів, а, отже, запобігти можливим побічним ефектам такої терапії, у першу чергу – токсичним, тому що багато протівірусних препаратів досить токсичні й мають високий рівень побічних ефектів, особливо при одночасному використанні декількох препаратів, що вже давно стало практикою в терапії ВІЛ/СНІДу і ВГ.

Крім цього, знання структури геномів збудників і дослідження їх взаємозв'язку з ефективністю існуючих протівірусних засобів дає нам можливість максимально підвищити ефективність етіотропної терапії, а тому створити «новий стандарт» або підхід до терапії вірусних інфекцій, а саме – початковий підбір для кожного збудника і пацієнта максимально ефективного антивірусного препарату або їх комбінацій.

6. Максимально індивідуалізувати етіотропну терапію вірусних інфекцій, а саме – динамічне дослідження змін у геномі збудника дає нам можливість відповідно змінювати режими і дози вже використовуваних протівірусних препаратів, у разі відсутності можливості заміни їх на більш ефективні засоби.

7. Можливість виділення з біологічних тканин і середовищ хворого нових вірусних збудників. Так, у зразку сироватки крові або іншої тканини хворого виділяють пул ДНК і РНК із наступною їх ампліфікацією та фракційним поділом. Далі проводять секвенування геному пацієнта і н.п. ДНК і РНК, виділених з біологічних зразків обстежуваного. Потім здійснюють комп'ютерний порівняльний аналіз н.п. виділених зразків з геномними базами даних відомих вірусів і геному хворого. На заключному етапі ідентифікують в зразку відомі

вірусні геноми, тим самим одержуючи можливість виявлення нових геномів, не пов'язаних ні з геномом хворого, ні з геномами вірусів, які ідентифікують. Таким чином, ми одержуємо можливість виявлення ще невідомих або істотно модифікованих вірусних геномів.

8. І нарешті, ми одержуємо одну з найважливіших практичних можливостей – повторення і накопичення (клонування) геномів виділених від хворого вірусів, що здійснюється за наявності звичайного ампліфікатора вже в умовах звичайної лікарняної лабораторії, з наступним дослідженням ефективності засобів антивірусної терапії, спочатку в комп'ютерних моделях, а також у модельних експериментах у клітинних і безклітинних системах («in vivo» та «in vitro»). Необхідно зазначити, що це можливо вже сьогодні і в умовах невеликих спеціалізованих вірусологічних лабораторій, наприклад на базі міської або обласної санепідемстанції. Крім цього, маючи вірусний геном, його копії та набір стандартних ендонуклеаз, ми вже сьогодні маємо можливість синтезувати комплементарні до різних ділянок цього геному оліго- або полінуклеотиди з наступним моделюванням на їх базі нових антивірусних препаратів із заданими властивостями, наприклад «міток» активації клітинних ендонуклеаз або засобів доставки незворотних хімічних «зшивок» для вірусного геному. Крім цього, сьогодні існують і способи доставки цих продуктів у заражені клітини – віруси-вектори з «контейнерами» для необхідної генетичної інформації [9]. Є сьогодні і крокуючі по ДНК нанороботи, зібрані з олігонуклеотидів [5, 10], яких треба тільки оснастити інструментом для розпізнавання необхідних ділянок вірусного геному з наступним його «виводом з ладу». Ці ДНК-ові роботи можуть бути багаторазово клоновані (ампліфіковані) у будь-якій лабораторії, що має звичайне діагностичне ПЛР-устаткування.

Все наведене вище – аж ніяк не фантастика. Це сучасна реальність і результат розробки методів і доступного устаткування для ампліфікації та секвенсу геномів. Таким чином, у нас сьогодні є універсальні і, головне, – доступні засоби виділення, аналізу, копіювання та клонування, моделювання різних геномів і маніпуляцій з ними [11, 12]. Також з'явилися і продовжують удосконалюватися та стандартизуватися інструменти для таких маніпуляцій на молекулярному рівні і саме вони вже сьогодні доступні та вкрай необхідні практичному сектору медицини.

Накопичено величезний масив знань про геноми, а отже, неухильно наближається якісний перехід від їх числа до розробки зовсім нових практичних підходів до дослідження, аналізу і маніпуляцій з геномами, що дають нам відчутний практичний ефект [4, 5, 10-12]. Сьогодні з розвитком вже існуючих біо- і нанотехнологій ми стоїмо на реальному порозі якісної зміни нашого «людського» світу та неухильного переходу від світу технічних «машин», нехай навіть дуже досконалих – у світ, поки ще рукотворних, а у недалекому майбутньому самовідтворюваних біологічних машин, наділених штучним інтелектом. Все глибше вивчаючи та пізнаючи біологічний світ і самих себе, ми переконуємося, що всі наші досягнення здебільшого скопійовані із вже існуючих біологічних об'єктів. Сьогодні ми фактично вже пізнали таємницю життя – ми дуже багато знаємо про її першооснови, а саме будову і функціонування геномів як програмних продуктів і першооснови всіх біологічних об'єктів. Наступним якісним кроком буде моделювання «нових» геномів для створення та відтворення біологічних «машин» із заданими властивостями. Адже навіть сьогодні реальністю є ген-модифіковані організми (ГМО). Так, нехай це тільки перші, але ж ефективні й успішні кроки.

Але тут виникає вже нова проблема – проблема генної екології або екології генетичних програм. З урахуванням стрімкого розвитку біотехнологій і вже досить розвинутої, потужної і розповсюдженої біотехнологічної промисловості, а також широким розповсюдженням ГМО, відсутністю сьогодні жорстких критеріїв контролю за біотехнологічним забрудненням – вже виникла проблема генного біологічного забруднення довкілля. Вона існує вже давно, але, на жаль, цього ще не збагнули, тому що немає так необхідних і звичних для усвідомлення проблеми – її видимих і відчутних наслідків. У цьому зв'язку можна провести близьку паралель між генним і радіаційним забрудненням – вони невідчутні, можуть бути вповільнені в часі, але їх негативні наслідки – невідворотні.

Проте вже сьогодні є цілий науково-практичний напрямок «синтетична біологія». Її успіхи вражаючі. Так, вже існують синтетичні біологічні конструкції, здатні вбудовуватися не тільки в бактерійні, але й в еукаріотичні клітини [5, 10, 13]. Крім цього, ще кілька років назад на базі Массачусетського технологічного інституту (США) створений «реєстр стандартних біологічних деталей», що вже містить майже тисячу каталожних зразків у вигляді ділянок генів (промоторів, праймерів, термі-

наторів), плазмід, спеціалізованих білків та ін. [14, 15]. Примітно те, що більшість цих деталей створено студентами в рамках щорічного міжнародного конкурсу «Генетично спроектовані машини». Сьогодні активно розробляються автоматизовані роботизовані системи для комбінації біологічних деталей і конструювання з них різних біологічних систем або підсистем, поки ще молекулярних або органельних. Однак варто вказати, що поки ще більш ефективними виявляються не збирачі, а бактерійні саморегулюючі системи (більш ніж на порядок), здатні сприймати генетичну інформацію, обробляти її і синтезувати необхідний продукт. Таким чином, ми можемо назвати ці бактерійні клітини «клітинами-збирачами» [10, 13]. Але ці збирачі є не чим іншим як генмодифікованими бактеріями, які відомі та використовувані нами в біотехнологічній промисловості (виробництво цитокінів, антибіотиків, антитіл та ін.). Доводиться визнати, що поки робот працює гірше, ніж бактерійні клітини. Але це тільки поки. Провідну роль у створенні таких бактерійних збирачів відіграють векторні технології, що використовуються вже не одне десятиліття. Тому ці технології не є кардинально новими, але очевидно те, що вони вийшли на новий рівень розвитку.

Багато деталей біологічних систем нам ще невідомі, а їх складність занадто велика. Варто сказати, що складні біологічні системи вкрай важко конструювати і контролювати. Тут доречно провести аналогію між простим транзистором і його елементним використанням у різних електронних схемах і надскладними комп'ютерними системами, першоосновою яких є всі ті ж транзистори. Різниця в складності і функціях простої електроніки та комп'ютерів величезна, але вони всі створені тою ж людиною і на фактично одній і тій же елементній базі. Виходячи з цього, можна з упевненістю стверджувати, що створення людиною складних саморегулюючих і самовідтворюваних багатоклітинних біологічних систем всього лише справа часу. Але, незважаючи на це, вже існують і функціонують реальні біосинтетичні системи, що дозволяють одержувати необхідні продукти. Так, наприклад, сьогодні створена штучна система синтезу артемізиніну – вискоєфективного протималарійного препарату [15]. Вона створена як продукт 12 різних генів, нехважаючи на всі складності їх взаємодії. Ця генетична конструкція сьогодні одна з найефективніших у галузі синтетичної біології [15]. Таким чином, ми маємо реальну і доступну для багатьох дослідників практичну базу,

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

у тому числі й апаратну, для конструювання та створення нових ефективних біологічних систем і продуктів з необхідними заданими властивостями.

