

1(63)'2011

- Лейшманіоз
- Туляремія
- ГРВІ та грип
- Кір
- БЦЖ-вакцинація
- Сказ
- Вірусні гепатити

1(63)'2011

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор **М.А. Андрейчин**

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

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

Науково-практичний медичний журнал

Заснований у листопаді 1994 року
Виходить з 1995 року щоквартально

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

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

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

Тел.: (0352) 52-47-25.
E-mail: infecdis@ukr.net

Розповсюдження журналу
за передплатою.

Одержувач платежу Тернопільський державний медичний університет;
код 02010830;
р/р 35224001000151 в
УДК в Тернопільській області;
МФО 838012.

Видання журналу рекомендоване вченою радою Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (протокол № 10 від 1.03.2011 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 2.03.2011 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

Чемич М.Д., Ільїна Н.І. (Суми)
Сучасні проблеми лейшманіозу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Герасименко Т.В., Могілевський Л.Я., Хабло З.А. (Одеса)
Організація епізоотологічного моніторингу природних осередків туляремії

Мойсєєва Г.В., Чудна Л.М., Брижата С.І., Демчишина І.В. (Київ)
Епідеміологія кору в Україні і сучасний стан проблеми

Романюк Л.Б., Климнюк С.І., Бригідир Т.О., Книш Р.О., Томашівська Т.В., Борак В.П., Кучмак О.Б. (Тернопіль)
Особливості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей м. Тернопіль у період з листопада 2009 по березень 2010 року

Андрейчин М.А., Ніколаєв В.Г., Йосик Я.І. (Тернопіль, Київ)
Лікувальна ефективність ентєросгелю при гострих респіраторних вірусних інфекціях

Герасюта Н.М., Кириченко І.І., Бойко А.А., Короваєва І.В., Звягольська І.М., Панченко Л.О. (Харків)
ПЛР-ідентифікація вірусу грипу А (H1N1) у тканині легень померлих від негоспітальної пневмонії

Гарюк Г.І., Бодня К.І., Філатова І.В., Головка А.М. (Харків)
Деякі аспекти вибору тактики лікування риносинуситів у дітей при супутньому паразитозі

Ковальчук М.Т. (Тернопіль)
Зміна показників ендогенної інтоксикації та циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів з розацеа в поєднанні з паразитозами

Боярчук О.Р. (Тернопіль)
Інфікованість вірусами родини Herpesviridae хворих на ревматичну хворобу серця

Римаренко Н.В. (Сімферополь)
Рівень ендотоксину кишкового походження в сироватці крові при бактерійних ангінах, скарлатині і гнійних менінгітах у дітей

Ковалик А.П. (Тернопіль)
Антибіотикочутливість кокової мікрофлори, виділеної із слизової оболонки гортані у здорових осіб і хворих на її рубцевий стеноз

Пипа Л.В., Мурдид М.П., Філик А.В., Пілюйко Н.В., Зимак О.С., Лисиця Ю.М. (Вінниця, Алушка, АРК)
Вплив санаторно-курортного лікування на стан імунної системи і загальну резистентність організму дітей, хворих на рецидивний бронхіт

Біломеря Т.А., Коломійцева Г.М., Кирилова Т.А., Скрипка Л.В., Юрінок Н.В. (Донецьк)
Ускладнення у дітей після БЦЖ-вакцинації

CONTENTS

EDITORIAL

Chemych M.D., Ilyina N.I. (Sumy)
Modern problems of leishmaniasis

ORIGINAL INVESTIGATIONS

13 Herasymenko T.V., Mohilevsky L.Ya., Khablo Z.A. (Odesa)
Epizootologic Monitoring Organization of Rabbit-Fever Natural Cells

16 Moyseyeva H.V., Chudna L.M., Bryzhata S.I., Demchyshyna I.V. (Kyiv)
Measles Epidemiology in Ukraine and Present State of the Problem

22 Romanyuk L.B., Klymnyuk S.I., Bryhidyr T.O., Knysh R.O., Tomashivska T.V., Borak V.P., Kuchmak O.B. (Ternopil)
Course Peculiarities of Acute Respiratory Viral Infections Among the Children of Ternopil Between November 2009 – March 2010

25 Andreychyn M.A., Nikolayev V.H., Yosyk Ya.I. (Ternopil, Kyiv)
Effectiveness of Enterosgel by Acute Respiratory Viral Infections

29 Herasyuta N.M., Kyrychenko I.I., Boyko A.A., Korovayeva I.V., Zvyaholska I.M., Panchenko L.O. (Kharkiv)
PCR-Identification of Virus Influenza A (H1N1) in Pulmonary Tissue of Dead Patients with Community-Acquired Pneumonia

31 Haryuk H.I., Bodnya K.I., Filatova I.V., Holovko A.M. (Kharkiv)
Some Aspects in Choice of Treatment Tactics for Rhinosinusitis in Children at Concomitant Parasitosis

35 Kovalchuk M.T. (Ternopil)
Changes of Endogenous Intoxication Indexes and CIC of Patients with Rosacea in Combination with Parasitoses

39 Boyarchuk O.R. (Ternopil)
Infected of Herpesviridae Viruses of Patients with Rheumatic Heart Trouble

43 Rymarenko N.V. (Simferopol)
Endotoxin Level of Intestinal Origin in Blood Serum at Bacterial Angina, Scarlatina, and Purulent Meningitis in Children

46 Kovalyk A.P. (Ternopil)
Antibiotic-Sensitive Coccal Microflora, Abstracted from Mucus Membrane of Larynx in Healthy Persons and Patients with Cicatricial Stenosis

50 Pyra L.V., Murdyd M.P., Filyk A.V., Pilyuyko N.V., Zymak O.S., Lysytsya Yu.M. (Vinnytsya, Alupka, Crimea)
Sanatorium-Resort Treatment Influence on Immune System State and General Organism Rezistant of Children with Recurrent Bronchitis

53 Bilomerya T.A., Kolomyitseva H.M., Kyrylova T.A., Skrypka L.V., Yurinok N.V. (Donetsk)
Complications for Children after BCG-Vaccination

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Кучма М.В., Солоніна Н.Л., Данкович Н.О., Пантьо В.В.,
Різник В.І., Григорчук О.А., Давидова Т.В., Мізін В.В.
(Харків, Ужгород, Львів)

Роль вітчизняних мікробіологів у боротьбі з
особливо небезпечними інфекційними хворо-
бами (на прикладі вчення про сибірку)

56

Копча В.С., Бурак Н.Т. (Тернопіль, Бучач, Тернопільська обл.)
Сказ людини: перипетії специфічної профілактики

60

Ребенко Ж.О. (Мінськ, Білорусь)

Ронколейкін – універсальний засіб активного
імуновідновлювального лікування

67

Гевко Г.М. (Васильків, Київська обл.)

Цитокиновий статус хворих на хронічний гепатит
С та його корекція

73

Рябоконт Ю.Ю., Самура Б.Б., Шатовський Ю.О. (Запоріжжя)
HCV-асоційована В-клітинна неходжкінська
лімфома

81

Рахімов Р.А. (Ташкент, Узбекистан)

Удосконалення епідеміологічного нагляду за
грипом і гострими респіраторними інфекціями

84

Самарін Д.В. (Київ)

Фактори захисту організму людини, які запоби-
гають розвитку гострих кишкових інфекцій

88

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Савула М.М. (Тернопіль)

ВІЛ-асоційований туберкульоз і вагітність

92

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Пам'яті Володимира Тарасовича Гончаренка

95

Чемич М.Д., Васильєва Н.А. (Суми, Тернопіль)

Перший конгрес Євро-Азійського товариства з
інфекційних хвороб

96

РЕЦЕНЗІЇ

Андрейчин М.А., Качор В.О. (Тернопіль)

Zhydkikh V., Zaitsev I., Miroshnichenko V., Chebalina
E., Tuynov V., Zaplotnaya A., Salonikidi A., Kiriienko
V. A manual on tropical infections, protozoal diseases
and parasitic invasions. – Донецьк, 2010. – 358 с.

98

Андрейчин М.А., Барштейн В.Ю. (Тернопіль, Київ)

Думанський Ю.В., Синяченко О.В. Історія меди-
цини України в дзеркалі фалеристики. Каталог
медичних знаків. – Донецьк: Видавець Заславсь-
кий О.Ю., 2011. – 320 с.

99

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

Kuchma M.V., Solonina N.L., Dankovych N.O., Pantyo V.V.,
Riznyk V.I., Hryhorchuk O.A., Davydova T.V., Mizin V.V.
(Kharkiv, Uzhgorod, Lviv)

Role of Local Microbiologists in Combating Infectious
Particularly Dangerous Disease (for Example of
Anthrax Doctrine)

56

Kopcha V.S., Burak N.T. (Ternopil, Buchach Ternopil Region)
Rabies of Man: Peripeteias of Specific Prophylaxis

60

Rebenok Zh.O. (Minsk, Belorussia)

Ronkoleukin – Universal Mean of Active Immune
Renewal Treatment

67

Hevko H.M. (Vasylkiv, Kyiv region)

Cytokine Status of Patients with Chronic Hepatitis C
and its Correction

73

Ryabokon Yu.Yu., Samura B.B., Shatovsky Yu.O. (Zaporizhzhya)
HCV-Associated B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma

81

Rakhimov R.A. (Tashkent, Uzbekistan)

Improvement of Epidemiological Control for
Influenza and Acute Respiratory Infections

84

Samarin D.V. (Kyiv)

Protection Factor Human Body, Prevents the
Development of Acute Enteric Infections

88

BRIEF REPORTS

Savula M.M. (Ternopil)

HIV-Associated Tuberculosis and Pregnancy

92

JUBILEES AND EVENTS

To Memory of Volodymyr Tarasovych Honcharenko

95

Chemych M.D., Vasyliieva N.A. (Sumy, Ternopil)

The First Congress of Euro-Asian Infectious Diseases
Society

96

BOOK REVIEWS

Andreychyn M.A., Kachor V.O. (Ternopil)

Zhydkikh V., Zaitsev I., Miroshnichenko V., Chebalina
E., Tuynov V., Zaplotnaya A., Salonikidi A., Kiriienko
V. A Manual on Tropical Infections, Protozoal Diseases
and Parasitic Invasions. – Donetsk, 2010. – 358 p.

98

Andreychyn M.A., Barshteyn V.Yu. (Ternopil, Kyiv)

Dumansky Yu.V., Syniachenko O.V. History of
Ukraine Medicine in the Mirror of Faleristic. Catalogue
of Medical Signs. – Donetsk: Publisher Zaslavsky
O.Yu., 2011. – 320 p.

99

© Чемич М.Д., Ільїна Н.І., 2011
УДК 616.993.161-07-08

М.Д. Чемич, Н.І. Ільїна

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ЛЕЙШМАНІОЗУ

Сумський державний університет



М.Д. Чемич



Н.І. Ільїна

Висвітлено сучасний стан захворюваності та розповсюдженості лейшманіозу, основні фактори, що сприяють поширенню недуги на нові території та створюють умови для глобалізації процесу. Розкрито нове обличчя давно відомої патології – лейшманіозу. Порушено ряд проблем, з якими стикається сучасна медицина при діагностуванні, лікуванні та профілактиці хвороби.

Ключові слова: лейшманіоз, епідемія, клініка, діагностика, лікування.

Лейшманіози (Л) – давно відома недуга [1], переважно реєструються у країнах з тропічним і субтропічним кліматом. Однак підвищена міграція населення створює постійну загрозу виникнення тропічних паразитозів в інших регіонах світу. Протягом останніх 5 років в Україну завезений 461 випадок тропічних паразитозів, в їх числі 340 випадків малярії, 72 амебіази, 15 лейшманіозу, 6 тропічних філяріатозів та 28 анкілостомідозів [2, 3].

Лейшманіози – протозойні ендемічні хвороби людини і тварин, з трансмісивним механізмом передавання, які характеризуються ураженням

внутрішніх органів (вісцеральний лейшманіоз – ВЛ), шкіри та слизових оболонок (шкірний лейшманіоз – ШЛ).

За даними ВООЗ [4-6], лейшманіями інвазовано більше 12 млн осіб у 88 країнах Африки, Азії, Європи та Америки. На ризик інфікування наражається 350 млн осіб. Це при тому, що щорічно реєструється від 1,5 до 2 млн нових випадків інфікування (1,5 млн ШЛ і 500 тис. ВЛ). Вісцеральний лейшманіоз, найтяжча за перебігом клінічна форма, набуває загрозливої глобальної тенденції. У деяких країнах, зокрема в Афганістані, Судані, хвороба набуває характеру епідемії.

Л належить до соціальних хвороб. Він уражає переважно бідні верстви населення, пов'язаний з недоїданням, міграцією, поганими житловими умовами, імунodefіцитом та браком ресурсів. Хвороба пов'язана також з екологічними змінами – вирубукою лісів, будівництвом гребель, іригаційних систем та урбанізацією, що супроводжується міграцією малозабезпечених людей в ендемічні райони [7, 8].

Епідеміологічна ситуація з Л у світі ускладнюється з кожним роком. Протягом останніх 10 років значно розширилися ендемічні регіони. У ряді країн відмічаються періодичні спалахи хвороби. Так, у Південному Судані, починаючи з вересня 2009 і протягом 2010 рр., зареєстровано 6363 випадки ВЛ (кала-азар), з них 303 з летальним наслідком (4,1 %). Це перевищило захворюваність за попередні роки (2007 – 758 випадків; 2008 – 582) більш ніж у 6 разів. 70 % хворих склали діти віком до 15 років, які страждають від постійного недоїдання та інших супутніх хвороб. Найбільший підйом захворюваності у Південному Судані відзначений у травні-вересні 2010 р., під час сезону дощів. За прогнозами експертів ВООЗ, ситуація з кала-азар значно погіршиться навесні 2011 р. Це пов'язано з обмеженим доступом населення до медичної допомоги внаслідок відсутності медичних закладів у великих географічних регіонах Судану, браку кваліфікованого медично-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

го персоналу і препаратів для лікування ВЛ. Ці складні проблеми охорони здоров'я необхідно вирішувати ВООЗ [6].

Епідемії ВЛ найчастіше виникають у країнах, що розвиваються (Ефіопія, Кенія, Судан тощо). Вони виникають в умовах недоїдання, складних надзвичайних ситуацій. Великі спалахи ВЛ відбулися внаслідок міграції сезонних робітників і масових переміщень населення через громадські заворушення в Ефіопії та Еритреї [6, 9].