У своїх попередніх роботах я вже говорив про необхідність кардинальної зміни підходів до проведення противірусної терапії [1]. Такої ж кардинальної зміни вимагає і розробка нових засобів етіотропної терапії вірусних інфекцій. Нині, незважаючи на наукові досягнення в фундаментальних галузях біології, фармакології, практичної біотехнології і нанотехнології, пошук і розробка нових ефективних противірусних препаратів, на жаль, є емпіричними, а одержання ефективних засобів противірусної терапії зараз найчастіше є «щасливою знахідкою», а не логічним, успішним і, головне, – прогнозованим результатом цілеспрямованого наукового дослідження. Однак для цього є об'єктивні причини. Незважаючи на реальну простоту будови, вивчені механізми взаємодії з клітиною-хазяїном, віруси дуже швидко стають нечутливими до найсучасніших противірусних препаратів. Найбільш ілюстративним прикладом цьому може стати ситуація, яка склалася із противірусною терапією хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Так, якщо споконвічно така терапія була досить ефективною у випадку застосування одного препарату – азидотимідину (AZT), то сьогодні стандартом терапії стала вже «високоєфективна антиретровірусна терапія» (БААРТ), що передбачає застосування одночасно 3 і навіть 4 антивірусних препаратів з різним механізмом дії [3]. І навіть до такої потужної й різноспрямованої терапії ВІЛ стає згодом стійким, еволюційно створюючи життєздатні мутації. Аналогічна ситуація складається і в терапії парентеральних вірусних гепатитів, грипу та при інших вірусних інфекціях.

Сьогодні є всі необхідні об'єктивні умови, наведені вище, для «якісної» зміни в цій галузі та створення нового покоління ефективних противірусних препаратів. Все готово для цього, але все ж таки ще не відбулося. Як і раніше, сьогодні намагаються «поліпшити» властивості вже використовуваних препаратів, що по суті є регресивним напрямком досліджень. До противірусної терапії необхідний підхід, аналогічний при проведенні антибактерійної терапії – виділення збудника та найважливіше – визначення його чутливості до етіотропних препаратів. На перший погляд це здається нереальним, але фактично вже широко використовується на практиці. Прикладом може бути етіотропна терапія хворих на гепатит С, де дослідження генотипу збудника є

практично обов'язковим і визначає подальшу тактику противірусної терапії, а саме її якісний склад і тривалість [16-18].

Якщо при багатьох поліетіологічних бактерійних інфекційних захворюваннях (пневмонії, сепсис, гнійні менінгоенцефаліти та ін.), особливо у випадку анаеробної етіології захворювання, бактерійний збудник залишається невідомим – антибактерійна терапія вимушено призначається фактично емпірично препаратами широкого спектру дії з існуючого сьогодні великого арсеналу антибіотиків, то в більшості випадків вірусних інфекцій ми маємо вірогідну й оперативну інформацію про збудника. Однак арсенал противірусних високоєфективних препаратів для системного використання сьогодні залишається досить убогим. Крім цього, не слід забувати і про серйозні токсичні побічні ефекти цих препаратів, що робить визначення чутливості до них збудників не тільки доцільним, але й одним з обов'язкових досліджень, особливо якщо буде потреба проведення тривалої терапії.

Саме чутливість вірусних збудників до етіотропних препаратів є основною проблемою терапії вірусних інфекцій.

Ми ще багато чого не знаємо або, можливо, ці знання були «загублені» раніше! Наша цивілізація за дуже короткий відрізок часу вже створила складні кібернетичні системи – комп'ютери та їх програмне забезпечення. Комп'ютерні системи за своєю організацією і принципами функціонування стають все більше схожими на живі біологічні об'єкти та з кожним новим етапом розвитку ступінь цієї подібності продовжує стрімко рости. У недалекому майбутньому буде створений і штучний інтелект. Ми вже сьогодні стоїмо на порозі цієї події. Фактично ми вже підійшли до реальної можливості створення нового продукту – «самих себе», де як матеріальний субстрат (тіло, органи, системи і тканини) будуть виступати складні інженерні модулі та системи, створені з композитних матеріалів. Як «душа» і носій «генетичної спадкової» інформації, що наділяють ці системи інтелектом і дають їм здатність до мислення та самовідтворення, використовуватимуться комп'ютерні програми, створені людиною разом з «машинами». Саме «спільно», тому що за своєю психологічною суттю нове покоління мислячих систем буде значною мірою залишатися «людьми». Збудуться прогнози та матеріалізуються герої і події творів фантастів. Адже теоретичні основи робототехніки були закладені ще в середині 20 століття А. Азімовим, який ще тоді

сформулював «три основних закони робототехніки» – законів створення і, головне, функціонування «мислячих» роботів [19]. Вони вкрай прості, логічні, а тому універсальні. Головне в них – безпека мислячих систем для людини та собі подібних, а також активне співробітництво і співіснування «нових і саме живих істот» з людською расою. Слід зазначити, що і у цій ситуації збулися прогнози вчених і фантастів про можливість існування та взаємопроникнення один в одного різних форм життя.

Навіть у цьому немає конфлікту з релігією. Адже Творець або Творці створили нас «за своїм образом і подобою» і «дали нам (деяку) волю», у тому числі можливість самим творити «нові форми життя», подібні нам, тим самим наблизивши нас до Творця або Творців.

Виникає доречне запитання. Навіщо необхідний такий екскурс і прогнози? Створивши собі подібних, ми створюємо реальну можливість через максимально наближену і подібну нам модель пізнати самих себе та інтимні механізми нашої взаємодії з біосферою і планетою в цілому, нашу роль і, можливо, зміст нашого існування. Це реальний універсальний механізм і інструмент, який ми поступово, але неухильно опановуємо. Вже сьогодні досягнення сучасних технологій, у тому числі і біотехнологій, дають нам до деякої міри таку можливість. Можливо, у свій час, і ми були такою «моделлю» для наших Творців. Очевидно те, що це не суперечить відомим основним законам розвитку природи і соціуму.

Необхідно також сказати і про те, що, створивши нову «форму життя» (кібернетичні системи), ми задовго до цього вже запропонували і відповідні «інфекційні хвороби» – вірусні програми, здатні до проникнення в кібернетичні системи, реплікації і накопичення в них з наступною передачею через «портالي введення» при взаємодії систем між собою.

Але, незважаючи на «розвиненість» нашої цивілізації і її досягнення, людина як біологічний об'єкт залишається вкрай вразливою. Передусім це стосується загрози з боку вірусів. Незважаючи на гадану простоту організації, структури і особливо геному вірусів, максимальний обсяг якого навіть у «найскладніших» з них не перевищує 200 генів, порівняно з нами (у генетичному апараті людини міститься близько 30 тисяч генів), віруси з неймовірною легкістю і швидкістю можуть вивести чутливий до них складно організований біологічний об'єкт «з ладу», порушивши його функціо-

нування аж до загибелі. Реальних прикладів цьому незліченне число, починаючи з «банальних» респіраторних вірусних інфекцій і закінчуючи ВІЛ/СНІДом, геморагічними гарячками і сказом. Найбільш показовий у цьому випадку нейротропний вірус сказу, який напряду і незворотно уражає клітини вітальних центрів мозку людини та тварин. І якщо при інших, навіть найтяжчих і найнебезпечніших вірусних інфекціях у людини є якийсь шанс вижити, то у випадку захворювання на сказ – загибель біологічного об'єкта неминуча.

Незважаючи на свою «простоту», не будучи навіть за сукупністю ознак «живими» біологічними об'єктами, а лише звичайними невеликими генетичними програмами, які здатні до самовідтворення і, головне, до модифікації в «живих» біосистемах (за рахунок різних видів мутацій), віруси сьогодні становлять реальну загрозу людству як біологічному виду. Передусім за рахунок того, що ми сьогодні, незважаючи на простоту «вірусів», не маємо від них реальних засобів захисту у випадку інфікування та початку вірусної реплікації. Відразу ж виникає логічне запитання – ми керуємо вірусами, чи вони нами? Недарма останнім часом з'являються наукові праці про здатності до колективного мислення у мікробних колоній і асоціацій, що розглядають ці асоціації як багатоклітинні системи, які можна вже розцінювати як цілісний біологічний об'єкт [13]. У мікросвіті є свої віруси – бактеріофаги, а також віруси найпростіших, а отже і вони, їх функції та саме існування можуть керуватися за рахунок вірусів. Фактично віруси в біологічному світі є універсальними регуляторами його діяльності та існування, роль яких нам досі повністю невідома, але сьогодні сприймається нами як негативний фактор. Виняток становлять ті віруси, які використовуються нами в біотехнологіях для створення: засобів боротьби з бактеріями (бактеріофаги); засобів боротьби з окремими біологічними видами (у тому числі з рослинами, тваринами, комахами та ін.); засобів спрямованого переносу та інтеграції генетичної інформації (створення ГМО). Не можна також виключити і роль вірусів у модифікації нашого геному, а отже і їх роль в еволюції людини як біологічного виду.

У чому ж причина нашої беззахисності від вірусної інвазії? Як створити ефективні засоби антивірусного захисту? Одним з можливих шляхів вирішення проблеми може бути створення комп'ютерних моделей, у яких людина буде представ-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

лена як надскладна біологічна кібернетична система, а віруси – вже існуючими або знову створеними вірусними й іншими «шкідливими» комп'ютерними програмами. Окремі комп'ютерні моделі, незалежно від наведеної проблеми, вже реально існують, але використовуються в іншій галузі знань і діяльності людини.

Так, комп'ютерні противірусні програми – реальна діюча модель нашої імунної системи. Процес розпізнавання «шкідливих» програм (комп'ютерних вірусів), які намагаються впровадитися в «систему» через портали введення із зовнішніх носіїв інформації (дискет, лазерних дисків, зовнішніх «твердих» дисків, глобальної мережі Інтернет), починається з процесу аналізу програмної інформації, що вводиться в систему, і розпізнавання в ній «цілих» вірусних програм або їх «маркерних» ділянок шляхом зіставлення даних про віруси, що втримуються в базі даних антивірусних програм, з інформацією, що вводиться (кодовими послідовностями). У випадку збігу – програма розпізнається як вірусна і до неї застосовуються наступні можливі заходи впливу – видалення, блокування, переміщення в «карантин», заборона на введення та ін. Наведене вище ілюструє й істотну відмінність принципів роботи антивірусних програм від механізмів розпізнавання чужорідної інформації нашою імунною системою. Так, імунна система не може безпосередньо аналізувати та розпізнавати чужорідний генетичний матеріал, а здатна взаємодіяти тільки з його продуктами, як правило, білками або їх складними сполуками (гліко-, ліпо- і рідше нуклеопротейдами), представленими у вигляді антигенів. Таким чином, незважаючи на мільйони років еволюції, складні біологічні об'єкти (ссавці, у тому числі й людина) так і не змогли створити ефективну систему захисту від зовнішньої чужорідної генетичної інформації, що вводиться в них, навіть від її найбільш простих варіантів – вірусів, що містять у своєму геномі мізерне число генів.

Можливо, така система в людини заблокована, можливо, вона нам ще невідома або взагалі відсутня. Однак, якщо така система відсутня або заблокована, то з врахуванням принципу доцільності «еволюційного відбору» природою, така ситуація повинна бути доцільною і переслідувати певну мету.

Фактично ми беззахисні перед вірусною інвазією «невідомими» нашій імунній системі вірусами. Це можуть бути і «нові» віруси, мутанти вже відомих вірусів, а також віруси, створені сучасною біо-

технологією. Стає очевидним, що ми фактично є «відкритою системою» для введення «необхідних» генетичних програм, що використовують у вигляді векторів введення різні віруси. Якщо це саме так, то, таким чином, досить просто «керувати» або навіть модифікувати складні біоб'єкти. Навіщо, кому або чому це потрібно – поки невідомо і не є предметом нашого дослідження. Але варто зазначити, що висловлені припущення вже сьогодні знайшли своє підтвердження в досягненнях сучасної біотехнології. Передусім це стосується створення та широкого розповсюдження на планеті ГМО.

Така «відкритість» і використання принципів функціонування комп'ютерного антивірусного захисту дає нам реальний шанс створити, нехай поки теоретично, реальну систему індивідуального захисту від чужорідної вірусної генетичної інформації. Необхідно використати давно всім відомий принцип, сформульований народною мудрістю, або використовуючи сучасну мову, продукт колективного інтелекту – «клин клином вибивають». Дійсно, комп'ютерні антивірусні програми, активно взаємодіють з іншим програмним забезпеченням, у тому числі і з вірусними програмами або продуктами їх інфікування. Всі ці програми мають той самий код, єдині принципи побудови цього коду в складні програми. Продукти цих програм – також програми з тим же кодом.

Оскільки наше «програмне забезпечення» (наш геном) і геном вірусів мають той же генетичний код, представлений всього лише чотирма нуклеотидами (4 для ДНК і 4 для РНК), а також те, що в клітині при вірусній інвазії відбувається взаємодія геномів клітини та вірусу (фактично генетичних програм), реальним є створення діючої комп'ютерної моделі антивірусного захисту людини і його геному за аналогією з принципами роботи антивірусних комп'ютерних програм.

Підтвердженням такої можливості є практично повна аналогія взаємодії програмних кодів при вірусній інвазії як у комп'ютерне програмне середовище – комп'ютерних вірусів, так і при взаємодії геномів вірусів з біологічними об'єктами. Так, у випадку комп'ютерних програм це взаємодія цифрових кодів, з яких створені ці програми, а в біосвіті цими кодами є біологічні молекули – нуклеотиди. Але в обох випадках це програмні коди! Така глибинна аналогія – першооснова принципів будови комп'ютерних і біологічних об'єктів і дає нам можливість для створення зазначеної вище моделі.

Для цього сьогодні є всі реальні матеріальні способи і засоби. Так, необхідно використати на практиці секвенування патогенних для людини геномів різних вірусів і створити на їх базі реально матеріально існуючі «генетичні антивірусні бази», тобто набори у вигляді «банку» вірусних нуклеїнових кислот (ДНК або РНК).

На наступному етапі для нагромадження таких «інформаційних баз» необхідне використання методів реплікації ДНК і РНК за допомогою вже рутинної ПЛР в її різних модифікаціях.

Таким чином, ми маємо можливість створення необмеженого числа таких баз даних, які можуть постійно і динамічно оновлюватися як «новими» вірусами, так і модифікаціями вже відомих вірусних геномів. Крім цього, такі «бази даних» геномів дають реальну можливість поповнення таких баз імовірнісними новими геномами, отриманими шляхом прогностичного математичного моделювання, які також можуть бути легко матеріалізовані за допомогою ПЛР.

Поряд з реальною базою вірусних ДНК і РНК паралельно необхідне створення і інформаційних комп'ютерних баз даних вірусних геномів, що суттєво розширить можливості прогностичного аналізу. Однак, створення реальних баз вірусних геномів у вигляді баз ДНК і РНК може таїти в собі досить серйозну біологічну небезпеку. Передусім це стосується повноцінних вірусних геномів, здатних до реплікації, транскрипції і трансляції навіть у безклітинних системах, з наступною самозбіркою з утворенням вірусних часток, здатних до інфікування біооб'єктів. Тому створення цифрових комп'ютерних баз даних вірусних геномів може забезпечити необхідну безпеку. Щоправда, необхідне існування і реальних матеріальних баз, що містять власне вірусні геноми. Вирішити проблему безпеки в цій ситуації можна тільки жорстким маркуванням таких геномів, простіше маркуванням їх структурних одиниць, а саме самих нуклеотидів. Такі мітки повинні бути постійними з обов'язковою «забороною» видалення мітки за допомогою молекулярної трансформації і модифікації таких міток за рахунок природних клітинних механізмів. Така система маркування припускає також і обов'язкове створення штучних біологічних структур для розпізнавання цих міток, а також розробку біологічних «засобів» і механізмів руйнування «мічених» нуклеотидів, а також ДНК і РНК, до складу яких вони входять. Найбільш імовірним і оптимальним претендентом на цю роль можна обґрунтовано вважати генно-інженерні фермен-

ти із заданими властивостями, що також сьогодні є цілком реальним і може бути практично реалізоване. Паралельно необхідне створення також клітинних або краще безклітинних систем для їх синтезу та відтворення.

Аналіз наведеного вище матеріалу дозволив сформулювати один з можливих етапних універсальних шляхів оперативного виявлення та ліквідації вірусів в інфікованій «клітині-хазяїні»: 1 – виділення пулу вірусів від хворого; 2 – секвенс пулу вірусних геномів і їх мутантних варіантів; 3 – синтез праймерів для детекції виділених вірусних геномів; 4 – підшивка до праймерів активних «міток» для клітинних ендонуклеаз; 5 – активація клітинних ендонуклеаз.

Пошук універсальних підходів проведення противірусної терапії при величезному поліморфізмі вірусів, насамперед генетичному, та їх здатності до швидких, найчастіше маючих значну еволюційну спрямованість мутацій, проілюстрував необхідність пошуку «слабких місць» вірусної репродукції в клітині, загальних для всього різноманіття цих біологічних об'єктів. Детальний аналіз механізмів репродукції вірусів показав, що найбільш важливими загальними і ключовими етапами вірусної реплікації є транскрипція вірусного геному і його продуктів у вигляді вірусних і-РНК, а також трансляція вірусних і-РНК з утворенням вірусних структурних і неструктурних білків. Саме ці два етапи є найбільш прийнятними та уразливими для застосування універсальних підходів у розробці противірусних препаратів.

Крім цього, найкращим місцем для реалізації активності противірусних препаратів є цитоплазма інфікованої клітини-хазяїна, тому що саме в ній відбуваються основні етапи їх репродукції, а саме трансляція транскрипту і самозбірка вірусів. Адже для багатьох видів вірусів весь цикл їх репродукції відбувається в цитоплазмі.

Так, реплікація геномів ДНК-вірусів і ретровірусів також є універсальним процесом у репродукції вірусів, але відбувається цей процес у ядрі клітини, повністю забезпечується клітинними ферментами і пластичним матеріалом, тому фактично нічим не відрізняється від клітинних фізіологічних і пластичних механізмів, що відбуваються в ядрі клітини. Єдиною значимою відмінністю вірусної реплікації є переважна реалізація вірусного геному за рахунок «перемикання» клітини із синтезу власних ДНК та і-РНК на вірусні, що реалізується за рахунок регуляторної дії «ранніх» вірусних білків (репресорів) на геном клітини-хазяїна. Тому

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

для блокування вірусної реплікації на цьому етапі необхідне блокування власне клітинних механізмів реплікації ДНК, які забезпечують життєдіяльність самої клітини, що робить такий підхід важкоореалізованим, принаймні, ще сьогодні. У цьому випадку необхідні вкрай селективні способи та засоби блокування саме реплікації вірусного геному без блокування реплікативних механізмів самої клітини. Такі засоби існують. Наприклад, аномальний нуклеозид ацикловір (9-(2-гідроксietоксиметил)-гуанін), спорідненість якого до вірусної ДНК в 3 000 разів вища, ніж до клітинної. Але це більшою мірою «випадкові» знахідки. Слід також зазначити, що для активації препарату необхідні вірусні ферменти (тимідинкіназа), а також крайню селективність дії ацикловіру, який активний тільки відносно вірусів герпесу 1-2 типів і практично неефективний навіть до інших типів вірусів тієї ж групи. Ці дані ілюструють неможливість використання такого підходу для створення універсальних протівірусних засобів.