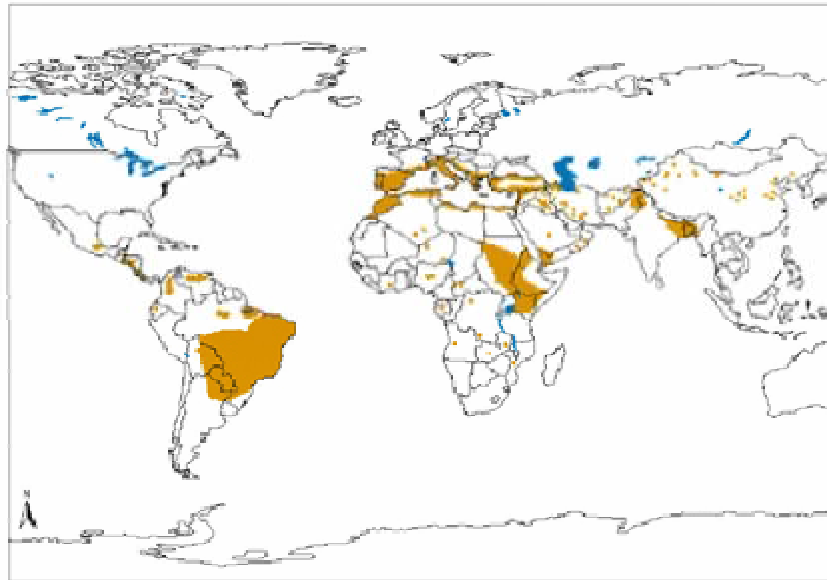
Збільшується шкала випадків ВЛ у країнах Південної Америки. У Бразилії, внаслідок міграції сільського населення до передмістя великих міст, спричиненої посухами, нестачею сільськогосподарських угідь, голодом, виникли населені пункти з високою щільністю населення, з мінімальною інфраструктурою та антисанітарією. Це призвело до зростання ВЛ у міських районах Бразилії, де частіше хворіють діти до 15 років. Основним резервуаром інфекції у цих місцевостях є собаки [4, 10]. ВЛ швидко поширюється з Бразилії до Аргентини, Парагваю.

За даними ВООЗ, у ряді європейських країн субтропічного поясу, переважно середземноморського басейну (Іспанія, Італія, Мальта, Греція), реєструється зростання рівня захворюваності на ВЛ. У цих країнах Л спричиняється *L. infantini* (середземноморсько-середньоазіатський або дитячий ВЛ), характеризується тяжким перебігом з високою летальністю [11-13].

Зростає захворюваність і на ШЛ. У 2002 р. епідемія ШЛ спалахнула в Афганістані, де тривалі війни і революції створили умови для поширення хвороби. Було зареєстровано 100 000 випадків у Кабулі. Щорічно реєструється понад 35000 випадків ШЛ тільки в цьому місті. Протягом 2003-2004 рр. спалахи ШЛ були в Пакистані, Ірані у 2007 р., Чаді [14]. Проблемою Л є те, що його епідемії є серйозною перешкодою на шляху соціально-економічного розвитку, затримуючи реалізацію програм розбудови у деяких регіонах світу – в басейні Амазонки, у тропічних районах андських країн, у Марокко, Саудівській Аравії [15, 16].

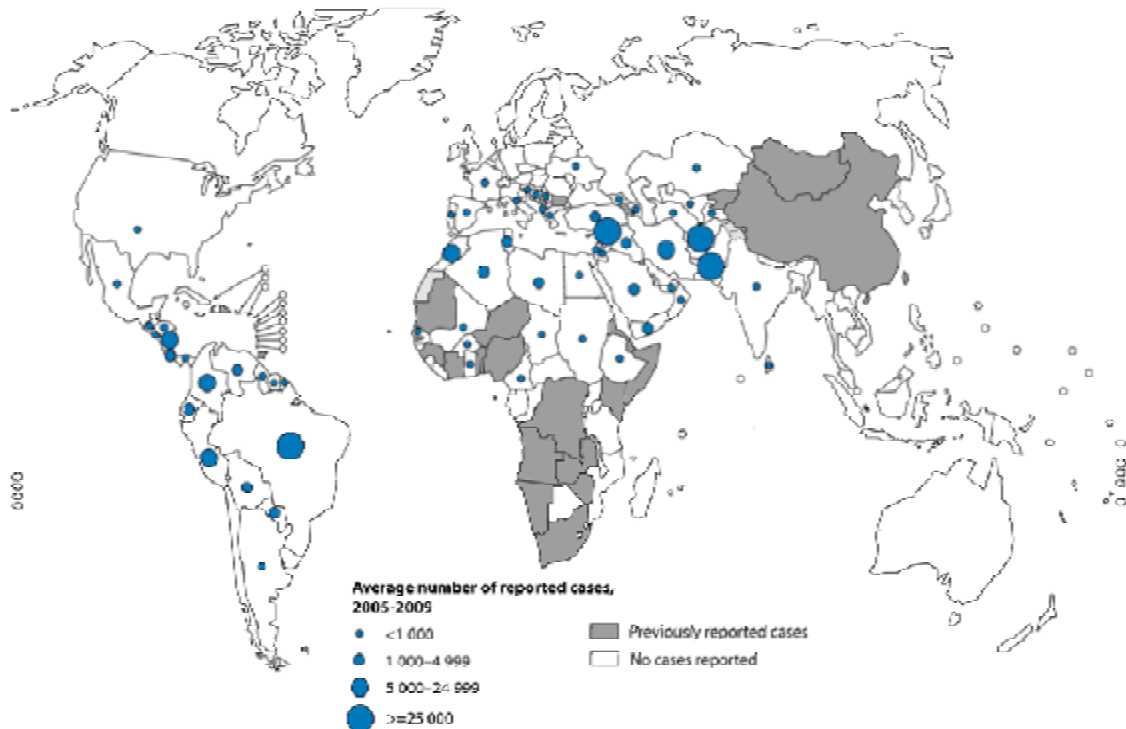
Треба зазначити, що дійсна захворюваність на Л залишається невідомою. Значна кількість випадків не зареєстрована, що пов'язано з рядом причин: проживання у віддалених районах, деформація обличчя і наявність спотворень, викликаних хворобою, змушує пацієнтів приховувати хворобу, інвалідизація. Все це створює велике соціальне навантаження, особливо на жінок. Обов'язкове оповіщення про Л є тільки у 32 з 88 постраждалих країн [6, 17].

У даний час Л реєструється на чотирьох континентах і вважається ендемічним захворюванням у 88 країнах, 72 з яких є країнами, що розвиваються (мал. 1, 2): 90 % усіх випадків ВЛ припадає на Бангладеш, Бразилію, Індію, Непал і Судан. 90 % Л шкірно-слизового реєструється в Болівії, Бразилії та Перу. 90 % випадків ШЛ припадає на Афганістан, Бразилію, Іран, Перу, Саудівську Аравію і Сирію [6].



Мал. 1. Географічний розподіл ВЛ у Старому і Новому Світі.

Примітка (тут і на мал. 2). Джерело даних і карти: ВООЗ / NTD / IDM ВЛ / СНІДом, туберкульозом та малярією (HTM), жовтень 2010).



Мал. 2. Географічний розподіл ШЛ у 2009 р.

Ситуація з Л ускладнюється поширенням ВІЛ-інфекції. Відомо, що збудник Л здатний перебувати в організмі клінічно здорової людини роками. При зниженні імунного статусу може виникнути рецидив хвороби. Ризик розвитку активного ВЛ в осіб із супутньою ВІЛ-інфекцією збільшується від 100 до 2320 разів. У країнах Південної Європи до 70 % ВЛ у дорослих пов'язані з ВІЛ-інфекцією. Отже, ВЛ став важливою опортуністичною інфекцією. Ці дві хвороби є взаємодоповнюючими: ВІЛ-інфіковані люди є особливо вразливими до ВЛ, а останній прискорює реплікацію ВІЛ і прогресію до СНІДу. На фоні ВІЛ-інфекції різко збільшується концентрація лейшманій у крові і шкірі. Такі хворі почали відігравати роль джерела інфекції для переносників [13, 18-20].

Середземноморський ВЛ з типового зоонозу перетворився в трансмісивний антропоноз. Підтримання циркуляції збудника стало можливим у ланцюгу: хвора людина → москіт → здорова людина. Разом з розвитком епідемії ВІЛ-інфекції відбувається подальше спрощення схеми розвитку епідемічного процесу: збільшення кількості парентеральних наркоманів, інфікованих ВІЛ і лейшманіями, сприяло становленню прямої ін'єкційної передачі ВЛ. Таким чином, відбулося

спрощення паразитарної системи ВЛ: хвора людина → здорова людина [8, 11, 15, 20].

У наш час щонайменше у 35 країнах світу зареєстровані випадки коінфекції ВЛ/ВІЛ-інфекції. Це більше стосується країн Європи (Італія, Іспанія, Франція, Португалія). Даних по ендемічних з Л районах, у зв'язку з відсутністю коштів для діагностики обох захворювань, немає. Таким чином, поширення ВІЛ-інфекції сприяє проникненню тяжких форм ВЛ у нові географічні райони та зміні епідеміології ВЛ [5, 6, 16, 20].

Збудником лейшманіозу є лейшманії – найпростіші з родини трипаносом. Є біля 20 видів і підвидів лейшманій. Для них характерний складний життєвий цикл розвитку за участю двох хазяїв. Одні з них – це собака, лисиця, бурундук і людина, другим хазяїном є москіти-флеботомуси. В організмі людини і хребетних лейшманії розвиваються внутрішньоклітинно у вигляді амастиготної (безджгутикової), лейшманіальної, або тканинної, форми у вільних макрофагах або ретикулогістіоцитарних клітинах, а у кишечнику москіта–переносника ці безджгутикові форми перетворюються у рухливі джгутикові – промастиготи, лептомонадні форми. Збудники тих чи інших клінічних форм Л відрізняються вірулентністю, тканинним тропізмом, чутли-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

вістю до хіміопрепаратів тощо. Клініка Л характеризується поліморфізмом залежно від хвороби [3, 10].

Л – трансмісивні паразитози. Переносниками збудників є москити роду *Phlebotomus* і *Lutzomyia*, які проживають у жарких і теплих поясах земної кулі. У світі є біля 600 видів москітів, які різноманітні в Африці, мешкають у Середній Азії, Казахстані, Закавказзі, в Криму, на півдні України та у Молдові [3, 10].

В ендемічних регіонах переносниками хвороби є москити. Однак можливі й інші шляхи передавання: зараження при медичних маніпуляціях, гемотрансфузії, трансплантації органів, статевим шляхом. Випадки Л з такими епідеміологічними особливостями можуть реєструватися і на неендемічних територіях. Можливе передавання збудника від матері до дитини. Є повідомлення про 10 випадків природженого ВЛ у світі. У 2005 р. такий випадок був у 7-місячної дитини, яка народилася у м. Львові, за межі міста на виїжджала, тому трансмісивний шлях передавання виключався. Мати дитини під час вагітності працювала по найму в Іспанії. Через місяць після народження дитини у матері з'явилися клінічні ознаки ВЛ. Після обстеження матері в Іспанії було діагностовано ВЛ, спричинений *L. infantini* [21].

Перший випадок природженого ВЛ у 10-місячної дитини описаний в Індії у 1926 р. Протягом 20-го сторіччя було зареєстровано ще 9 випадків. У більшості матерів, за винятком двох, була маніфестна форма хвороби. Однак механізм передавання інфекції до дитини при природженому ВЛ нез'ясований. Трансплацентарний шлях мало ймовірний, що підтверджують дослідження, проведені в Судані, – після перерваної вагітності у хворої на ВЛ у 5-місячному плоді не знайдено лейшманій; навпаки, у плаценті їх виявлена велика кількість. Ймовірно, що передача відбувається інтранатально через кров матері [1, 9].

ВЛ клініко-епідеміологічно має такі варіанти: індійський, середземноморсько-середньоазіатський, східноафриканський Старого Світу, південноамериканський Нового Світу; ШЛ: суданський і ефіопський Старого Світу, мексиканський, бразильський та інші Нового Світу. Для ВЛ характерний хронічний перебіг, хвилеподібна гарячка, гепатоспленомегалія, прогресуюча анемія, кахексія.

Збудником індійського ВЛ є *L. donovani*. Джерело інфекції – хвора людина, тобто це антропоноз. Переносник – *Ph. argentipes*, самки якого стають заразними через 6-8 діб після нападиння на людину. Можливе інфікування при гемотрансфу-

зіях. Реєструється переважно в Індії, Пакистані, Бангладеш, Непалі. Інкубаційний період триває від 15-20 днів до 10-12 місяців. Для клініки індійського ВЛ характерна гарячка, що має хвилеподібний характер, тривалістю від кількох днів до кількох місяців. Значно збільшені печінка і селезінка, шкіра набуває темного кольору внаслідок ураження наднирників, випадає волосся. Часто розвивається геморагічний синдром, анемія. Відмічається некроз мигдаликів, слизової оболонки рота. Згодом утворюються шкірні лейшманіоми – вузликові або макульозні висипання. У термінальній стадії хвороби розвивається кахексія [3, 14].

Осередки середземноморсько-середньоазіатського ВЛ реєструються у країнах Середземномор'я, Близького Сходу, Латинської Америки, Китаї. За клінічним перебігом не відрізняється від індійського ВЛ. Суттєва різниця – відсутність лейшманоїдів і генералізоване збільшення лімфатичних вузлів. Шкіра не темніє, а, навпаки, стає блідою [17, 18].

Східно-африканський ВЛ відрізняється від попередніх утворенням виразки на місці укусу москита, тенденцією до рецидивів хвороби.

Для ШЛ характерно утворення лейшманіом (вузлик – виразка – рубець) на відкритих ділянках тіла (обличчя, верхні та нижні кінцівки) [8, 17].

Визначаючи поширення хвороби, високу летальність, негативні наслідки, Всесвітня асамблея охорони здоров'я у 2007 р. прийняла резолюцію про боротьбу з Л (WHA 60.13), закликаючи країни, ендемічні з Л та в яких Л є актуальною проблемою охорони здоров'я, вжити заходів щодо суворого контролю над захворюванням. Бажано підготувати рекомендації з профілактики і лікування Л, розробити регіональні плани боротьби з Л і створити регіональні групи експертів, зміцнити спільні зусилля багатосекторальних учасників, зацікавлених організацій та інших органів з метою підтримки та реалізації програм боротьби з Л [6].

У резолюції ВООЗ рекомендовано також сприяти проведенню наукових досліджень, що стосуються боротьби з Л, у тому числі в галузі створення безпечної, ефективної та доступної вакцини, діагностичних засобів та лікувальних препаратів з меншою токсичністю, поширювати результати цих досліджень, зокрема через ЮНІСЕФ. ВООЗ створена спеціальна програма з наукових досліджень та підготовки фахівців в області тропічних хвороб. Започаткований моніторинг результатів боротьби з Л у співпраці з міжнародними партнерами, регіональними бюро по Л. Програма передбачає про-

ведення заходів з метою зниження вартості ліків для країн, створення ряду лабораторій. Проводиться робота по стандартизації протоколів лікування, оцінюванню ефективності нових лікарських засобів, стандартизації діагностичних реагентів, поліпшенню координації діяльності багатосторонніх інструкцій та міжнародних досліджень, пов'язаних з Л [6].

Починаючи з 90-х років ХХ століття, в Україні почали реєструватися завісні випадки Л. За період з 1990 до 2007 рр. було завезено 31 випадок Л, останні 3 роки 15, серед яких 8 – ВЛ, 7 – ШЛ [2].

З початку третього тисячоліття у Сумській області ускладнюється ситуація по Л. За період 2001-2006 рр. в області зареєстровано 17 випадків ШЛ. Всі випадки пов'язані з виїздом у відрядження в ендемічні регіони робітників ВАТ СМНВО ім. М.В. Фрунзе. Зараження відбулося під час їх перебування на території природних осередків ШЛ у Туркменії (2001 р. – 11 випадків, 2003 – 1) та Ірану (2005 р. – 3 випадки, 2006 – 1). З них 10 хворих перебувало на стаціонарному лікуванні у Сумській обласній клінічній інфекційній лікарні. Це були особи чоловічої статі віком від 25 до 56 років. У 8 хворих, які перебували в Туркменії, діагностува-

ли ШЛ Старого світу, зоонозний підтип, первинну лейшманіому. При ушпиталенні в усіх хворих відмічалася первинна лейшманіома у стадії виразки (мал. 3), вузлика або рубцювання, а у пацієнтів, що повернулися з Ірану, діагностований ШЛ Старого світу, антропонозний підтип, викликаний *L. tropica*. Захворювання виникло під час перебування у відрядженні, де була розпочата етіотропна терапія. Перебіг хвороби був середньотяжким. У 9 хворих розвинулася первинна лейшманіома з типовою еволюцією від стадії вузлика до виразки, в одного хворого – дифузно-інфільтративна лейшманіома. Локалізація процесу: у 3 осіб – кисті однієї або двох рук, у 4 – нижні кінцівки, у 2 – передпліччя, в 1 – губи, передпліччя обох рук, стегно. Діаметр виразок у межах від 1,5 до 5 см, у кількості від 1 до 7 елементів. У половини хворих відмічався регіонарний лімфаденіт. Середнє перебування в стаціонарі склало 31 ліжко-день. Клінічні аналізи крові, сечі без суттєвих змін, тільки у 3 хворих виявлена помірна анемія. Лікування хворих проведено делягілом по 100 мг на добу по 2-3 курси. Для місцевого лікування застосована леваміколева мазь і мазь «Лейшкунтан». Всі хворі виписані із стаціонару в стадії рубцювання виразки.



Мал. 3. Лейшманіоми у хворих з ШЛ.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Епідситуація в Україні з Л може ускладнитися у зв'язку з можливістю формування місцевих осередків у АР Крим [22].

Місцеві випадки Л серед людей в Україні не реєструвалися до 2008 р. У січні 2008 р. у м. Києві був зареєстрований перший місцевий випадок захворювання у 9-річної дитини, яка через не-своєчасну діагностику загинула. З епіданамнезу було з'ясовано, що за 4 місяці до захворювання хворий перебував на відпочинку в АР Крим, біля м. Феодосії, жив у наметі. Оскільки ВЛ зооноз, то можливе джерело збудника інфекції – шакали, лисиці, ховрашки, пацюки, собаки, люди [2].

Сучасна фауна АР Крим представлена 6 видами москітів (Алексеев Е.В.). Сімейство *Phlebotomidae*: *Phlebotomus papatasi* Scopoli, *Ph. major krimensis* Perfiliew, *Ph. perfiliewi perfiliewi* Parrot, *Ph. chinensis tauriae* Perfiliew, *Ph. sergenti similes* Perfiliew, *Ph. alexandri* Sinton. Москити реєструються в м. Ялті, Алушці, Гурзуфі, Алушті, Феодосії, Сімферополі, а також у Судакському, Білогірському, Бахчисарайському районах. Видовий склад: *Ph. papatasi*, *Ph. major* – масові види та поодинокі екземпляри – *Ph. perfiliewi*, *Ph. chinensis*.

З 7650 житлових об'єктів при екстенсивному обстеженні заселеність москітами складала у 2007 р. 0,9 % (2006 – 0,5 %), у природних біотопах (обстежено 1690) – 0,9 % (2006 – 1,5 %), у зонах відпочинку (обстежено 389) – 2,4 % (2006 – 2,7 %). Чисельність москітів у містах і районах: м. Феодосія – переносник *Ph. papatasi*, заселеність житлових приміщень у 2007 р. – 1,8 % (2006 – 1,9 %), природних біотопів – 0 (2006 р. – 0), зон відпочинку – 0 (2006 – 0); м. Алушта – переносник *Ph. major*, заселеність житлових приміщень у 2007 р. – 0,4 % (2006 р. – 0,3 %), природних біотопів – 4,8 % (2006 – 3,3 %), у зонах відпочинку москіти не виявлені; м. Сімферополь – переносник *Ph. papatasi* (поодинокі *Ph. chinensis*), заселеність житлових об'єктів у 2007 р. – 0,6 % (2006 – 0,65 %), у природних біотопах москіти не виявлені; м. Ялта – основний переносник *Ph. major*, заселеність житлових приміщень у 2007 р. – 20 % (2006 – 35,7 %), природних біотопів – 20 % (2006 – 0), у зонах відпочинку москіти не виявлені; Білогірський район – основний переносник *Ph. papatasi* (поодинокі *Ph. chinensis*), москіти зареєстровані у природних біотопах у 2007 р. – 12,5 % (2006 – 20 %); Бахчисарайський район – основний переносник *Ph. papatasi*, заселеність житлових приміщень у 2007 р. – 0,3 % (2006 – 0), у при-

родних біотопах і зонах відпочинку москіти не зареєстровані; Судакський район – основний переносник *Ph. papatasi*, заселеність житлових об'єктів у 2007 р. – 2,9 % (2006 – 1 %), природних біотопів – 11,7 % (2006 р. – 33,3 %), зон відпочинку – 0 (2006 – 1,3 %). Відповідно фенологічним спостереженням, виліт першої генерації москітів у 2007 р. – 3-я декада травня, початок масового кровосмоктання – перша декада червня, дата останньої реєстрації – 30.09.07 р. [22].

Особливої уваги і вивчення потребує перебіг ВЛ на тлі глибокої імуносупресії, зокрема у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД, та підходи до лікування цих пацієнтів [10, 11, 16, 20].

У березні 2009 р. випадок місцевого ВЛ виявлений у Сумській області. Житель м. Конотопа, 40 років, госпіталізований у терапевтичне відділення Конотопської ЦРЛ у квітні 2009 р. з приводу гострого бронхіту. З анамнезу: у грудні 2007 р. діагностований туберкульоз легень, з приводу якого лікувався в туберкульозному відділенні Конотопської ЦРЛ з лютого по липень 2008 р. В лютому 2008 р. обстежений на ВІЛ з позитивним результатом, однак у подальшому на обстеження не з'являвся, про ВІЛ-статус лікарям на повідомляв. У січні-лютому 2009 р. лікувався в дерматологічному відділенні з приводу алергічного контактного дерматиту. При поступленні стан хворого тяжкий, виражена інтоксикація, кахексія (маса тіла 45 кг при зрості 165 см), гепатоспленомегалія, анемія, лейкопенія, лімфаденопатія [18].

Діагностичний пошук проведений у напрямку виключення інфекційної і системної гематологічної патології. У пунктаті кісткового мозку знайдені *L. donovani*. З епіданамнезу з'ясовано, що протягом 1998-2007 рр. хворий проживав у АР Крим, в Алуштинському районі, працював на узбережжі в кафе. Хворому встановлений діагноз: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія. Вісцеральний лейшманіоз, тяжкий перебіг, з приводу якого він був переведений на подальше лікування у Сумську обласну клінічну інфекційну лікарню, де з 4-го дня перебування в стаціонарі почав отримувати специфічну терапію амфотерицином В (фунгізон) 50 мг на добу протягом 11 днів. З 16-го дня перебування в стаціонарі хворий отримував глюкантим (меглюмін антимоніат), який з метою усунення побічної дії призначався поступово за схемою: 1-3-й день 1,0 – 1,5 – 2,0 і далі по 3,0 г на добу протягом 12 діб. З клінічним видужанням ВЛ хворий був виписаний із стаціонару.

Діагностика Л в ендемічних регіонах базується на клінічних даних. Для підтвердження діагно-

зу ВЛ досліджують пунктат кісткового мозку, забарвлений за Романовським-Гімзою, а ШЛ – вміст шкірних вузликів, виразковий крайовий інфільтрат. Застосовують також серологічні методи дослідження – НРІФ або РЕМА. В неендемічних районах дуже важливий епідеміологічний анамнез (перебування в осередках Л, напади москітів) [9, 17, 19].

Лікування Л має ряд проблем. Препарати сурми (солі сурми, стібанол, пентостам), що використовувалися протягом 60 років, ефективні, але вони дуже токсичні. Солі сурми призначають внутрішньовенно протягом 7-16 днів, початкова доза для дорослих 0,04 г/кг, максимальна – 0,1 г/кг. Глюкантим вводиться внутрішньом'язово, добова доза 12 мл, на курс 12-15 ін'єкцій. Неостибозан призначається в початковій дозі 0,1 г, максимальна – 0,4 г на добу, вводиться внутрішньом'язово або внутрішньовенно, на курс 12-15 ін'єкцій. Препаратами вибору є амфотерицин В і меглумін антимоініат. За ефективністю однакові, але спричиняють важкі побічні ефекти майже у половини хворих. Німецька асоціація з тропічної медицини рекомендує як препарат вибору використовувати ліпосомний амфотерицин В у дозі 3 мг/кг/добу протягом 1-5 днів, потім на 14-й і 21-й дні. Перспективним є новий препарат мілтефозин – аналог алкілфосфохоліна. Він має добру переносимість і біодоступність при прийомі всередину, добова доза 100 мг [12, 23, 24].

Профілактика Л повинна бути спрямована на знешкодження джерела збудника, переносників і захист людей від зараження. При антропонозном Л необхідне раннє виявлення хворих і лікування в умовах стаціонару. Потрібні заходи, які запобігають нападинню москітів (сітки на вікнах, використання репелентів). При зоонозних Л необхідно знищувати гризунів шляхом обробки нор отруйними газами, застосування ловушок тощо; необхідно також знищувати бродячих собак, важливий ветеринарний нагляд за службовими та свійськими собаками. Один з основних засобів профілактики Л – знищення москітів та запобігання їх укусам, а також дотримання загальносанітарних заходів – прибирання, вивіз сміття, знищення кущів, тобто ліквідація можливого місця виплоду москітів. Для індивідуального захисту слід застосовувати репеленти. При тимчасовому перебуванні у тропіках рекомендується хіміопротекція Л – тиндури або хлоридин 1 раз на тиждень у середньотерапевтичних дозах [6, 9, 14].

Висновки

1. В Україні є всі умови для виникнення та існування власного ендемічного осередку лейшманіозу (температурний оптимум, резервуар збудника та переносники).

2. З огляду на поглинання міжнародних контактів, розвиток туризму в Україні зростає ризик багатьох тропічних інфекцій, у тому числі лейшманіозу.

3. Вісцеральний лейшманіоз став важливою опортуністичною інфекцією при ВІЛ-інфекції/СНІДі.

4. Подальше стрімке поширення ВІЛ-інфекції призводить до спрощення схеми розвитку епідемічного процесу при лейшманіозі, особливо серед осіб, що споживають наркотики ін'єкційним шляхом. Це сприяє становленню прямої ін'єкційної передачі вісцерального лейшманіозу.

5. Враховуючи високий ризик захворювання на тропічні та паразитарні захворювання, для вчасного виявлення лейшманіозу слід ретельно аналізувати епідеміологічні дані у хворих з імунодефіцитом, панцитопенією, гепатоспленомегалією та кахектичним синдромом.

6. Невирішеним в Україні залишається питання забезпечення сучасними препаратами для лікування тропічних паразитозів, у тому числі вісцерального лейшманіозу.

7. Дуже часто пізня діагностика, а відповідно, пізно розпочате специфічне лікування хворих свідчить про відсутність достатнього рівня знань і настороженості лікарів щодо паразитарних хвороб, що мають тяжкий клінічний перебіг, нерідко з летальним вислідом. Це спонукає до збільшення годин на вивчення паразитозів на додипломному та післядипломному етапах.

8. Необхідно посилити моніторинг за резервуаром і переносниками інфекції, рівень наукових досліджень з метою недопущення виникнення та розповсюдження лейшманіозу серед населення країни.