Також складною проблемою є доставка протівірусних засобів саме у клітину. Особливі труднощі має такий транспорт безпосередньо в ядро клітини, де і відбуваються основні процеси реплікації вірусного геному для багатьох видів вірусів.

Це ще раз підтверджує те, що ефективними універсальними антивірусними засобами будуть ті, механізм дії яких буде реалізовуватися в цитоплазмі клітини. Так, вдасться уникнути впливу безпосередньо на реплікативний апарат клітини і блокувати в цитоплазмі вірусний транскрипт (вірусні і-РНК), процеси його трансляції і відповідно самозбірку вірусів. Для вірусів, які реплікуються в цитоплазмі (в основному РНК-ові), можлива розробка універсальних засобів блокування власне вірусної реплікації, аналогічних для блокування вірусного транскрипту, що має ту ж природу, а саме РНК, яка для багатьох вірусів є і геномом, і «ранньою» і-РНК.

Таким чином, найбільш раціональне й універсальне блокування вірусних геномних РНК, а також «зворотних» РНК-ових копій вірусних геномних ДНК та і-РНК (транскрипту), процесів трансляції цих вірусних і-РНК, а отже і синтезу вірусних білків, що дозволить повністю перервати вірусну репродукцію в клітині. Також варто сказати про можливість розробки способів і засобів конформаційної і біохімічної модифікації неструктурних і структурних вірусних білків і їх РНК і ДНК у цитоплазмі, що зможе блокувати самозбірку вірусів –

один з важливих і останніх етапів репродукції вірусів у клітині.

До такого ж висновку прийшла і Природа. Так, еволюція систем протівірусного захисту привела до створення й удосконалювання системи генетичного контролю – системи інтерферонів, протівірусні ефекти якої реалізуються саме в цитоплазмі за рахунок способів і засобів руйнування вірусного транскрипту та блокування його трансляції. Основними властивостями системи інтерферонів (ІНФ) є: 1 – ІНФ видоспецифічні! і діють в індивідуумів тільки в межах одного виду (людський ІНФ тільки в людини); 2 – β - і γ -ІНФ кодуються в різних хромосомах, а α -ІНФ кодується в одній хромосомі; 3 – ІНФ – це глікопротеїди, але вуглеводна частина ІНФ не відіграє істотної ролі в активності білкової (основної) частини ІНФ; 4 – і-РНК для ІНФ також піддається процесингу або сплайсингу; 5 – гени ІНФ при транскрипції мають праймер, промотор, регулятор транскрипції, екзони та інтрони; 6 – ІНФ мають специфічні рецептори і вони також кодуються певними генами! (це і можуть бути гени, що визначають чутливість до ІНФ!); 6 – в ІНФ два молекулярних шляхи прояву антивірусної активності (наведені нижче); 7 – давно вже відомий (більше 30 років) ген або локус в одній із хромосом (21-й хромосомі), відповідальний за чутливість до ІНФ. Сьогодні оцінку чутливості до ІНФ, точніше можливої ефективності протівірусної терапії, визначають за аналізом поліморфізму гену, який кодує синтез λ -ІНФ (ІЛ28В – ІНФ 3-го типу), або ділянці геному, яка лежить поблизу цього гену [2, 20].

ІНФ через вкрай складний каскадний механізм викликає дерепресію окремих з генів і в клітині починається активний синтез ферментів 2,5-олігоаденілатсинтетази та протеїнкінази. Продукт першого ферменту – 2,5-олігоаденілат селективно активує та переключає дію клітинних нуклеаз на вірусний транскрипт, який піддається руйнуванню. Протеїнкіназа після синтезу може додатково активуватися вірусними реплікативними комплексами та двонитковою РНК. Цей фермент фосфорилує α -субодиницю фактора, який ініціює трансляцію (eIF-2), блокуючи функцію цього фактора, чим запобігає синтезу вірусних білків [2, 20]. Протеїнкіназа не має вираженої селективності, а eIF-2 необхідний і для синтезу клітинних, і для синтезу вірусних білків. Однак селективність досягається саме локальною активацією протеїнкінази за рахунок її активації і двонитковими вірусними РНК. Вочевидь, що другий механізм реалі-

зації дії ІНФ досить обмежений у своїй універсальності, тому що вимагає для реалізації саме двониткової вірусної РНК, яку утворюють не всі види вірусів.

Наведене вище доводить те, що створення універсальних засобів блокування вірусного транскрипту та трансляції вірусних білків – саме той шлях, відібраний у процесі еволюції «експериментально» протягом багатьох мільйонів років, що необхідний нам для створення ефективних засобів антивірусного захисту.

Сучасні досягнення молекулярної біології в галузі операцій з РНК і ДНК дозволяють секвенувати і синтезувати практично будь-які нуклеотидні послідовності фактично якої завгодно довжини. Ці можливості дають нам реальний, практичний і унікальний інструмент для аналізу вірусних геномів і синтезу до них комплементарних нуклеотидних послідовностей (назвемо їх антигеномом і анти-транскриптом), здатних селективно зв'язуватися з необхідною послідовністю у вірусному геномі або його транскрипті. Це вже перший крок у створенні селективних антивірусних препаратів.

Зв'язок між вірусною НК або її транскриптом з антигеномом або анти-транскриптом не дуже сильний і може бути дезінтегрований полімеразами або рибосомними комплексами. Для створення сильного зв'язку необхідний хімічний зв'язок між комплементарними ділянками НК або створення в антигеномі й анти-транскрипті «якірних» ділянок, які і будуть хімічно взаємодіяти з первинної ДНК, РНК або їх транскриптом. Такі роботи були проведені більше 10 років тому і ці «якірні» ділянки були названі інтеркаляторами [20, 21]. Однак цей шлях створення антивірусних засобів виявився нездійсненним внаслідок низької селективності інтеркаляторів, які блокували і НК клітини-хазяїна, а необхідні для інтеркаляторів протівірусні концентрації виявилися цитотоксичними. Необхідно також відзначити, що вільний транскрипт (не пов'язаний з рибосомами) у вигляді і-РНК, незважаючи на його «захищеність» від нуклеаз, швидко руйнується в клітині. В середньому період життя вільної і-РНК у клітині не перевищує 5-6 хв. [22], що створює додаткові складності для ефективного впливу на ці НК антивірусними препаратами.

Важко переборним бар'єром для реалізації цього шляху створення антивірусних препаратів є складність доставки таких антигеномів і анти-транскриптів у клітину через її мембранні утворення і селективний активний транспорт, не призначений для цих олігонуклеотидів. Але, незважаю-

чи на це, саме цей напрямок конструювання протівірусних засобів дозволяє вкрай індивідуально підходити до створення антивірусних препаратів до будь-яких варіантів вірусів, що навіть швидко змінюються (мутують). Залишається вирішити проблеми з доставкою антигеномів і анти-транскриптів у клітину, створення їх міцного зв'язку з первинної ДНК, РНК і їх транскриптами, а також селективну і локальну активацію клітинних нуклеаз, які швидко зруйнують вірусні ДНК, РНК і їх і-РНК.

Проблему доставки антигеномів і анти-транскриптів у клітину можна вирішити за допомогою векторних вірусних технологій, які дозволяють доставляти необхідний геномний матеріал у клітину, що може в ній реплікуватися та транскрибуватися.

Таким чином, ми впритул підійшли до вирішення проблеми створення універсальних і індивідуальних антивірусних засобів. Дійсно, сьогодні ми маємо можливість реальної практичної векторної доставки необхідного генетичного (інформаційного) матеріалу в клітину [1, 9, 10], минаючи вкрай складний шлях введення в неї та її структури вже готових антивірусних продуктів, що у більшості випадків просто неможливо. Вже сконструйовані реально діючі молекулярні олігонуклеотидні нанороботи, здатні специфічно зв'язуватися з певними ділянками ДНК і здійснювати по ній понуклеотидний рух [9, 10]. Сьогодні ми можемо внести в «контейнерні зони» вірусів-векторів інформацію для синтезу білків, ферментів, в тому числі і ендонуклеаз [9, 10]. Крім цього сьогодні ми також маємо можливість комп'ютерного моделювання різних білків зі спеціальними сайтами зв'язування та спеціалізованими вузько спрямованими функціями.

Отже, сьогодні фактично вирішені 3 основні проблеми для створення універсальних антивірусних засобів: 1 – можливість векторної доставки інформації, необхідної для створення (синтезу) у клітині антивірусних компонентів; 2 – можливість нагромадження в клітині за рахунок природних процесів реплікації та транскрипції молекулярних олігонуклеотидних нанороботів (про яких наведено вище); 3 – можливість синтезу в клітині, також за рахунок реалізації генетичної «програми» вектора і природних процесів транскрипції та трансляції, необхідних білкових структур, що володіють специфічним зв'язуванням з антивірусним комплексом і вірусними НК, а також володіють у відношенні вірусної ДНК і РНК

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

нуклеазною активністю, яка дозволяє специфічно руйнувати пул вірусних НК.