Література

1. Low G.C., Cooke W.E. A congenial infection of kala azar // *Lancet*. – 1926. – Vol. 2. – P. 1209-1211.
2. Про місцевий випадок вісцерального лейшманіозу з летальним наслідком: Інформаційний лист Центральної СЕС МОЗ України від 20.05.2008 р. № 04.3./1017.
3. Лукшина Р.Г., Локтева И.М., Павликовская Т.Н. Паразитарные болезни человека. – Харьков: Интек, 2005. – 411 с.
4. Geographic Clustering of Leishmaniasis in Northeastern Brazil // *Schriefer A., Guimaraes L.H., Paulo R.L. et al. // Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15, N 6. – P. 871-876.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

5. Spread of Vector-borne Diseases and Neglect of Leishmaniasis, Europe / Dujardin J.-C., Campino L., Canavate C. et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, N 7. – P. 1013-1018.
6. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010/ WHO technical report series. – N 949.
7. Cutaneous Leishmaniasis, Sri Lanka / Nawaratna S.S.K., Weigama D.J., Wijekoon C.J. et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13, N 7. – P. 1068-1070.
8. Ecoepidemiology of Cutaneous Leishmaniasis Outbreak, Israel / Singer S.R., Abramson N., Shoob H. et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, N 9. – P. 1424-1426.
9. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control / Chappuis F., Sundar S., Hailu A. et al. // *Nature Reviews Microbiology.* – 2007. – Vol. 5. – P. 872-882.
10. Дремова В.П. Городская энтомология: вредные членистоногие в городской среде. – Екатеринбург: ИздатНаука-Сервис, 2005. – 278 с.
11. Desjeux P., Alvar J. Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europe // Strategy Development and Monitoring of Zoonoses, Foodborne Diseases and Kinetoplastidae, Department of Control, Prevention and Eradication (ZFK/CPE), World Health Organization // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 2003. – Vol. 97, Suppl. N 1. – S3-S15.
12. Report of a WHO informal consultation on liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. Rome, Italy, 16 April 2005. – WHO / CDS / NTD / IDM / 2007.4 (<http://www.who.int/leishmaniasis/en>).
13. Clinical survey of Leishmania/HIV co-infection in Catania, Italy: the impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) / Russo R., Nigro L., Panarello G., Montineri A. // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 2003. – Vol. 97, Suppl. N 1. – S. 149-155.
14. Marring Leishmaniasis: The Stigmatization and the Impact of Cutaneous Leishmaniasis in Pakistan and Afghanistan / Masoom Kassi, Mahwash Kassi, Abaseen Khan Afghan et al. // *www.plosntds.org.* – 2008. – Vol. 2. – Is. 10 e 259.
15. Leishmania/HIV co-infections in the second decade / Israel Cruz, Javier Nieto, Javier Moreno et al. // WHO Collaborating Centre for Leishmaniasis, World Health Organization // *J. Med. Res.* – March 2006. – N 123. – P. 357-388.
16. Report of the Fifth Consultative Meeting on Leishmania/HIV Coinfection // Addis Ababa, Ethiopia, 20-22 March 2007. – WHO / CDS / NTD / IDM. – 2007. – 5 p.
17. Zeyrek F.Y., Korkmaz M., Zbel Y.O. Serodiagnosis of Anthroponotic Cutaneous Leishmaniasis (ACL) Caused by *Leishmania tropica* in Sanliurfa Province, Turkey, Where ACL Is Highly Endemic // *Clin. Vaccine Immunology.* – Nov. 2007. – P. 1409-1415.
18. Вісцеральний лейшманіоз як СНІД-індикаторне захворювання: труднощі в діагностиці та лікуванні / Чемич М.Д., Троцька І.О., Кулеш Л.П. та ін. // *Інфекційні хвороби.* – 2010. – № 1. – С. 81-84.
19. The biological diagnosis of leishmaniasis in HIV-infected patients / Deniau M., Can Avate C., Faraut-Gambarelli F., Marty P. // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 2003. – Vol. 97, Suppl. N 1. – S. 115-133.
20. Visceral leishmaniasis in those infected with HIV: clinical aspects and other opportunistic infections / Russo R., Laguna F., Lopez-Velez R. et al. // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 2003. – Vol. 97, Suppl. N 1. – S. 99-105.
21. Випадок природженого вісцерального лейшманіозу / Зінчук О.М., Залужна Ж.А., Гайдук І.Б. та ін. // *Лікарська справа.* – 2005. – № 7. – С. 56-59.
22. Кровосмокчучі двокрили Кримського півострова / Алексеев Е.В., Панченко А.А., Разумейко В.Н. e-mail: alfa@dongu.donetsk.ua. e-mail: mosquito@crimea.edu
23. Lopez-Velez R. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients // *J. Antimicrob. Chemotherapy.* – 2004. – Vol. 53, Suppl. – P. 540-543.
24. Low-dose liposomal amphotericin B in refractory Indian visceral leishmaniasis: a multicenter study / Sundar S., Jha T.K., Thakur C.P. et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2002. – V. 66. – P. 143-146.

MODERN PROBLEMS OF LEISHMANIASIS

M.D. Chemych, N.I. Ilyina

SUMMARY. Covered the current state of the incidence and prevalence of leishmaniasis, the major factors contributing to the spread of the disease on all new territory and create conditions for the globalization process. Revealed the new face of the long-known diseases – leishmaniasis. Raised a number of problems faced by modern medicine in diagnosing, treating and preventing disease.

Key words: *leishmaniasis, epidemic, clinical features, diagnosis, treatment.*

Отримано 14.02.2011 р.

© Герасименко Т.В., Могілевський Л.Я., Хабло З.А., 2011
УДК 001.897.7:911.62:311.174(477)

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

ОРГАНІЗАЦІЯ ЕПІЗООТОЛОГІЧНОГО МОНІТОРИНГУ ПРИРОДНИХ ОСЕРЕДКІВ ТУЛЯРЕМІЇ

ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова МОЗ України» (м. Одеса)

На основі аналізу епідемічної та епізоотичної активності природних осередків туляремії, в Україні запропонована тактика їх диференційного епізоотологічного моніторингу. Обґрунтовано розподіл території країни на 3 типи – високого, середнього та низького рівня епідемічного ризику зараження туляремією. Наведені критерії щодо можливості перегляду ензоотичності території та її відміни.

Ключові слова: туляремія, природні осередки, епізоотологічний моніторинг.

Широке розповсюдження природних осередків туляремії на територіях різних ландшафтно-географічних зон України викликає необхідність постійного нагляду за ними з метою вивчення їх біоценотичної структури, епізоотичної та епідемічної активності і забезпечення епідемічного благополуччя населення.

Разом з тим, в останні два десятиріччя відбулися значні структурні зміни у системі охорони здоров'я, матеріально-технічному та фінансовому забезпеченні профілактичних заходів. Скорочення обсягів польових обстежень і лабораторних досліджень, обумовлені недостатнім фінансуванням та нестачею кваліфікованих фахівців, не дозволяють одержувати об'єктивну картину щодо розмаїття та активності основних носіїв і переносників, які циркулюють на територіях природних осередків туляремії. На нашу думку, організаційні форми та методологія моніторингу природних осередків, при всій непорушності їх теоретичних основ, не відповідають соціально-економічним умовам, які склалися на цей час, і підлягають удосконаленню, насамперед, шляхом епідеміологічно обґрунтованого та ефективного використання наявних сил та засобів.

Матеріали і методи

Матеріалами для вивчення й аналізу служили фондові дані та річні звіти відділів особливо небезпечних

інфекцій Центральної санепідстанції МОЗУ, обласних санітарно-епідеміологічних станцій та ДУ УНДПЧІ ім. І.І. Мечникова, за період 1945-2008 рр., карти епідеміологічного обстеження осередків, екстрені повідомлення на хворих на туляремію, дані польових спостережень і результати лабораторних досліджень. При обробці матеріалів використовували методи епідеміологічного і епізоотологічного обстеження та аналізу, бактеріологічного, зоолого-паразитологічного і статистичного дослідження.

Результати досліджень та їх обговорення

На цей час природні осередки туляремії в Україні виявлені і визначені в АР Крим і 23 областях, на території 177 адміністративних районів, на околицях 1274 населених пунктів.

Ретроспективний аналіз результатів епізоотологічних обстежень і захворюваності на туляремію за період 1945–2008 рр. дозволив встановити, що значна частина ензоотичних з туляремії територій в Україні була виявлена більше 50 років тому (табл. 1). В аналізованому періоді помітні два сплески епідемічної та епізоотичної активності туляреміїних осередків, які прийшлися на десятиріччя між 1945 та 1954 рр. та між 1985 та 1994 рр. Саме у ці десятиріччя було виявлено 68,5 % усіх природно-осередкових з туляремії територій.

Ензоотичність території встановлювали або на підставі реєстрації місцевих випадків захворювання людей, або у зв'язку з виявленням збудника туляремії чи його антигену у довкіллі. Слід зазначити, що близько 50 % територій, на цей час визнаних ензоотичними, були виявлені до 1960 р., на підставі реєстрації тільки випадків захворювань людей на туляремію, без подальшого підтвердження ензоотичності виділенням збудника чи його антигену з навколишнього середовища. У 76,5 % природних осередків туляремії захворювання людей виникали одноразово, що вказує на їх низьку епідемічну активність.

Роки встановлення і давність виявлення ензоотичних з туляремії територій

Роки встановлення ензоотичності	Давність виявлення осередків	Частка стосовно всіх виявлених осередкових територій (%)	Частка захворювань за аналізований період (%)
1945-1954	>50 років	45,0	99,1
1955-1964	40-50 років	10,1	0,5
1965-1974	30-40 років	4,9	0,1
1975-1984	20-30 років	6,5	0,0
1985-1994	10-20 років	23,5	0,1
1995-2004	10 років	10,0	0,2
		100,0	100,0

Особливістю туляремії як природно-осередкової хвороби, при якій людина є тупиком щодо подальшого поширення інфекції, є первинність епізоотичного і вторинність епідемічного прояву. Таким чином, неодмінною умовою для виникнення захворювання у людини є, насамперед, циркуляція збудника туляремії у навколишньому середовищі та наявність умов для реалізації відповідного механізму передачі інфекції. Отже, епідемічна активність природного осередку туляремії (тобто поява хворих на туляремію серед населення), навіть за відсутності видимих ознак епізоотії та позитивних результатів лабораторного дослідження на туляремію об'єктів довкілля, завжди є результатом прояву епізоотичної активності осередку.

У зв'язку з цим, велике значення має визначення поняття «природний осередок туляремії». На нашу думку, найбільш прийнятним є визначення, надане В.В. Кучеруком (1972) – «окремий осередок туляремії являє собою найменшу територію в біоценозі, в якій збудник здатний тривалий час циркулювати без обміну з іншими осередками»[1]. Таке визначення дозволяє розглядати природні осередки туляремії як систему мікроосередків з оптимальними біотопами для переживання збудника та зонами періодичного виносу його за їхні межі, в періоди максимальної чисельності основних носіїв і активізації епізоотичного процесу, в результаті залучення у нього другорядних носіїв. Таким чином, у кожному природному осередку туляремії можна виділити дві морфологічні частини – територію стійкого збереження збудника (так зване «ядро» осередку) і ділянки виносу збудника за межі таких «ядер». Виносом за межі стійкої зони циркуляції збудника можна пояснити широке епідемічне поширення туляремії в Україні під час так званої «мишачої напасти» у 1948–1949 рр. і різке скорочення територій, уражених інфекцією

у наступні роки після масової загибелі другорядних носіїв у зонах виносу.

Проведений нами ретроспективний аналіз свідчить, що природні осередки туляремії, встановлені у свій час на територіях Київської, Дніпропетровської, Житомирської, Чернівецької, Кіровоградської, Закарпатської, Тернопільської, Запорізької (крім Акимівського району) та Херсонської (крім Генічеського району) областей, за останні 36–48 років не проявляли ні епідемічної, ні епізоотичної активності. У той же час у Волинській, Сумській та Чернігівській областях осередки туляремії проявляли активність в останнє десятиріччя майже щорічно, а у Донецькій, Львівській, Рівненській областях та в АР Крим – декілька разів.

Така розбіжність у термінах проявів епізоотичних процесів, що відбуваються в природних осередках туляремії, дозволила нам провести районування ензоотичних з туляремії територій на 3 типи – високого, середнього та низького ступеня епідеміологічного ризику зараження. Тому не підлягає сумніву, що тактика епізоотологічного обстеження осередків повинна бути диференційованою, з урахуванням ступеня їх епізоотичної активності, яка, в основному, і визначає їх епідемічну небезпеку.

При визначенні типу територій за принципом епідемічної активності та плануванні обсягів робіт з епізоотологічного моніторингу на територіях визначеного типу ми керувалися наступними міркуваннями:

– території з рецидивами епізоотичних ускладнень, що систематично повторюються в межах кожного періоду, з характерною для даної місцевості максимальною чисельністю основних носіїв необхідно відносити до високого епідеміологічного ризику. На таких територіях доцільно щорічно проводити епізоотологічний моніторинг у повному обсязі – облік чисельності основних носіїв,

лабораторне дослідження погадок, бактеріологічне дослідження носіїв, переносників і об'єктів навколишнього середовища; головною метою такої роботи є визначення кордонів природного осередку, виявлення місць постійного перебування інфекції («ядер» формування осередку) і розробки плану його оздоровлення;

– території з періодичними одноразовими рецидивами епізоотичного прояву туляремії, за межами рамок характерного для даної місцевості одного-двох періодів максимальної чисельності основних носіїв, слід відносити до середнього типу епідемічного прояву. Епізоотологічний моніторинг на цих територіях повинен включати щорічний облік чисельності основних носіїв і переносників і лабораторне дослідження погадок. В роки епізоотичного прояву осередку, за епідемічними показаннями, обсяги робіт доповнюються повним переліком епізоотологічних досліджень з метою виявлення масштабів розповсюдження інфекції та прийняття запобіжних заходів щодо можливості епідемічного прояву;

– на територіях з низьким епідемічним ризиком зараження, тобто таких, де епізоотичні та епідемічні прояви не спостерігали протягом трьох і більше періодів максимальної чисельності основних носіїв, епізоотологічний моніторинг повинен включати щорічний облік чисельності основних носіїв і переносників і лабораторне дослідження погадок у роки максимальної їх чисельності.

Стосовно можливості переведення ензоотичних територій у не-ензоотичні, слід зазначити, що таке питання можна ставити тільки за наявності кардинальних змін екологічних умов, які визначають біоценотичну структуру природних осередків туляремії. Такі зміни можливі лише при суттєвих природних катаклізмах чи під впливом значного антропогенного пресу у зоні природного осередку. При цьому слід зазначити, що саме антропогенний прес на навколишнє середовище найчастіше призводить до зміни біоценотичної структури природних осередків туляремії та їх епізоотичного і епідемічного потенціалів [2, 3].