На практиці це буде реалізовано в такий спосіб. У контейнерні зони вірусу-вектору вносять генетичну інформацію про всі компоненти антивірусного комплексу, які наведені вище. Далі вектор практично безперешкодно і головне локально та вкрай специфічно за рахунок рецепторної взаємодії із клітиною вносить у неї необхідну генетичну інформацію про синтез компонентів антивірусного комплексу. Після цього відбувається реалізація цієї інформації за рахунок синтезу пулу молекулярних олігонуклеотидних нанороботів зі специфічними сайтами зв'язування і синтезу еквівалентного пулу необхідних рецепторних білків і нуклеаз. Далі можлива самозбірка антивірусного комплексу та пошук ним у клітині вірусних НК. Після цього відбувається розпізнавання на цих НК певних, суворо специфічних саме для даних вірусних НК сайтів з нуклеотидів, посадка на них цілого антивірусного комплексу або наноробота з наступним приєднанням до нього векторної нуклеази і з'єднувальних білків. Після цього комплекс або сам наноробот рухаються до певної ділянки вірусної НК, де векторна нуклеаза проявляє свою активність, дезінтегруючи вірусний геном або його транскрипт, припиняючи тим самим репродукцію патогенного вірусу.

Такий підхід дасть можливість і шанс на життя хворим, інфікованим смертельними вірусами. Передусім це стосується сказу, перед яким людство залишається ще абсолютно безсилим (у випадку розвитку хвороби). Крім цього, описаний підхід може використовуватися і як потужний засіб профілактики гострої вірусної інвазії, правда, з необхідністю наступної імунізації. Варто також сказати і про використання цього підходу до дії на пухлинні клітини з метою регуляції їх життєвого циклу.

Віруси-вектори та внесена ними в клітину генетична інформація повинні бути безпечними для здорової неінфікованої патогенними вірусами клітини, а також можуть бути розпізнані і вилучені з неї за рахунок природних біологічних процесів, що відбуваються в клітинах. Тому однією з умов безпеки такої технології повинне стати особливе маркування компонентів антивірусного комплексу (як нанороботів, так і білків), що дозволяє відрізнити їх від функціональних і морфологічних елементів клітини-хазяїна. Це дозволить, якщо буде потреба, виявити такі комплекси в клітині і успішно їх дезінтегрувати або видалити (питання безпеки частково були розглянуті вище). Пере-

фразовуючи 3 основні закони робототехніки, що забезпечують безпеку нових технологій для людини у плані створення векторних антивірусних комплексів, їх можна викласти наступним чином:

1) технологія не може заподіяти шкоду людині або своєю бездіяльністю допустити, щоб людині була заподіяна шкода;

2) технологія повинна бути повністю керована людиною, крім тих випадків, коли це суперечить пункту 1;

3) технологія як біологічний об'єкт, може мати можливість для самозбереження та репродукції в тій мірі, у якій це не суперечить пунктам 1 і 2.

Саме ці положення зможуть зробити для нас нові векторні технології керованими, а головне – безпечними.

Наведене вище яскраво ілюструє реальність і швидко практичну реалізацію універсального підходу в створенні нових антивірусних засобів, які мають ту ж природу, що і збудники вірусних хвороб. Необхідні спільні зусилля фахівців в галузі молекулярної біології, вірусології, генетики і фахівців з клінічної інфектології для прискорення та практичної реалізації проекту, результатом якого буде створення високоефективних та індивідуальних антивірусних препаратів.

Література

1. Бондаренко А.М. Лікування гепатиту С – фармакологічна лотерея? / А.М. Бондаренко // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 94-104.
2. Букринская А.Г. Молекулярные основы патогенности вирусов / А.Г. Букринская, В.М. Жданов. – М.: Медицина, 1991. – 256 с.
3. Пандемический грипп 2009 г. в России. Диагностика и молекулярно-биологические характеристики вируса / М.Ю. Еропкин, Т.М. Гудкова, Д.М. Даниленко и др. // Вopr. вирусологии. – 2011. – № 1. – С. 17-21.
4. Черч Дж. Каждому по геному / Джордж Черч // В мире науки. – 2006. – № 4. – С. 30-39.
5. Нейдриан Симан. Двойная спираль / Нейдриан Симан // В мире науки. – 2004. – № 9. – С. 23-31.
6. Кулес В.Г. Клиническая фармакогенетика / В.Г. Кулес. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 248 с.
7. Имянитов Е.Н. Применение молекулярно-генетического анализа для выбора противоопухолевой цитостатической терапии / Е.Н. Имянитов, В.М. Моисеенко // Онкогематология. – 2007. – № 3. – С. 4-8.
8. Комбинированная терапия больных хроническим вирусным гепатитом В, резистентных к лечению ламивудином / И.П. Баранова, А.А. Шульдяков, М.Х. Турьянов и др. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. – 2006. – № 2. – С. 7-13.
9. Научные разработки НИУ РАМН – практическому здравоохранению / Под ред. М.И. Давыдова. – Москва, 2004. – Вып. 4. – 224 с.

10. Нанотехнологии. Азбука для всех / Под ред. Ю.Д. Третьякова. – М.: Физматлит, 2008. – 368 с.
11. Бененсон Я. Компьютеры из ДНК / Я. Бененсон, Эхуд Шапиро // В мире науки. – 2006. – № 9. – С. 35-41.
12. Макдональд Дж. Для работы и развлечений / Дж. Макдональд, Д. Стефанович, М. Стоянович // В мире науки. – 2010. – № 3. – С. 63-72.
13. Биофабрики будущего / Д. Бейкер, Р. Вейс, Д. Джекобсон и др. // В мире науки. – 2006. – № 9. – С. 26-34.
14. Baker M. Synthetic genomes: The next step for the synthetic genome / Monya Baker // Nature. – 2011. – Vol. 473, N 7347. – P. 403-408.
15. Kwok R. Five hard truths for synthetic biology / R. Kwok // Nature. – 2010. – Vol. 463, N 7279. – P. 288-290.
16. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection / Huang Y., Yang H., Borg B.B. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. (PNAS) USA. – 2007. – Vol. 104, N 3. – P. 985-990.
17. Changes in gene expression during pegylated interferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C virus distinguish responders from nonresponders to antiviral therapy / M.W. Taylor, T. Tsukahara, L. Brodsky et al. // J. Virology. – 2007. – Vol. 8. – P. 3391-3401.
18. Hepatic gene expression and prediction of therapy response in chronic hepatitis C patients / N. Selzner, L. Chen, I. Borozan et al. // J. Hepatology. – 2008. – Vol. 48, N 5. – P. 708-13.
20. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
20. Азімов А. Я, робот / Айзек Азімов : Пер. с англ. – К.: Веселка, 1987. – 271 с.
21. Скрипаль І.Г. Теорія і практика створення антисигнальних олігодезоксирибонуклеотидів як універсальних антимікробних засобів / І.Г. Скрипаль // Мікробіол. журнал. – 1997. – Т. 39, № 5. – С. 67-82.
22. Стайер Л. Биохимия: в 3-х т. / Л. Стайер : Пер. с англ. – Т. 3. – М.: Мир, 1985. – 400 с.

PROSPECTS OF THE DEVELOPMENT OF WAYS AND MEANS OF ANTIVIRAL THERAPY

A.M. Bondarenko

SUMMARY. In the article the analysis of application of basic modern means and methods of antiviral therapy, modern biotechnologies, achievements of molecular biology and genetics is made. On the basis of these data the author gives practical ways and means of antiviral therapy and prospect of their development in the future. Special attention is given to vector technologies. The necessity of active search of new means and methods of antiviral therapy is proved.

Key words: antiviral therapy; biotechnologies.

Отримано 1.08.2011 р.

Л.Г. Кравченко, Т.І. Рижикова, Л.П. Радюк, А.О. Нікітіна, Л.П. Мельник

ВИПАДОК ДИРОФІЛЯРІОЗУ В ПІДЛІТКА

Одеський національний медичний університет, дитяча міська лікарня № 2

Наведено випадок рідкісної форми трансмісивного гельмінтозу в підлітка, спричиненого *Dirofilaria repens*. Клінічними проявами захворювання були відчуття дискомфорту та персистуючий свербіж у вусі, еозинофілія.

Ключові слова: дирофіляріоз, клінічні особливості, підліток.

Дирофіляріоз належить до рідкісних форм трансмісивних гельмінтозів у людей. Проте в останні роки спостерігається підвищення захворюваності, що пов'язують із потеплінням клімату, змінами екології, зростанням міграційних процесів, туристичних подорожей в країни високого ризику дирофіляріозу (регіон Середземномор'я, Шрі-Ланка, Грузія тощо), де гельмінти мешкають у водоймищах [1, 2].

Збудниками дирофіляріозу є *Dirofilaria repens*, *Dirofilaria immitis* – нематоди родини *Filaridae*, які паразитують у тварин (псових, котятих, білячих), у поодиноких випадках – у людей. Переносниками гельмінтів є комарі, зрідка блохи, сліпні, кліщі. В організмі хазяїна *D. repens* паразитує під шкірою, *D. immitis* – у внутрішніх органах, у крові людей, на відміну від тварин, мікрофілярій зазвичай немає.

Після укусу комара інкубаційний період триває від 1 до 24 міс. Першими клінічними ознаками інвазії *D. repens* є поява під шкірою невеликого інфільтрату, який приймають за атерому, фіброму тощо. Привертає увагу рухливість пухлин, що пов'язано зі здатністю гельмінта пересуватись під шкірою на декілька сантиметрів за добу. Найчастіше описують локалізацію в ділянці голови (повіки, очі), шиї. Діагноз верифікують після оперативного втручання, а також за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції, імуноферментного аналізу [1-3].

Наводимо клінічний випадок.

Хлопець 17 років, ушпиталений в пульмонологічне відділення зі скаргами на підвищення температури тіла до 38° С, кашель, свербіж та відчуття дискомфорту в правому слуховому проході. При детальному зборі анамнезу з'ясовано, що неприємні вушні симптоми персистували протягом останніх двох місяців, втім до лікарів підліток не звертався. При обстеженні за клінічними та рентгенологічними даними діагностовано правобічну сегментарну пневмонію, з при-

воду чого хворий отримав курс ампісульбіну з азитроміцином, симптоматичну терапію.