Про корінні зміни під впливом господарської діяльності людей багатьох природних ландшафтів України свідчать і спостереження останніх десятиріч. Перетворено більше 90 % споконвічних степових ландшафтів, осушені більше 50 % торф'яних боліт Полісся, вирубані і перетворені в агроценози основні лісонасадження Лісостепової зони України. Кардинальні гідрологічні перетворення відбулися в басейнах великих рік (Дунай,

Дніпро, Дністер, Південний Буг, Сіверський Донець) та сотень малих і середніх річок України. Пов'язане з цим спорудження ставків, гребель, затоплення заплав, іригація та масштабна меліорація земель у цих басейнах докорінно змінили структуру та функціональні складові наземної фауни – найважливіших ланок будь-якого природного осередку. Зміна рівнів ґрунтових вод, практично на усіх осередкових територіях, сприяла перебудові біотопів та біоценотичних зв'язків, що були основою типології осередкових екосистем [1, 4].

Кінцевим продуктом такої трансформації є формування антропогенних ландшафтних комплексів, що впливають на життєві цикли носіїв та переносників. Це в деяких випадках сприяє оздоровленню ензоотичної території, а в деяких – формуванню природних осередків туляремії іншого ландшафтного типу.

Отже, при вирішенні питання щодо можливості відміни ензоотичності території, перш за все, слід оцінити характер та масштаби екологічних змін, що відбулися на ній, та визначити, у якому напрямку такі зміни могли вплинути на епізоотичний потенціал природного осередку.

Викладене свідчить, що при вивченні природної осередковості туляремії та прогнозуванні територіальної поширеності і масштабів можливих епізоотичних і, отже, епідемічних ускладнень, важливе значення має не тільки визначення кордону зони стабільної циркуляції збудника, тобто «ядра» осередку, але і кордонів зон можливого виносу інфекції за межі таких «ядер». Для визначення таких кордонів найбільш раціональним підходом є порівняльна оцінка біотопів зони знаходження «ядра» осередку з біотопами прилеглих територій. Відсутність розходжень у характеристиці цих біотопів може свідчити про можливість їхнього залучення в епізоотичний процес у періоди максимальної чисельності основних носіїв. При пошуку «ядер» осередків необхідно мати на увазі, що вони найчастіше розташовані на територіях, що межують із інтразональними ландшафтами. Виходячи з цього, пошуки кордонів природного осередку туляремії необхідно починати з вивчення біотопічної характеристики інтразонального ландшафту.

Варто визнати, що саме виявлення кордонів «ядер» природного осередку туляремії багато в чому визначає обсяг епізоотологічних і бактеріологічних досліджень, які виконуються при моніторингу осередкових територій, а також масштаби і характер профілактичних і протиепідемічних заходів, які в них здійснюються.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

1. Удосконалення епідеміологічного нагляду за туляремією в сучасних соціально-економічних умовах в Україні необхідно здійснювати шляхом диференційованого епізоотологічного моніторингу осередкових екосистем за принципом оцінки їх епідемічної значимості.

2. Основою для диференційованого моніторингу осередкових екосистем повинні служити дані про багаторічну епідемічну і епізоотичну активність природно-осередкових територій з туляремії.

Література

1. Кучерук В.В. Структура, типология и районирование природных очагов болезней человека // Итоги развития учения о природно-очаговых болезнях человека и дальнейшие задачи. – М.: Медицина, 1972. – С. 180–212.

2. Олсуфьев Н.Г. Об антропогенном воздействии на очаги туляремии в СССР // Антропогенное воздействие на условия существования природно-очаговых болезней человека: Мат.совещ. (26-27 янв. 1983). – М., 1985. – С. 11–23.

3. Олсуфьев Н.Г., Мещерякова И.С. Природные очаги туляремии и их антропогенная трансформация // XII всесоюз.

конф. по природной очаговости болезней: Тез.докл. (10–12 окт. 1989 г., Новосибирск). – М., 1989. – С. 119–121.

4. Мирончук Ю.В. Современные аспекты эпидемиологии и профилактики туляремии // Журнал инфекционной патологии. – 1994. – Т. 4, № 1. – С. 26–30.

EPIZOOTOLOGIC MONITORING ORGANIZATION OF RABBIT-FEVER NATURAL CELLS

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

SUMMARY. We propose a tactic differentiated epizootic monitoring of natural foci of tularemia in Ukraine, based on analysis of information about their epidemic and epizootic activity. The division of Ukrainian territory on 3 types of areas – high, middle and low epidemiological risk of tularemia infection – was grounded. The criteria of a possible revision of enzootic territories were given.

Key words: rabbit-fever, natural cells, epizootologic monitoring.

Отримано 10.11.2010 р.

© Мойсеева Г.В., Чудна Л.М., Брижата С.І., Демчишина І.В., 2011
УДК 616.915:616-036

Г.В. Мойсеева, Л.М. Чудна, С.І. Брижата, І.В. Демчишина ЕПІДЕМІОЛОГІЯ КОРУ В УКРАЇНІ І СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

ДП «Центр імунобіологічних препаратів», ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», Центральна СЕС МОЗ України

Представлена епідеміологічна характеристика кору в Україні за 10-річний період (2000-2009 рр.). Показано, що в сучасних умовах відбулося два значних підйоми захворюваності на кір – у 2002 та 2006 рр. Проаналізовані причини підвищеної захворюваності на кір дітей віком до 2 років та рівні захворюваності в різних вікових групах. Наведені дані про рівень протикорового імунітету у вагітних і породіль.

Описані зміни, що на початку 21-го століття відбулися в тактиці проведення щеплень. Наведені результати вивчення реактогенності та імуно-

генності комбінованих вакцин Пріорікс та Тримовакс, що останнім часом використовуються в Україні. Показано вплив цих вакцин на рівень захворюваності на кір.

Ключові слова: кір, захворюваність, епідемічний процес, щепленість.

До другої половини XIX століття в Україні була відсутня реєстрація випадків кору. Тільки після введення такої реєстрації стало можливим зрозуміти якою дійсно була захворюваність на кір і скільки людей, особливо дітей, від цього помира-

ло. Так, в Україні за перші 15 років XX століття від кору померло біля 500 тисяч дітей [1, 2].

Боротьба з кором проводилась в багатьох напрямках, дійсно ефективною вона стала тільки після введення вакцинопрофілактики.

В Україні перші спроби вакцинопрофілактики кору були проведені в 60-х роках минулого XX століття. Масова активна імунізація проти кору розпочалась в Україні в 1968 р. Протягом 1968-1972 рр. живу корову вакцину російського виробництва отримали біля 7 млн дітей. Аналіз захворюваності на кір в республіці за 1968-1972 рр. показав, що масова активна імунізація проти кору значно знизила захворюваність. Кратність зменшення захворюваності на кір за ці роки становила 5-23 рази. Але при цьому характерні риси, що притаманні епідемічному процесу – це періодичні спалахи, сезонність, переважно дитяча захворюваність – залишались [3].

Крім того, виникли інші проблематичні питання, такі як: захворюваність щеплених; термін збереження післявакцинального імунітету і проблема ревакцинації; імунітет проти кору у дітей раннього віку (перший рік життя); періодичні значні підйоми захворюваності на фоні 98 % рівня щепленості та ін. Саме це спонукало провести аналіз деяких характеристик сучасного перебігу кору в Україні.

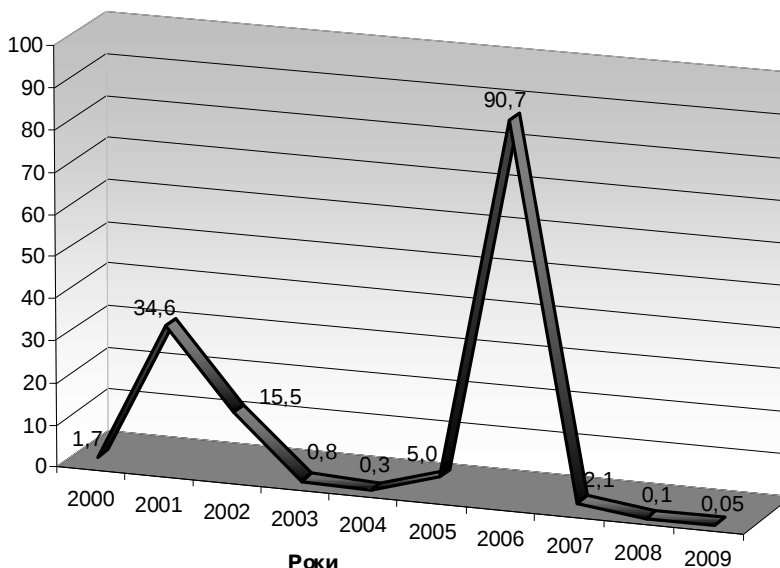
Мета роботи – вивчення характерних особливостей епідемічного процесу кору на етапі проведеної багаторічної планової вакцинопрофілактики.

Матеріали і методи

Матеріалами для вивчення тенденцій перебігу інфекційного процесу при кору в Україні були річні звіти статистичних форм МОЗ України та Центральної СЕС: ф. 1, 2 – «Звіт про окремі інфекційні та паразитарні захворювання» за 2000-2009 рр.; ф. ВООЗ «Узагальнена звітність щодо випадків кору в Україні» за 2002-2009 рр.; ф. 5 «Виконання плану профілактичних щеплень за рік» за 2005-2009 рр.; ф. 6 «Звіт про контингенти осіб окремих вікових груп, яким здійснено щеплення проти інфекційних захворювань» за 2000-2009 рр.; ф. 40 «Державна галузева статистична звітність МОЗ України» (результати серологічних досліджень сироваток крові населення України на наявність імунітету до вірусу кору) за 2000-2009 рр.

Результати досліджень та їх обговорення

За 10-річний період з 2000 по 2009 рр. захворюваність на кір в Україні коливалась у межах від 0,1 до 90,7 на 100 тис. населення (у 2006 р.). За цей період спостерігалось два досить значних підйоми захворюваності – у 2001 р. (34,6 на 100 тис. населення) та у 2006 р. (90,7 на 100 тис. населення) (мал. 1).



Мал. 1. Захворюваність на кір населення України за 2000-2009 рр. в інтенсивних показниках (на 100 тис. населення).

Перший підйом захворюваності почався в грудні 2000 р. і тривав до середини 2003 р. В 2003 р. захворюваність становила 0,8 на 100 тис.

населення з подальшим зниженням у 2004 р. (0,36 на 100 тис. населення). В листопаді-грудні 2005 р. кількість випадків кору в Україні знову почала

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зростати. У 2006 р. захворюваність на кір продовжувала підвищуватись і досягла рівня 90,7 на 100 тис. населення.

Найбільш високою захворюваність під час першого підйому (2001 р.) була у віковій групі до 2 років – 112,7 на 100 тис. населення, під час другого підйому найбільш висока захворюваність реєструвалась у тій самій віковій групі – 259,2 на 100 тис. населення. Така ж ситуація спостерігалась і в Казахстані [4]. На другому місці за рівнем захворюваності як в першому, так і в другому випадку була вікова група 7-14 років – 96,9 та 108,5 на 100 тис. населення відповідно.

Згідно з документацією МОЗ, рівень охоплення щепленнями дітей другого року життя в Україні за 2006-2008 рр. становив від 97,4 до 100 %. Такий рівень щепленості, згідно з вимогами ВООЗ, забезпечував успіх у боротьбі з кором [5]. Проте при меншому охопленні щепленнями (<90 %) вірус кору продовжує циркулювати і може зумовлювати невеликі епідемії. Частка не щеплених серед захворілих у віці 1-4 роки за цей період становила від 47,9 до 25,0 %.

Таким чином, в Україні відсоток щеплених проти кору не мав перевищувати рекомендовані ВООЗ 95,0 %, проте високий рівень не щеплених серед хворих дітей є незрозумілим та викликає занепокоєння.

Високу захворюваність дітей саме у віці до двох років можна пояснити декількома причинами:

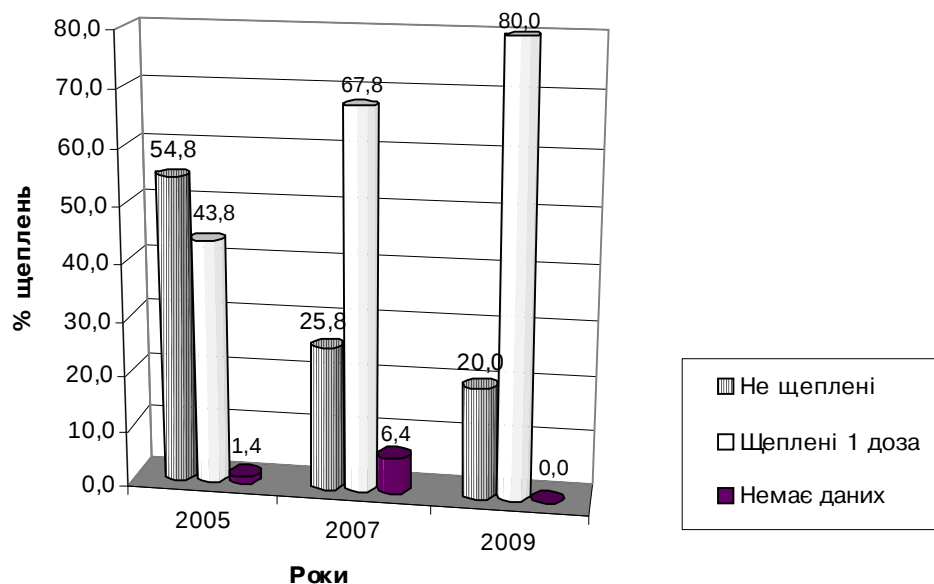
– відсутність або короткий термін збереження материнського імунітету у дітей першого року життя. Більшість породіль мають проти кору післявакцинальний імунітет після щеплень, зроблених більш 10-15 років тому, що характеризується його невисоким захисним рівнем;

– як показали серологічні дослідження, від 36 до 50 % вагітних або зовсім не мали імунітету до кору, або мали його на дуже низькому рівні (1:10), що і зумовлює його відсутність у новонароджених. Було встановлено, що у 34 % дітей у віковій групі 12-15 місяців протикорові антитіла взагалі не визначались;

– несвоєчасне проведення вакцинації проти кору у віці одного року; таким чином, значна кількість дітей до 2 років і старші не отримувала щеплення проти кору. Так, у 2006 р. у віковій групі 1-4 роки 44 % не були щеплені проти кору, хоча за віком вони вже мали бути вакцинованими.