Консультований отоларингологом, який не виявив запальних змін, але не виключив алергічний генез, призначив софрадекс, еріус.

Загальний аналіз крові: ШОЕ 18 мм/год, лейкоц. 6,4 Г/л, еоз. 4 %, п. 1 %, с. 61 %, лімф. 27 %, мон. 7 %, СРБ ++. У динаміці: ШОЕ 8 мм/год, лейкоц. 5,7 Г/л, еоз. 16 %, п. 1 %, с. 36 %, лімф. 42 %, мон. 5 %.

Імуноферментний аналіз на аскаридоз, токсокароз, опісторхоз, трихінельоз, лямблійоз, хламідіоз, мікоплазмоз – негативний.

На 8-й день терапії респіраторні симптоми регресували, свербіж у вусі турбував епізодично. При почісуванні вуха хлопець витяг шматочок «нитки» білувато-сіруватого кольору, завдовжки до 6 см. Матеріал передано до паразитологічної лабораторії Одеської обласної СЕС. Ідентифіковано гельмінт *Dirofilaria repens*.

Враховуючи поодинокі повідомлення [3] щодо можливості *Dirofilaria repens* інкапсулюватись у легенях, для виключення паразитарного генезу пневмонії проведена комп'ютерна томографія легень – вогнищевих, інфільтративних змін у паренхімі не встановлено.

Таким чином, у вищезазначеному прикладі дирофіляріозу гельмінт локалізувався нетипово – під шкірою зовнішнього слухового проходу, клінічними проявами були персистуючий свербіж і відчуття дискомфорту у вусі, еозинофілія. Гельмінт мігрував з-під шкіри при розчісуванні. Цікаво, що це збіглося з курсом терапії з приводу пневмонії та закапуванні вуха софрадексом.

Наведений приклад має за мету нагадати вітчизняним лікарям про можливість випадків дирофіляріозу і в зонах низького ризику.

Література

1. Паразитарні хвороби в дітей / Пішак В.П., Бажора Ю.І., Волосовець О.П., Булик Р.Є. – Чернівці: Вид-во БДМУ, 2007. – 452 с.
2. Сергійєв В.П. Дирофіляриоз человека: диагностика и характер взаимоотношения возбудителя и хозяина / В.П. Сергійєв, В.Г. Супрягина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2010. – №2. – С. 43-44.

3. Гуськов В.В. Дирофиляриоз в Астраханской области. К вопросу о диагностике и лечении / В.В. Гуськов, Е.В. Горшкова // Лечащий врач. – 2001. – № 1. – С. 55-57.

TEENAGER HAS A CASE OF DIROFILARIOS

L.H. Kravchenko, T.I. Ryzhykova, L.P. Radiuk, A.O. Nikitina, L.P. Melnyk

SUMMARY. Case of rare form of transmissible gelmintosis for a teenager, caused *Dirofilaria* of

repens, is resulted. The clinical displays of disease were feeling of discomfort and persistence itch in all, eosynofilia.

Key words: dirofilarios, clinical peculiarities, teenager.

Отримано 19.10.2011 р.



Шановні колеги!

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ

всеукраїнський науково-практичний медичний журнал, що регулярно видається вже 17-й рік. У кожному номері часопису: передова стаття, оригінальні дослідження, огляди і лекції, дискусії та роздуми, накази МОЗ, методичні матеріали, короткі повідомлення та випадки з практики, інформація про нові лікувальні препарати та методи діагностики, ювілеї і події, рецензії. Журнал адресується для науковців, інфекціоністів, сімейних лікарів, лікарів-лаборантів, інших практикуючих лікарів, а також працівників санітарно-епідеміологічної служби.

Передплатний індекс 22868. Ціна на 3 міс. (один номер) – 38 грн 24 коп., на 6 міс. – 76 грн 48 коп., на 12 міс. – 152 грн 96 коп. Передплата приймається у кожному поштовому відділенні України.

Видавництво «Укрмедкнига»

ДО 70-РІЧЧЯ МИКОЛИ АНДРІЙОВИЧА КОЛОДІЯ



Головному лікарю Харківської обласної клінічної інфекційної лікарні Миколі Андрійовичу Колодію виповнилось 70 років.

Микола Андрійович Колодій народився 17 вересня 1941 року у живописному с. Криків, що розташоване на р. Збруч, Чемерівського району Хмельницької області у звичайній селянській сім'ї коваля і колгоспниці. Дитинство Миколи Андрійовича припало на трагічний період в житті народів великої країни – період Великої Вітчизняної війни. Людські страждання і біль як супутники страхіття війни назавжди залишилися в пам'яті сільського хлопчика і визначили його життєвий шлях.

Ази професії Микола Андрійович отримав у Кременецькому медичному училищі Тернопільської області. Отримавши диплом фельдшера, Колодій М.А. впродовж трьох років перебував у лавах Збройних Сил на строковій службі.

Тяга до знань привела його до Чернівецького медичного інституту, в якому він навчався у 1963-1967 рр, а потім був зарахований на військово-медичний факультет Саратовського медичного інституту, який закінчив у 1969 році. Уже в студентські роки Колодій М.А. почав активно займатися науковими дослідженнями на кафедрі інфекційних хвороб. Перебуваючи в осередку епідемії ботулізму у м. Енгельсі, Колодій М.А. провів там клініко-епідеміологічні дослідження, виклавши свої спостереження у доповіді на науково-практичному товаристві інфекціоністів.

Непереборний потяг до наукових досліджень став притаманним Миколі Андрійовичу на всі роки лікарської діяльності.

Після закінчення військово-медичного факультету Колодій М.А. з 1969 р. до 1991 р. перебував у лавах

Збройних Сил СРСР і України, проходячи службу на посадах військового лікаря, начальника інфекційного відділення військового шпиталю у Ленінградському, Середньоазіатському та Київському військових округах, начальника медичної частини військового інфекційного шпиталю в складі обмеженого контингенту радянських військ у Республіці Афганістан.

Колодій М.А. в 1971-1973 рр. навчався в клінічній ординатурі на кафедрі інфекційних хвороб Ленінградської військової медичної академії ім. С.М. Кірова, активно займаючись науковими пошуками. Він проводить дослідження чутливості сальмонел і шигел, які циркулюють на території м. Ленінграду і області, зокрема до гентаміцину та канаміцину, виконує експериментальні дослідження по визначенню концентрації канаміцину в тканинах травного каналу.

Всі випробування, які випадали на долю нашої країни, вкарбовані в долю Колодія М.А. Проходячи службу в надзвичайно складних кліматичних умовах впродовж 10 років у Середньоазіатському військовому окрузі, Колодій М.А. неодноразово брав безпосередню участь у ліквідації епідемічних спалахів гострих кишкових і менінгококової інфекції в цьому регіоні.

Доля офіцера-медика не один раз випробувала Колодія М.А. на професійність, мужність, стійкість, безмежну відданість своїй Батьківщині. Микола Андрійович Колодій був учасником бойових дій у 1984-1986 рр. у складі обмеженого контингенту радянських військ у Республіці Афганістан, а у 1986 році брав участь у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС.

Перебуваючи на посаді начальника медичної частини інфекційного шпиталю в Афганістані, Микола Андрійович всю свою енергію і силу спрямовував на організацію лікувальної роботи шпиталю, надання висококваліфікованої медичної допомоги воїнам, які вели бойові дії в екстремальних умовах (жаркий клімат, високогір'я). В Афганістані найбільш розповсюдженими серед військовослужбовців були черевний тиф, амебіаз, вірусні гепатити, сальмонельоз, шигельоз, малярія та мікст-інфекції. В таких складних кліматичних та санітарно-епідеміологічних умовах М.А. Колодій особисто займався лікувальною та консультативною роботою, проводив наукові спостереження, узагальнюючи досвід надання медичної допомоги інфекційним хворим. Під час надання невідкладної медичної допомоги вкрай тяжкому хворому на черевний тиф у стані клінічної смерті

(штучна вентиляція легенів «рот в рот») заразився сам цією хворобою з дуже тяжким перебігом.

Закінчивши службу в армії в 1991 році, в цьому ж році був призначений на посаду головного лікаря Обласної клінічної інфекційної лікарні.

Невгамовність і цілісність характеру, вміння бачити нове і впроваджувати його в практичну діяльність визначили ще одну грань особистості Колодія М.А. як організатора охорони здоров'я.

Колодій М.А. як головний лікар єдиного спеціалізованого інфекційного закладу в області та виконуючи впродовж 20 років обов'язки головного позаштатного спеціаліста з інфекційних хвороб Управління охорони здоров'я області, зробив вагомий внесок у розвиток інфекційної служби області. Завдяки зусиллям М.А. Колодія значно покращилась матеріально-технічна база інфекційної служби області, особливо Обласної клінічної інфекційної лікарні: після проведення капітального ремонту до ладу вступили сучасне відділення інтенсивної терапії, лабораторія полімеразної ланцюгової реакції, бактеріологічне відділення клініко-діагностичної лабораторії, організований Обласний спеціалізований консультативний гепатологічний центр з гепатологічним кабінетом і стаціонаром на 15 ліжок.