Значну проблему становить захворюваність щеплених. За даними МОЗ, в 2001-2007 рр. проти кору було вакциновано від 98,1 до 99,3 %, ревакциновано 98-99,3 %. В останні два роки через активне проведення антивакцинальної пропаганди ці показники трохи знизились – вакциновано в 2008 р. 97,4 %, в 2009 р. – 79,7 %, ревакциновано 98,0 та 83,3 % відповідно.

Високий рівень щеплених, як і мало бути останнім часом, супроводжується зростанням частки вакцинованих серед захворілих у віці 1-4 роки (мал. 2). Це закономірний процес.



Мал. 2. Частка щеплених та не щеплених серед захворілих на кір у віковій групі 1-4 роки в Україні у 2005, 2007, 2009 рр.

Населення України віком до 30 років в разі отримання щеплень згідно національних календарів вже мало бути вакциновано проти кору. І саме тому протягом останніх років показники захворюваності на кір серед дорослих нижчі, ніж серед вікових груп дитячого населення. Проте у роки підйому захворюваності значний рівень випадків кору серед дорослих може бути зумовлений багатьма чинниками. Відомо, що жодна вакцина не забезпечує 100 % рівня захисту щеплених. Навіть найкращі вакцини мають коефіцієнт ефективності близько 95 %. Серед людей, що хворіли на натуральний кір, теж біля 4 % не виробляють імунітету. Крім того з часом, що минає після вакцинації, імунітет у осіб, що мали його на низькому рівні, теж може зникнути [6].

Серологічні дослідження сироваток крові дорослих осіб дозволили встановити, що «групою ризику» є особи, в яких термін після останнього щеплення становив більше ніж 10 років. І саме найвища захворюваність щеплених у 2006 р. була у віці 15-29 років.

Аналіз захворюваності на кір, проведений на матеріалі 2006 р., коли реєструвалась велика кількість хворих, дозволив ще раз усвідомити, що несвоєчасне проведення щеплень дитячого населення супроводжується швидким зростанням кількості хворих і поширенням епідемії.

У 2007 р. захворюваність на кір зменшилась більш ніж в 42 рази і становила 2,1 на 100 тис. населення. В наступні роки зменшення захворюваності продовжувалась, у 2009 р. вона досягла найнижчого за всі роки рівня – 0,06 на 100 тис. населення. В 2008 р. в Україні всього захворіло 49 осіб, в 2009 р. – 30 осіб. В деяких областях за ці два роки не зареєстровано жодного випадку кору.

Серед усіх вікових груп населення найменша захворюваність у 2009 р. була зареєстрована серед дорослого населення – 0,05 на 100 тис. населення. Як і в минулі роки, захворюваність серед сільського населення була в 2 рази нижчою, ніж серед міського – 0,04 та 0,08 на 100 тис. населення відповідно.

Зниження захворюваності на кір, що почалось у 2007 р. і продовжується до 2010 р., було зумовлене як проепідемічванням населення, що завжди відбувається після високого підйому, навіть епідемії, що мало місце в Україні в 2006 р., так і покращенням проведення вакцинопрофілактики кору.

В перші 10 років 21-го століття відбулися зміни в тактиці проведення щеплень проти кору в світі

та зокрема в Україні. З 2000 р. почали застосовувати замість моновакцини здебільшого російського виробництва комбіновані вакцини проти кору, краснухи та паротиту (КПК) бельгійського (Пріорікс) та французького (Тримовакс) виробництва.

Перед початком застосування цих вакцин для планових щеплень в Україні було проведено клініко-епідеміологічне вивчення якості цих препаратів, а саме їх реактогенність та імуногенність. В подальшому, через декілька років після їх використання, з'явилась можливість оцінити і їх епідеміологічну ефективність. Додаткове вивчення цих вакцин на терені України дозволило встановити їх незначну реактогенність та високу імуногенність.

До вакцини Тримовакс входив штам вірусу кору *Schwarz* у дозі не менш 1000 ТЦД₅₀. Вивчення реактогенності здійснювали шляхом клінічного спостереження протягом 42 днів після щеплення. Загальні реакції у вигляді підвищення температури, шкірного висипу, катаральних явищ, лімфаденопатії були зареєстровані у 5,5 % щеплених. З них 3,43 % оцінені як слабкі, 1,83 % – середні і 0,25 % – сильні. Післявакцинальних ускладнень за період спостереження не виявлено.

Вивчення імуногенності вакцини Тримовакс свідчило про високий рівень сероконверсії. Серед серонегативних до вакцинації дітей через 6 місяців після щеплення 90 % з них мали імунітет до кору, у 30 % спостерігались високі рівні титрів антитіл – 1:6000 та вище. При вивченні рівня імунітету у дітей, щеплених вакциною Тримовакс, що проводилось у Білорусії, також отримані позитивні результати. Через 2,5 місяці після імунізації антитіла до вірусу кору визначались у 97,8 % [7].

У Донецькій області, де застосовувати вакцину Тримовакс для планової вакцинації дітей у віці 12-15 міс. почали в 1999 р., спостерігались структурні зміни захворюваності на кір серед дитячого населення. Так, впродовж періоду спостереження тривалістю 2,5 роки серед щеплених вакциною Тримовакс дітей у віці 1-2 роки випадки захворюваності не реєструвались. В той же час спостерігалось зростання захворюваності на кір дітей 3-4 і особливо 5-6 років, які були щеплені короною моновакциною, здебільшого російського виробництва.

В результаті вивчення реактогенності вакцини Пріорікс було встановлено, що післявакцинальний період проходив у щеплених дітей без серйозних відхилень у стані здоров'я. Сумарна

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

частота загальних реакцій становила 3,1 %, в тому числі сильних – 0,7 %. Випадків післявакцинальних ускладнень в процесі дослідження не було зареєстровано [8].

З метою вивчення імуногенності цієї вакцини були проведені серологічні дослідження 278 парних сироваток, отриманих до та через 2 місяці після щеплення. Отримані результати свідчили, що сероконверсія у серонегативних дітей після вакцинації становила 95,7 % [9]. Таким чином, імуногенність вакцини Пріорікс заслуговує позитивної оцінки.

Впровадження комбінованих вакцин, що містять коровий антиген, почалось в Україні в 2000 р. і відбувалось поступово. В основному в Україні використовуються вакцини Пріорікс та Тримовакс. З 2002 до 2008 рр. в невеликій кількості вживалась також вакцина КПК індійського виробництва.

Збільшення використання комбінованих вакцин з коровим компонентом почалося лише починаючи з 2003 р. (табл. 1).

Таблиця 1

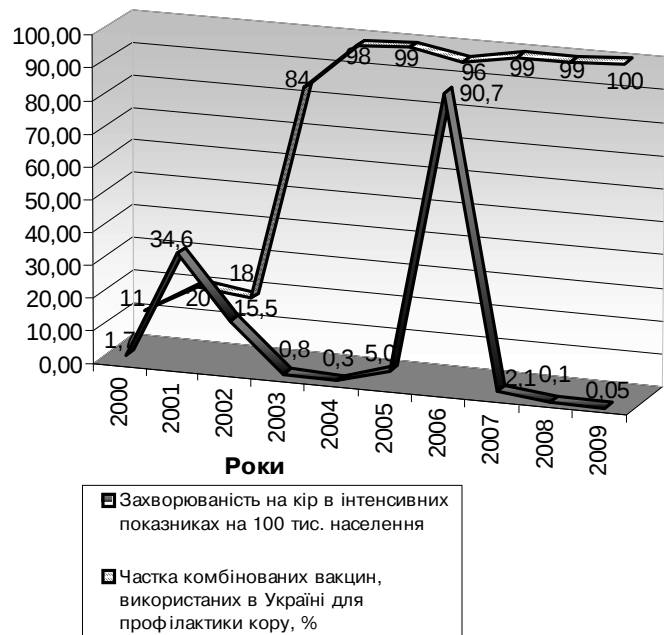
Частка (%) моно- та комбінованих вакцин, використаних в Україні (1999-2009 рр.) для профілактики кору

Рік	Моновакцини	Комбіновані вакцини
1999	100	0
2000	89	11 (Пріорікс, Тримовакс)
2001	80	20 (Пріорікс, Тримовакс)
2002	82	18 (Пріорікс, Тримовакс, КПК)
2003	16	84 (Пріорікс, Тримовакс, КПК)
2004	2	98 (Пріорікс, Тримовакс, КПК)
2005	1	99 (Пріорікс, Тримовакс, КПК)
2006	4	96 (Пріорікс, Тримовакс, КПК)
2007	1	99 (Пріорікс, Тримовакс, КПК)
2008	1	99 (Пріорікс, Тримовакс, КПК)
2009	0	100 (Пріорікс, Тримовакс, КПК)

Останні 3 роки в Україні щеплення робили комбінованими вакцинами Пріорікс та Тримовакс. У 2009 р. моновакцини для щеплення проти кору взагалі не використовували.

Звичайно епідеміологічна ефективність щеплень спостерігається через 2-3 роки після проведення вакцинопрофілактики. З 2004 р. щеплення проти кору почали робити переважно вакцинами Пріорікс та Тримовакс, до складу яких входив штам вірусу кору *Schwarz*, замість вакцини російського виробництва (штам Л-16).

І, починаючи з 2007 р., спостерігається зниження захворюваності на кір (мал. 3).



Мал. 3. Вплив вакцинопрофілактики на захворюваність кором населення України у 2000-2009 рр.

Щодо майбутнього розвитку епідемічного процесу корової інфекції в Україні, то він залежить від тактики проведення профілактичних заходів. Щеплення повинні охоплювати не менше 95 % належного контингенту. Навіть при зменшенні охоплення щепленнями нижче 90 % активізується циркуляція вірусу кору і це призводить до підйому захворюваності кожні 3-4 роки [5]. Для елімінації кору, окрім високого рівня охоплення плановою вакцинацією в усіх регіонах, важливим є також фахове здійснення епідеміологічного нагляду за кором, а саме активне та своєчасне виявлення та реєстрація підозрілих на кір випадків.

Висновки

1. Підйоми захворюваності на кір в 2001 та 2006 рр. були зумовлені значною кількістю неімунних осіб у всіх вікових групах населення.

2. Найвищий рівень захворюваності на кір спостерігався у віковій групі до 2 років. Несвоєчасне проведення щеплень дитячого населення, супроводжується швидким зростанням кількості хворих і виникненням епідемії.

3. Групою «ризик» захворюваності на кір є особи, в яких термін після останнього щеплення перевищує 10 років.

4. Проведення планових щеплень проти кору комбінованими вакцинами Пріорікс та Тримовакс

сприяло подальшому зниженню захворюваності на кір, яка в 2009 р. досягла найнижчого за всі роки рівня – 0,05 на 100 тис. населення.

Література

1. Еволюція епідемічних особливостей кору / Савчук А.І., Гайдай В.Р., Лаврюкова С.Я. та ін. // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 3. – С. 17-19.
2. Соловйов М.Н. Етіологія і епідеміологія кору // Кір. – К., 1936. – С. 3-24.
3. Чумаченко Т.А., Колокова О.Б., Верезуб Л.Г. Проблема елімінації кори в Україні // Детские инфекции. – 2007. – № 3. – С. 35-38.
4. Нажмединова А.Г., Габасова М.К. Усовершенствование эпидемиологического надзора за корью в республике Казахстан на этапе ее элиминации // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 1. – С. 38-40.
5. Таточенко В.К. Цели Всемирной организации здравоохранения по вакцинопрофилактике кори и краснухи // Журн. микробиол. – 2000. – № 3. – С. 51-54.
6. Слюсарь Л.И., Сохин А.А., Радомская Ф.С. Результаты многолетних наблюдений за длительностью сохранения иммунитета у вакцинированных, ревакцинированных и переболевших корью // Журн. микробиол. – 1990. – № 8. – С. 66-70.
7. Біломеря Т.А., Маричев І.Л., Брижата С.І. Результати вивчення імунологічної ефективності вакцини проти кору, епідемічного паротиту, краснухи (Тримовакс) у Донецькій області // Дитячі інфекції. – Київ, 2001. – № 28. – С. 79-87.
8. Чудная Л.М., Пеньковская Н.А., Полищук Е.И. Изучение реактогенности вакцины Приорикс // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 109-111.
9. Маричев І.Л., Чудна Л.М., Гриневич А.І. Імуногенність вакцини Priorix виробництва фірми Сміт Кляйн Біч-ем // Сучасні інфекції. – 2001. – № 3. – С. 139-141.

MEASLES EPIDEMIOLOGY IN UKRAINE AND PRESENT STATE OF THE PROBLEM

H.V. Moyseyeva, L.M. Chudna, S.I. Bryzhata, I.V. Demchyshyna

SUMMARY. You can see epidemiological characteristics of measles in Ukraine for the 10 – year period from 2000 to 2009, which show that in modern conditions occurred two significant rises in the incidence of measles in 2002 and 2006. We analyzed the causes of increased incidence of measles under 2 years children and the level incidence in different age groups. The data of the level immunity against measles of pregnant women and woman in childbirth.

Described changes in the early 21 th century occurred in the tactics of vaccinations. Present the results of clinical studies of reactogenicity and immunogenicity of combined vaccine PRIORIX and TRIMOVAX that recently used in Ukraine. The influence of these vaccines on the incidence of measles.

Key words: measles, epidemic process, morbidity, vaccination.

Отримано 21.11.2010 р.

Шановні колеги!

Асоціація інфекціоністів України у 2011 році буде проводити такі наукові форуми.

1. Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум Асоціації інфекціоністів України на тему: “Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб”, 19-20 травня, м. Суми.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція на тему: “Нові діагностичні і лікувальні технології в клінічній інфектології”, 22-23 вересня, м. Рівне.

Телефони для довідок:

президент АІУ, чл.-кор. НАМНУ, проф. Андрейчин Михайло Антонович,

тел. сл.: (0352) 52-47-25; E-mail: mandre@meta.ua

секретар правління АІУ, доц. Івахів Олег Любомирович,

тел. моб.: 050-377-59-85; E-mail: olivakhiv@ukr.net

**Л.Б. Романюк, С.І. Климнюк, Т.О. Бригідир, Р.О. Книш, Т.В. Томашівська,
В.П. Борак, О.Б. Кучмак**

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ м. ТЕРНОПІЛЬ У ПЕРІОД З ЛИСТОПАДА 2009 ПО БЕРЕЗЕНЬ 2010 р.

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
міська дитяча комунальна лікарня

Наведено аналіз історій хвороби дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та грипу, за віковими, статевими, антропометричними показниками та станом соматичного здоров'я. Сформульовані рекомендації щодо діагностики ГРВІ у дітей в епідемічний період.

Ключові слова: гострі респіраторні інфекції, грип, діти.

За даними статистики, грип і ГРВІ є найбільш масовими захворюваннями, які займають провідне місце у структурі інфекційних хвороб і складають 80-90 % від усіх випадків інфекційної патології. За останні роки в лікуванні грипу і ГРВІ досягнуто відповідних успіхів, однак у період епідемічної ситуації, що склалась в Україні у 2009-2010 рр., ці інфекції часто супроводжувались розвитком негоспітальної пневмонії, яка призводила до летальних наслідків. Очевидно, частково і цей факт вплинув на настороженість лікарів-педіатрів, які ретельніше стали підходити до верифікації діагнозу у дітей [1-3].

Відомо, що захворюваність на ГРВІ не є показанням для призначення антибактерійних препаратів. Однак деякі лікарі включають у терапію ГРВІ антибіотики. При встановленні етіологічного діагнозу не завжди враховуються клінічні особливості хвороби – ступінь прояву симптомів інтоксикації, катаральні явища, локалізація запального процесу у дихальних шляхах. На жаль, часто є недоступними методи лабораторної діагностики (вірусологічні, серологічні) як для мешканців села, так і для жителів великого міста. Проте, вірний етіологічний діагноз при ГРВІ та грипі, який встановлено в ранньому періоді захворювання, дозволяє лікарю обрати правильну тактику щодо лікування хворого, призначити своєчасну адекватну

терапію, провести ефективні профілактичні заходи в осередку інфекції [4-6].

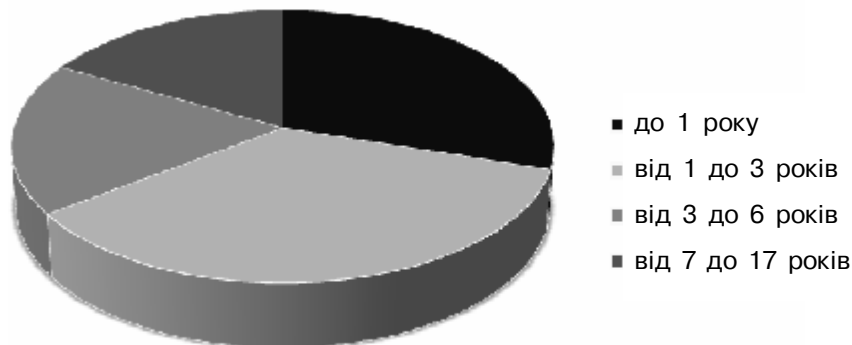
Мета дослідження – встановити клініко-епідемічні особливості перебігу ГРВІ та грипу у дітей та сформулювати рекомендації стосовно діагностики і тактики лікування даної патології в період епідемічного підйому захворюваності на теренах Тернопільської області.

Пацієнти і методи

Для конкретизації клініко-епідемічних критеріїв диференційної діагностики грипу та ГРВІ нами ретроспективно опрацьовано 94 історії хвороби дітей, що перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільській міській дитячій комунальній лікарні (ТМДКЛ) з листопада 2009 по лютий 2010 р. Всі ці діти були обстежені методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на наявність РНК вірусу грипу у матеріалі із носо- і ротоглотки. Ґрунтуючись на даних росту та маси тіла, математично обрахували коефіцієнт Рорера та порівняли його з середньовіковими показниками [5]. Результати клінічного обстеження та лабораторних методів діагностики статистично оброблені та проаналізовані.

Результати досліджень та їх обговорення

Основну групу обстежених 94,7 % (89 осіб) склали жителі м. Тернополя, що обумовлено відповідним статусом лікувального закладу, решта – 5,3 % (5 хворих) проживали в селах Тернопільського району. Хлопчиків було 49 (52,1 %), дівчаток – 45 (47,9 %). Основну масу обстежених складали діти до 3-х років (64,9 % – 61 особа), серед них 29,9 % (28 дітей) були грудного віку, 35,1 % (33 обстежених) – віком від 1 до 3 років. Дітей віком від 3 до 6 років та від 7 до 17 років – відповідно 18,1 % (17) та 17,0 % (16). Вікова структура госпіталізованих з приводу ГРВІ та грипу представлена на мал. 1.



Мал. 1. Вікова структура дітей, хворих на ГРВІ та грип.

Такий розподіл на вікові групи був обумовлений нормативними показниками подальшого аналізу масо-ростового коефіцієнта Рорера для об'єктивної оцінки фізичного розвитку даного контингенту дітей, оскільки гармонійний розвиток є запорукою активної імунної системи та адекватної опірності організму чужорідним агентам, зок-

рема вірусної природи. Антропометричний індекс Рорера вираховують за формулою: $(\text{маса тіла} / \text{довжина тіла}^3) \times 100$. Його нормальні показники варіюють від 2,8 до 1,2 залежно від віку дитини. У таблиці 1 представлено вікові відхилення коефіцієнта Рорера у хворих на ГРВІ та грип.

Таблиця 1

Вікові особливості масо-ростового коефіцієнта Рорера в обстежуваних дітей

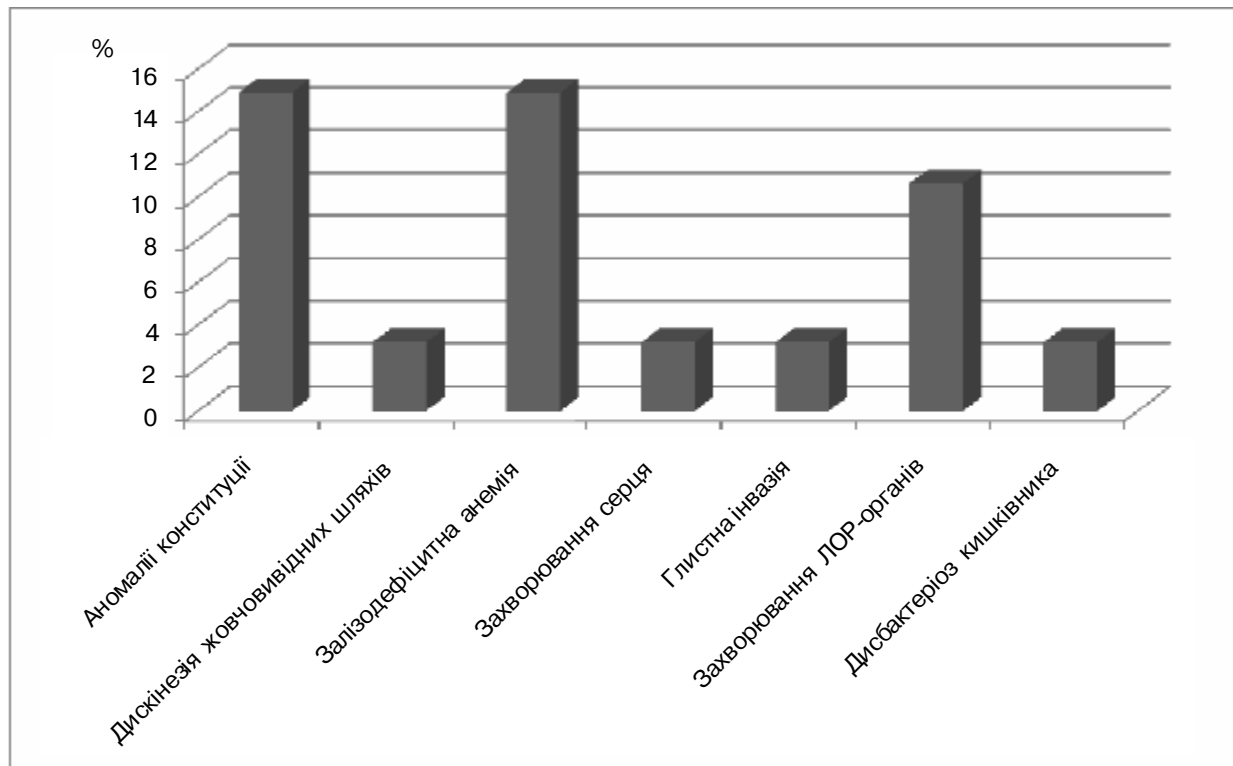
Вік дитини	Кількість осіб даної вікової групи		Показник у межах норми		Показник нижче норми		Показник вище норми	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 1 року	28	29,8	24	85,7	1	3,6	3	10,7
Від 1 до 3 років	33	35,1	10	30,3	21	63,6	2	6,1
Від 3 до 7 років	17	18,1	2	11,8	15	88,2	-	0
Від 7 до 17 років	16	17,0	15	93,8	1	6,3	-	0

У наймолодшій віковій групі основна маса дітей за фізичним розвитком не відрізнялась від нормативних показників, а наявність 10,7 % дітей із збільшеним коефіцієнтом можна пояснити нераціональним штучним вигодовуванням, що веде до накопичення номінальної маси, і яке є неповноцінним та незбалансованим за вмістом основних харчових інгредієнтів. Підтвердженням тому буде наявність у 6 (21,4 %) осіб залізодефіцитної анемії легкого ступеня. У дітей віком від 1 до 3 років кількість обстежених із дефіцитом маси склала 63,6 %, у віковій групі 3-7 років – 88,2 %. Отримані результати пояснюються нераціональним та незбалансованим харчуванням дітей цього віку та одноманітністю їжі в зимовий період, виснаженням компенсаторних механізмів, що забезпечувались грудним вигодовуванням (53,6 % (15 дітей) першого року життя знаходились на грудному вигодовуванні), обтяженим харчовим анамнезом та супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Заслугує на увагу також наявність різної супутньої патології, на фоні якої виникають ГРВІ. Понад половина дітей (54,3 %) страждали на різні соматичні хвороби, які могли поглибити зміни під час респіраторних епізодів і призвести до ускладнень (мал. 2).

Аналізуючи отримані дані, можна дійти висновку, що аномалії конституції (в основному, ексудативно-катаральна та лімфатико-гіпопластична), залізодефіцитна анемія, захворювання ЛОР-органів зустрічаються найчастіше серед фонові соматичної патології у дітей з респіраторними вірусними інфекціями, причому частота ускладнень ГРВІ може залежати від бактерійної флори, яка паразитує в ротоглотці за наявності хронічної ЛОР-патології. З іншого боку, дисбіотичні зміни шлунково-кишкового тракту можуть бути як наслідком неконтрольованого призначення антибіотиків, так і причиною порушення засвоєння харчових інгредієнтів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Супутня соматична патологія у дітей, хворих на ГРВІ та грип.

На користь цього свідчить аналіз застосування антибіотиків при лікуванні ГРВІ у даного контингенту хворих: 73 пацієнтам (77,7 %) призначались антибактерійні засоби, переважно цефалоспоринового ряду, макроліди, напівсинтетичні пеніциліни, котрі мають широкий спектр дії. Лише близько третини пацієнтів, що отримували антибіотикотерапію, паралельно приймали пробіотичні препарати (38,4 %). При цьому аналіз клінічної картини захворювання, його анамнезу та епідемічної ситуації в цілому не давали підстав для призначення антибіотиків.

За результатами ПЛР лише у 4 (4,3 %) пацієнтів підтверджено діагноз грип, причому у 3 – сезонний грип А і лише в однієї дитини – А/Н1swine. Відомо, що не так страшні грип та ГРВІ самі по собі, як їх ускладнення. Аналіз історій хвороби довів, що ускладнений перебіг ГРВІ мав місце у 23 дітей (24,5 %). Серед ускладнень домінували стенозуючий ларинготрахеобронхіт (10,6 % хворих), пневмонія (8,5 %), ураження нирок (5,3 %).

Висновки

1. У період епідемічного піднесення захворюваності на ГРВІ та грип слід звернути увагу на дітей

перших трьох років життя, оскільки вони склали понад половину всіх хворих, особливо тих, котрі мають дефіцит маси;

2. Дільничним педіатрам слід здійснювати моніторинг стану здоров'я дітей з аномаліями конституції, залізодефіцитною анемією та захворюваннями ЛОР-органів, які найчастіше є фоновою патологією для розвитку ГРВІ;

3. Необхідно чітко за показами призначати антибіотикотерапію при інфекціях вірусної етіології та ускладнених їх формах, з попереднім визначенням антибіотикочутливості виділених умовно-патогенних мікроорганізмів до антибактерійних препаратів;

4. Слід запобігати розвитку ускладнень при ГРВІ, в першу чергу, з боку верхніх та нижніх дихальних шляхів та нирок.

Література

1. Особливості лабораторної діагностики грипу в умовах епідемії ГРВІ в західному регіоні України протягом жовтня-листопада 2009 року / Ковальчук Л.Я., Яшан О.І., Господарський І.Я. та ін. // Інфекційні хвороби. 2009. – № 4. – С. 33-37.
2. Особливості перебігу спалаху грипу А California/04/2009 (H1N1) у період листопад/грудень 2009 р. – січень 2010 р. // Турияница С.М., Поляк М.А., Когутич А.І. та ін. //

Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 5-6 (34-35). – С. 20-24.

3. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 246-297.

4. Харченко Ю.П., Михайлова А.М., Юрченко І.В. Особливості сучасної діагностики та лікування грипу і ГРВІ у дітей // Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (21-22 травня 2009 року, м. Львів). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2009. – С. 230-231.

5. Морфофункциональные константы детского организма: Справочник / Доскин В.А., Келлер Х., Мурашко Н.М. и др. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.

6. Фролов А.Ф., Аронова М.М. Характеристика епідемічного на грип сезону в Україні наприкінці 2000 та початку 2001 рр. // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 2. – С. 95-99.

COURSE PECULIARITIES OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS AMONG THE CHILDREN OF TERNOPIL BETWEEN NOVEMBER 2009 – MARCH 2010

L.B. Romanyuk, S.I. Klymnyuk, T.O. Bryhidyr, R.O. Knysh, T.V. Tomashivska, V.P. Borak, O.B. Kuchmak

SUMMARY. The article represents the analysis of children case histories, which were treated from the acute respiratory viral infections in the Ternopil municipal children clinical hospital. For the comparison the children were divided into groups according to the age, sex, anthropometric data and the somatic health condition. Recommendations in acute respiratory virus diseases diagnostics in children were formulated regarding the epidemic period.