Лікар Колодій М.А., узагальнивши досвід роботи в Афганістані і проведені там наукові спостереження, у 1992 р. захистив кандидатську дисертацію на тему: «Течение тифо-паратифозной микст-инфекции в услови-

ях жаркого климата». Колодій М.А. – автор більше 50 наукових праць, має вчене звання доцента, вищу категорію лікаря-інфекціоніста і організатора охорони здоров'я. Колодій М.А. активно працює в Асоціації інфекціоністів України: є головою ревізійної комісії, брав участь у всіх заходах, які організовувала Асоціація, учасник з'їздів інфекціоністів України.

За багаторічну плідну службу в армії, вагомий внесок у розвиток інфекційної служби Харківської області Колодій М.А. має численні нагороди: орден «За службу Родина» III ст., численні медалі, в тому числі медаль «Агапіта Печерского» Асоціації інфекціоністів України, грамоти Президіуму Верховної Ради СРСР, Міністерства оборони, Міністерства охорони здоров'я України, Головного управління охорони здоров'я області, обласної державної адміністрації та багато інших. Має військове звання полковника медичної служби.

Колектив обласної клінічної інфекційної лікарні щиро бажає ювілярові – вельмишановному Миколі Андрійовичу Колодію – міцного здоров'я, подальших досягнень на ниві практичної охорони здоров'я, довголіття і благополуччя.

*Президія правління Асоціації інфекціоністів України,
завідувач інформаційно-аналітичним відділом А. Линник,
колектив КЗОЗ «Обласна клінічна інфекційна лікарня»,
м. Харків.*

Отримано 25.11.2011 р.

© Чемич М.Д., Івахів О.Л., 2011
УДК 616.9.(063)

КОНФЕРЕНЦІЯ ІНФЕКЦІОНІСТІВ У СУМАХ

19-20 травня 2011 р. у м. Суми на базі Сумського державного університету відбулися Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб», пленум Асоціації інфекціоністів України і нарада завідувачів кафедр інфекційних хвороб вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації.

Конференція проходила під патронатом МОЗ, МОН, Асоціації інфекціоністів України, головного управління охорони здоров'я облдержадміністрації, Сумського державного університету. Перед відкриттям конференції її учасники в урочистій обстановці поклали квіти до пам'ятника З.Й. Красовицькому (1923-2008 рр.) – заслуженому лікарю України, проф., д. мед. н., першому за-

відувачу кафедри інфекційних хвороб Сумського державного університету.

Відкрив конференцію президент Асоціації інфекціоністів України, чл.-кор. НАМНУ, засл. діяч науки і техніки України, проф., д. мед. н. М.А. Андрейчин, який повідомив, що на конференцію і пленум Асоціації інфекціоністів України прибуло близько 500 делегатів з 25 областей України і АР Крим, а також гості з Республіки Беларусь – чл.-кор. БелАМН, д. мед. н., проф. В.М. Циркунов, д. мед. н., проф. І.А. Карпов, д. мед. н., проф. Ж.О. Ребенко. Серед учасників конференції – 1 академік НАМНУ, 1 чл.-кор. НАМНУ, 38 професорів і докторів медичних наук, 16 доцентів, 10 кандидатів медичних наук, 6 засл. лікарів України, 4 засл. діячі науки і техніки України.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ



Конференцію відкриває президент Асоціації інфекціоністів України, член-кор. НАМН України, проф. М.А. Андрейчин.

Проф. М.А. Андрейчин зазначив, що тематика форуму вибрана не випадково – інфекційні хвороби залишаються однією з основних причин інвалідності та смертності населення в усьому світі. Високий рівень інфекційної захворюваності пов'язаний з негативними соціально-економічними змінами у ряді країн, внутрішньою і зовнішньою міграцією людей, екологічними катаклізмами, локальними військовими конфліктами, появою нових нозологічних форм, таких як грип А/Н1N1/Каліфорнія, пташиний грип, тяжкий гострий респіраторний синдром та інші. Зараз не викликає сумніву інфекційна природа таких захворювань, як виразкова хвороба шлунка і 12-типа-лої кишки, запальні ураження нервової системи, аутоімунні захворювання тощо. Складна ситуація щодо інфекційної захворюваності залишається й в Україні.

З вітальним словом до учасників форуму звернувся голова оргкомітету, ректор Сумського державного університету проф. А.В. Васильєв, який зазначив, що конференція відбувається у стінах одного з найстаріших вищих навчальних закладів Сумщини, який має досить високий рейтинг серед університетів країни, а проведення її саме тут є визнанням досягнень науковців та інфекціоністів області.

Плідної роботи учасникам форуму побажала перший заступник начальника головного управління охорони здоров'я облдержадміністрації Н.А. Лисенко. Вона

наголосила, що інфекційна служба області – одна з тих, які тісно співпрацюють з науковцями університету і фахівцями санітарно-епідеміологічних установ, що сприяє профілактиці інфекційних захворювань в області, запобіганню інвалідності населення, забезпеченню належного рівня надання спеціалізованої медичної допомоги, укріпленню кадрового потенціалу, підвищенню рівня знань медичних працівників з питань клініки, діагностики і лікування інфекційних хвороб.

У рамках конференції проведено 2 пленарні, 3 секційні засідання і постерна сесія. Проф. К.І. Бодня (Харків) зупинилась на причинах зростання в Україні захворюваності на паразитози, одними з яких є екологічний дисбаланс, соціально-екологічна нестабільність, що суттєво впливають на імунний фон населення, змінюють клінічний перебіг паразитарних хвороб і спричинюють певні труднощі в їх діагностиці. Доповідач охарактеризувала сучасні лікарські засоби для лікування хворих на гельмінтози. Жвавий інтерес викликав виступ чл.-кор. НАМНУ, проф. М.А. Андрейчина (Тернопіль) про внесок Нобелівських лауреатів у розвиток інфектології. Доповідач зазначив, що інфекційні хвороби супроводжували людство впродовж усієї історії, а у розвиток інфектології і мікробіології значний вклад внесла плеяда вчених, лауреатів Нобелівської премії, серед яких є й уродженці України: І.І. Мечников – за праці з

імунітету, З. Ваксман – за відкриття стрептоміцину. Академік НАМНУ, проф. Ж.І. Возіанова (Київ) ознайомила присутніх з проектом концепції державної програми боротьби з інфекційними хворобами в Україні. Доповідач зупинилась на основних проблемних питаннях інфектології і відзначила, що зростання інфекційної захворюваності – це проблема не лише медиків, а й усього суспільства. Залучення до її вирішення науковців різних ланок медичної служби, за відповідної фінансової підтримки, дозволить розраховувати на успіхи у боротьбі з інфекційними хворобами.

Проф. І.А. Карпов (Мінськ, Республіка Білорусь) висвітлює проблеми внутрішньолікарняних інфекцій у Білорусі і шляхи їх вирішення. На жаль, зазначив доповідач, діагностика та облік цих хвороб залишаються вкрай незадовільними, тому офіційні показники значно нижчі від реальної захворюваності. Запропоновано ефективні комплексні заходи запобігання виникненню і розповсюдженню госпітальних інфекцій. Проф. А.О. Руденко (Київ) поділилась досвідом застосування пробіотику біфіформу комплекс у лікуванні хворих на герпесвірусні ураження нервової системи, що стимулювало індукцію синтезу ендogenous інтерферону, фагоцитоз, сприяло активації імунної системи.

Проф. І.І. Незгода (Вінниця) доповіла про сучасні підходи до лікування дітей, хворих на гострі кишкові інфекції, зробивши акцент на зваженому підході до вибору лікарських засобів і недоцільності призначення без показань інфузійної терапії та антибактерійних препаратів. Д. мед. н. Т.А. Сергеева (Київ) висвітлює труднощі специфічної діагностики гепатиту С (ГС), варіанти інтерпретації виявлення антитіл до HCV, можливі причини несправжньо-позитивних результатів детекції РНК HCV, запропонувала алгоритм діагностики ГС. На питаннях антибіотикорезистентності, основних причинах її виникнення, адекватних підходах до вибору стартової антибіотикотерапії, корекції лікування з урахуванням антибіотикограм, дотримання тривалості курсу терапії, недоцільності призначення антибіотиків при вірусних хворобах і широкого застосування антибіотиків з метою профілактики зупинилась д. мед. н. О.А. Голубовська (Київ). Проф. І.В. Богадельников (Сімферополь) виклав свої погляди і роздуми щодо проблеми дисбіозу кишківника і необхідності його корекції. Він навіс дані, що в організмі людини кількість мікроорганізмів у 10-100 разів більша, ніж клітин макроорганізму. Вони утворюють біоплівку, яку необхідно розглядати як важливий орган людини. Запропоновано як альтернативу терміну «дисбактеріоз» вживати терміни «синдром надлишкового росту бактерій», чи «синдром роздратованого кишечнику», чи «інфекційний процес». Проф. І.А. Зайцев (Донецьк) представив дані зі щорічного Конгресу Європейської

Асоціації з вивчення печінки, навіс сучасні світові стандарти лікування ХГС, зокрема трипл-терапію з використанням боцепревіру, що дозволяє підвищити ефективність лікування як у хворих, які не отримували протівірусної терапії, так і у пацієнтів з рецидивом і «невідповідачів». Далі доповідач зупинився на сучасних підходах до діагностики ХГВ, показаннях для призначення протівірусної терапії і підвищення її ефективності з використанням пегільованих інтерферонів. Досвідом лікування хворих на фіброз/цироз печінки з використанням стовбурових клітин кісткового мозку хворого, що, безумовно, є одним з перспективних напрямків у лікуванні цієї серйозної недуги, поділився проф. В.М. Циркунов (Гродно, Республіка Білорусь).

Розгляд актуальних питань діагностики і терапії інфекційних хвороб продовжився на секційних засіданнях. Зокрема, д. мед. н. О.А. Голубовська (Київ) зупинилась на інсулінорезистентності при ХГС і сучасних підходах до її лікування, проф. Л.В. Мороз (Вінниця) – на ролі інтерлейкіну-28 як раннього предиктору відповіді на протівірусну терапію ХГС. Проф. О.В. Рябоконь (Запоріжжя) поділилась досвідом застосування неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки та оптимізації патогенетичного лікування хворих на хронічні вірусні гепатити, проф. Л.Л. Пінський (Луганськ) – використання проточного плазмаферезу і легалону-140 у лікуванні хворих на ХГС, поєднаний з опіоїдною залежністю. Проф. С.В. Федорченко (Київ) висвітлює сучасні аспекти терапії хронічної HCV-інфекції у пацієнтів з вираженим фіброзом і цирозом печінки. Доц. М.І. Краснов (Харків) доповів про результати проведення ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в Харківській області, проф. С.О. Крамарев (Київ) зупинився на особливостях перебігу і наслідках Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей; про нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб (за матеріалами 21 ECCMID) доповів доц. А.О. Сніцар (Суми).

Про досвід застосування нового препарату інгавірин у лікуванні хворих на грип доповів проф. В.П. Малий (Харків). Він обґрунтував високу клінічну ефективність препарату. Інформативним був виступ проф. М.Д. Чемича (Суми) про сучасні підходи до діагностики і лікування герпесвірусної інфекції, зокрема з використанням протектази. Доц. Т.П. Бинда (Суми) зупинилась на профілактиці ГРВІ у дітей за допомогою імунофлазиду (натурального препарату на рослинній основі), проф. Л.А. Ходал (Харків) – на труднощах діагностики інфекційних екзантем у дітей. Доц. Ю.О. Сухов (Київ) висвітлює ефективність застосування амокциліну/сульбактаму в лікуванні хворих на кишкові інфекції бактерійної етіології.

Про сучасні підходи до протівірусної терапії при нейроінфекціях у дітей доповіла к. мед. н. О.В. Книженко

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

(Харків), про особливості клініки, діагностики, лікування і профілактики ротавірусної інфекції за допомогою вакцини ротарикс – доц. Н.П. Скородумова (Донецьк), про ефективність комбінованого фітопрепарату ентобану в терапії гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, – к. мед. н. Л.О. Гаврилова (Луганськ). На причинах виникнення дисбіозу кишечника, його діагностиці і підходах до лікування зупинились доц. Н.В. Митус (Київ) і проф. О.Я. Пришляк (Івано-Франківськ). Нові підходи у диференційній діагностиці інфекційного мононуклеозу та оптимізацію лікування хворих дітей висвітлила проф. А.І. Бобровицька (Донецьк).

Цікавими були доповіді на секційному засіданні молодих вчених, зокрема про особливості клінічних проявів у хворих на хронічний набутий токсоплазмоз у стадії загострення (О.В. Боброва, Харків), про причини розвитку декомпенсації у хворих на хронічний вірусний гепатит із виходом у цироз печінки (О.В. Кулеш, Київ), про особливості перебігу ХГС у поєднанні зі стеатозом печінки (Х.О. Пронюк, Київ), про вивчення впливу колоїдного цитрату наносрібла на клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій, мікробіоценоз кишечника і цитокіни (К.С. Полов'ян, Суми), про значення TOLL-подібного рецептора 4 для оцінки перебігу та ефективності терапії ХГС у ВІЛ/ХГС ко-інфікованих пацієнтів (Т.С. Кириченко, Полтава), про ВІЛ-інфекцію в умовах інфекційного стаціонару (А.І. Піддубна, Суми), про клініко-діагностичні особливості анаплазмозної інфекції (ерліхіозу) (К.В. Юрко, Харків) та інші. Інформативними, добре оформленими були стендові доповіді.

На пленумі Асоціації інфекціоністів України з доповіддю виступив президент Асоціації М.А. Андрейчин, який детально зупинився на досягненнях і проблемах, що постають перед лікарями-інфекціоністами і інфекційною службою України у сучасних умовах, запропонував шляхи удосконалення надання допомоги хворим. Ряд проблемних аспектів доповіді спонукали учасників пленуму до активного обговорення та висунення пропозицій. На пленумі прийнято ряд важливих рішень щодо подальшої роботи Асоціації інфекціоністів України і звернень до урядових структур країни.

У межах конференції відбулась нарада завідувачів кафедр інфекційних хвороб і дитячих інфекційних хвороб, на яких розглядались питання реформування викладання інфекційних хвороб у вищих медичних навчальних закладах III-IV рівнів акредитації в умовах переходу на засади Болонського процесу.

Прийнято рішення науково-практичної конференції і наради завідувачів кафедр інфекційних хвороб для впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я України.

РІШЕННЯ

ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ І ПЛЕНУМУ АСОЦІАЦІЇ ІНФЕКЦІОНІСТІВ УКРАЇНИ «ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ І ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ»

1. Терміново звернутися до Президента і Прем'єр-міністра України про неприпустимість перегляду Національного Календаря профілактичних щеплень у бік зменшення кількості інфекційних захворювань, що підлягають обов'язковій імунопрофілактиці.

2. Звернутися до Голови Верховної Ради України з проханням внести зміни і доповнення до Закону України «Про боротьбу з інфекційними хворобами» у розділі переліку інфекційних хвороб, які підлягають обов'язковій імунопрофілактиці (стаття 12), привівши його відповідно до вимог сучасної медицини.

3. Звернутися до Голови Верховної Ради України з проханням внести зміни до законів України в частині закупівлі вакцин, дозволивши їх придбання не тільки за кошти державного бюджету, але і за кошти місцевих бюджетів.

4. Звернутися до МОЗ України з проханням відновити посади позаштатних головного інфекціоніста і головного дитячого інфекціоніста.

5. Надіслати до МОЗ України звернення про нагальну потребу створення загальнонаціональної програми боротьби з інфекційними хворобами.

6. Просити МОЗ України відновити викладання інфекційних хвороб у попередньому об'ємі на VI курсі медичного факультету, внести відповідне доповнення в нині діючий перехідний навчальний план.

7. Просити МОЗ України переглянути навчальні програми для студентів медичних ВНЗ III-IV рівнів акредитації та збільшити кількість навчальних годин з інфекційних хвороб і дитячих інфекційних хвороб, а також з інфекційних хвороб в інтернаті зі спеціальностей «акушерство і гінекологія», «кардіологія», «неврологія», «гастроентерологія», «хірургія».

8. Звернутися до МОЗ України про неприпустимість скорочення інфекційних ліжок, у тому числі дитячих, під час реформування охорони здоров'я України та прирівнювання норми роботи інфекційного ліжка до показника терапевтичних ліжок.

8. Звернутись із клопотанням до МОЗ затвердити державну програму «Антигепатит» і сприяти роботі регіональних програм.

9. Клопотати перед МОЗ про об'єднання обласних центрів профілактики і боротьби зі СНІДом та обласних інфекційних лікарень (відділень) в єдині потужні центри (на прикладі позитивного досвіду Івано-Франківської області).

10. Президії Асоціації інфекціоністів України створити робочу групу з підготовки протоколів діагностики і лікування

інфекційних хворих і внести їх на затвердження у МОЗ до травня 2012 р.

11. Президії Асоціації інфекціоністів України створити робочу групу для розробки загальнодержавного положення про гепатологічні центри і до травня 2012 р. подати в МОЗ на затвердження.

12. Просити МОЗ переглянути застарілі накази, які стосуються організації боротьби з інфекційними хворобами, і якомога швидше затвердити нові з врахуванням пропозицій провідних фахівців Асоціації інфекціоністів України.

13. Узв'язку з широким розповсюдженням ВІЛ-інфекції і високою актуальністю цієї проблеми клопотати перед МОЗ про включення до навчальних клінічних баз кафедр інфекційних хвороб обласних і міських СНІД-центрів, що дасть змогу поліпшити викладання студентам і курсантам ФПО відповідних тем.

14. Наполегливо рекомендувати головним лікарям обласних багатопрофільних лікарень, при яких створені консультативні гепатологічні центри, залучати до роботи в них висококваліфікованих лікарів-інфекціоністів.

15. Для реалізації Концепції Державної цільової програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів, затвердженої 9.03.2011 р. Кабінетом Міністрів України, доцільно пришвидшити розробку і затвердження відповідного клінічного протоколу. Оскільки в робочу групу

по його складанню входять провідні вчені України та представники громадських організацій, Пленум вважає не доцільним залучати додатково представників МБФ міжнародного альянсу з ВІЛ/СНІДу в Україні, до того ж поєднання вірусних гепатитів з ВІЛ-інфекцією вже висвітлено у відповідних затверджених протоколах.

Добре було організовано й дозволяя учасників конференції. У вільний від засідань час вони здійснили цікаву екскурсію в одне із старовинних міст України – Путивль, де ознайомились з його історією; відвідали жіночий Мовчанівський монастир; взяли участь у театралізованій виставі у Спащанському лісі – місці формування партизанських загонів у роки другої світової війни. Відбулись ще й екскурсії у медичний інститут університету, обласну клінічну інфекційну лікарню ім. З.Й. Красовицького і на кафедру інфекційних хвороб з епідеміологією.

Проф. М.Д. Чемиш,
зав. кафедри інфекційних хвороб СумДУ;
доц. О.Л. Івахів,
секретар правління Асоціації інфекціоністів України.

Отримано 20.11.2011 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.

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