Key words: acute respiratory viral infections, influenza, children.

Отримано 13.01.2011 р.

© Андрейчин М.А., Ніколаєв В.Г., Йосик Я.І., 2011
УДК 616.921,5-246,2]-092

М.А. Андрейчин, В.Г. Ніколаєв, Я.І. Йосик

ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНТЕРОСГЕЛЮ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Під спостереженням було 48 хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), зокрема на парагрип, аденовірусну, RS-інфекцію. Комплексне лікування пацієнтів включало пасту ентеросгелю, що дало змогу підвищити його ефективність: швидше минала частина клінічних проявів недуги, частіше нормалізувалися показники ендогенної інтоксикації.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції, ентеросгель, лікування.

Вірусні інфекції дихальних шляхів – найбільш поширені серед хвороб людини. У структурі інфекційної захворюваності майже 70 % припадає на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). До 90 %

населення щонайменше один раз на рік хворіє на одну з цих інфекцій. За офіційними статистичними даними, в Україні протягом 2001–2008 рр. на грип та інші ГРВІ щорічно хворіло 0,15–2 % населення, що можна оцінити як низьку та середнього рівня інтенсивність епідемічного процесу цієї інфекції [1]. У квітні–травні 2009 р. у США спостерігався спалах захворювання, спричинений новим штамом вірусу А/Н1N1/04/2009/Каліфорнія [2]. 11 червня 2009 р. ВООЗ оголосила про пандемію грипу, що в подальшому охопила і Україну. Сучасний епідемічний процес характеризувався одночасною циркуляцією різних типів вірусу грипу та інших ГРВІ [3].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогодні єдиної медикаментозної корекції грипу та інших ГРВІ ще немає. Етіотропна терапія не завжди ефективна, тому гостро стоїть питання про удосконалення патогенетичного лікування.

Оскільки у клінічному перебігу ГРВІ важливу роль відіграє інтоксикаційний синдром, метою нашої роботи було дослідження клінічного значення ентеросорбційної терапії. Для цього було використано пасту ентеросгелю, що вже добре зарекомендувала себе при багатьох інфекційних захворюваннях як засіб дезінтоксикації організму [4].

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 48 хворих молодого і середнього віку, які лікувались з приводу ГРВІ в 2009–2010 рр. у клініці інфекційних хвороб на базі Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги. Контрольну групу склали 30 здорових осіб.

Для етіологічного розмежування ГРВІ у хворих забирали мазок із носа і ротоглотки й досліджували методами флюоресціюючих антитіл (МФА) з використанням тест-систем виробництва НДІ епідеміології та мікробіології ім. Пастера (СПб, Росія) і полімеразної ланцюгової реакції (виявлення РНК *Influenza virus A*, *I. virus B*, *I. virus A/H1-swine*) на апараті Rotor-Gene 6000 зареєстрованими в Україні системами фірми «Ампли-Сенс» (Росія). Пацієнтів, в яких діагностовано грип, в подальше лікування не включали.

Спостережувані хворі були поділені на 2 групи: перша включала 24 особи, в комплексному лікуванні яких використовували ентеросгель, друга – 24 пацієнти, що отримували стандартне лікування згідно з наказами № 128 від 19.03.2007 р. і № 813 МОЗ України від 11.11.2009 р., без використання ентеросорбентів. Групи підбирались за випадковою ознакою і були співставні за віком, статтю, етіологією ГРВІ.

Ентеросгель призначали 2 рази на добу всередину за 1,5–2 год до або через 2 год після їди, запиваючи достатньою кількістю води. Разова доза пасти становила 15 г (столова ложка), добова – 30 г. Ефективність ентеросгелю оцінювали за клінічними даними, показниками ендogenous інтоксикації (лейкоцитарний індекс

інтоксикації – ЛІІ, гематологічний показник інтоксикації – ГПІ, індекс ендogenous інтоксикації – ІЕІ, циркулюючі імунні комплекси – ЦІК) та гуморального імунітету [5].

Результати досліджень та їх обговорення

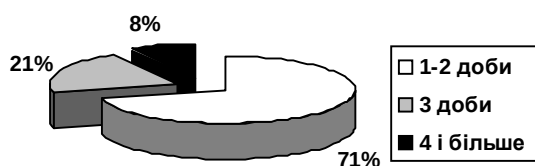
Серед обстежених було 19 (39,5 %) з ускладненням ГРВІ пневмонією, з них 11 осіб у першій, 8 – у другій групі. За ступенем тяжкості хворі розподілені таким чином: середнього ступеня – 23 (47,9 %), тяжкого – 25 (52,1 %), з них 60 % в основній групі, 40 % – у контрольній. Переважали хворі віком до 30 років – 26 (54,1 %), старше 60 років було лише 4 (8,3 %).

Позитивні результати вірусологічного обстеження отримано у 22 (45,8 %) хворих, з них парогрип – у 18 (78,2 %), аденовірус – у 4 (17,4 %), RS-вірус – в 1 (4,4 %); в 1 хворого одночасно визначали 2 збудники (адено-, RS-вірус).

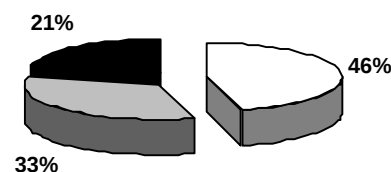
Провідним синдромом був інтоксикаційний, який проявлявся підвищенням температури, вираженою загальною слабкістю, ломотою у тілі, суглобах, болем голови, у м'язах. Відзначено тенденцію до тривалішого підвищення гарячки при захворюваннях, ускладнених пневмонією. На біль голови скаржилось 46 (95,8 %) хворих, міалгії – 12 (25,0 %); значно рідше пацієнтів турбувала нудота і блювання – тільки у 2 (4,2 %) хворих на пневмонію.

Катаральний синдром проявлявся в тій чи іншій мірі в усіх хворих. Сухий кашель мали 35 (72,9 %) пацієнтів. За наявності пневмонії виявляли: задишку – у 3 (6,25 %) хворих, біль у грудній клітці при диханні та кровохаркання – в 1 (2,1 %).

Під впливом ентеросгелю відмічалась тенденція до вкорочення температурної реакції: у (70,8±9,2) % хворих гарячка закінчувалась за 1–2 дні, у контрольній групі – лише у (45,8±10,1) %, $p>0,05$. Тривалість гарячки 4 дні і більше в основній групі виявилась достовірно меншою порівняно з контрольною: (8,3±5,6) проти (20,8±8,2) % ($p<0,01$, мал. 1). При цьому слід врахувати, що тяжкий перебіг ГРВІ спостерігався частіше в першій групі.



Перша група (лікування ентеросгелем)

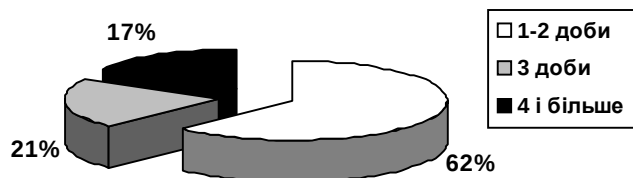


Контрольна група

Мал. 1. Частота гарячки різної тривалості у хворих на ГРВІ на фоні лікування ентеросгелем.

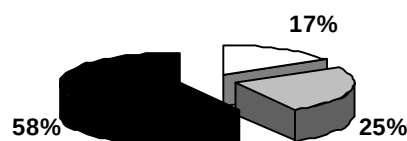
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При ускладненні ГРВІ пневмонією частота гарячки протягом 4 днів і більше мала тенденцію до зменшення у хворих основної групи: $(37,3 \pm 14,5) \%$ пацієнтів проти $(50,0 \pm 17,6) \%$, $p > 0,05$.



Перша група (лікування ентеросгелем)

Відзначено суттєвий вплив ентеросгелю на тривалість кашлю. У $(62,5 \pm 10,2) \%$ хворих першої групи кашель закінчувався за 1–2 доби, тривав 4 доби і більше у $(16,6 \pm 8,3) \%$, у контрольній групі – продовжувався більше 4 днів – у $(58,3 \pm 10,1) \%$ ($p < 0,01$, мал. 2).



Контрольна група

Мал. 2. Тривалість кашлю у хворих ГРВІ на фоні лікування ентеросгелем.

При ускладненні ГРВІ пневмонією кашель тривав 4 дні і більше, з тенденцією до вкорочення у хворих основної групи: $(54,5 \pm 15,0)$ осіб проти $(87,5 \pm 11,6) \%$, $p > 0,05$.

Встановлено суттєвий вплив ентеросгелю на показники ендогенної інтоксикації (табл. 1). ЛПІ зменшувався ($p < 0,01$) в обох групах, попри те, що у хворих першої групи при госпіталізації він був значно вищий, ніж у контрольній $(3,05 \pm 0,56$ проти $2,15 \pm 0,27$), а після лікування виявився навіть нижчим ($p < 0,05$). Аналогічні зміни спостерігались щодо

ГПІ та ІЕІ, однак суттєвий вплив лікування ентеросгелем на ІЕІ досягнуто лише в основній групі. Вміст ЦІК був значно вище норми у хворих обох груп при госпіталізації, перед випискою в основній групі нормалізувався, а в контрольній – залишався майже вдвічі вищим відносно здорових ($p < 0,01$).

Концентрації імуноглобулінів різних класів у крові реконвалесцентів на день виписки в першій групі були нижчі, ніж у другій ($p < 0,05$ – $0,01$; табл. 2). Однак, в межах норми був тільки вміст IgA (перша група) і IgG (друга група).

Таблиця 1

Динаміка показників ендогенної інтоксикації у хворих на ГРВІ під впливом лікування ентеросгелем ($M \pm m$)

Група хворих	ЛПІ		ГПІ		ІЕІ		ЦІК, ум. од.	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Перша, n=24	$3,05 \pm 0,56^*$	$0,85 \pm 0,17^{***}$	$3,97 \pm 0,85^*$	$0,96 \pm 0,19^{***}$	$603,6 \pm 42,5^*$	$263,0 \pm 7,5^{***}$	$274,5 \pm 24,5^*$	$73,5 \pm 14,5^{***}$
Друга (контрольна), n=24	$2,15 \pm 0,20^{*,**}$	$1,43 \pm 0,18^{*,**,*}$	$2,17 \pm 0,27^{*,**}$	$1,18 \pm 0,18^{*,**,*}$	$241,2 \pm 33,6^{**}$	$165,1 \pm 30,5^{**}$	$198,8 \pm 23,0^{*,**}$	$136,9 \pm 12,5^{*,**,*}$
Здорові особи, n=30	$0,62 \pm 0,09$		$0,62 \pm 0,09$		$150-347$		$56,3 \pm 2,1$	
Межі коливання	0,3-1,0		0,9-1,0				60-80	

Примітки: 1 – при вступі в стаціонар; 2 – через 7 діб лікування; * – достовірність різниці показників ($p < 0,05$) зі здоровими, ** – між першою та другою групами, *** – у динаміці в даній групі.

Таблиця 2

Показники гуморального імунітету у хворих на ГРВІ після лікування ентеросгелем ($M \pm m$)

Показник	Перша група хворих, n=24	Друга група (контрольна), n=24	Норма, n=30
IgM, г/л	$3,63 \pm 0,45^*$	$8,50 \pm 0,93^{*,**}$	$1,46 \pm 0,08$
IgA, г/л	$1,50 \pm 0,25$	$2,71 \pm 0,18^{*,**}$	$1,83 \pm 0,09$
IgG, г/л	$7,89 \pm 0,56^*$	$11,70 \pm 1,80^{**}$	$10,30 \pm 0,37$

Примітки: * – достовірність різниці показників ($p < 0,05$) відносно норми, ** – між першою та другою групами ($p < 0,05$ – $0,01$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На нашу думку, дані таблиці 2 можна пояснити зменшенням токсичного пресингу на імунотропні органи під впливом ентеросорбційної терапії, як при неускладненому перебігу ГРВІ, так і розвитку пневмонії. Адже ентеросгель – це кремнійорганічний поліметилсилоксан, що поглинає токсичні метаболіти, ендogenousні продукти секреції і гідролізу, біологічно активні речовини (простагландин, серотонін, гістамін), які накопичуються в організмі при інфекційно-токсичних станах різної етіології. Цей препарат володіє вибірковою сорбційною активністю до середньомолекулярних токсичних речовин, а також бактерій і вірусів. Ушкоджуючи цілісність оболонки мікроорганізмів, ентеросгель сприяє проникненню лікарських препаратів, тим самим може підвищити їх лікувальний ефект [4, 6].

Разом з тим, наша стаття містить попередні дані. У подальшому доцільно вивчити вплив ентеросгелю на перебіг окремих ГРВІ.

Висновки

1. Комплексне лікування хворих на ГРВІ, що включає ентеросгель, дозволяє покращити результати, зокрема зменшити тривалість температурної реакції та кашлю.

2. Під впливом ентеросгелю зменшуються показники ендogenousної інтоксикації організму та напруження гуморального імунітету.

Література

1. Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Мойсеева Г.В. Імунопрофілактика грипу та її перспективи в сучасних умовах // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 3. – С. 67–71.

2. Zamproglione M. Press Release: A/H1N1 influenza like human illness in Mexico and USA: OIE statement. World Organisation for Animal Health (April 29, 2009): http://www.oie.int/eng/press/en_090427.htm

3. Андрейчин М.А., Копча В.С. Проблема грипу А/Н1N1 Каліфорнія: минуле і сучасність // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 5–19.

4. Николаев В.Г. Энтеросгель. – Киев: Богдана, 2010. – 159 с.

5. Методи дослідження ендogenousної інтоксикації організму (методичні рекомендації) / Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. та ін. – Київ, 1998. – 31 с.

6. Беляков Н.А., Соломенников А.В., Журавлева И.Н. Энтеросорбция – механизмы лечебного действия // Эффективная терапия. – 1997. – Т 3, № 2. – С.20–26.

EFFECTIVENESS OF ENTEROSGEL BY ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

M.A. Andreychyn, V.H. Nikolayev, Ya.I. Yosyk

SUMMARY. Were observed 48 patients with acute respiratory viral infections (ARI) in particular parainfluenza, adenovirus, RS-infection. Combined treatment of patients included pasta enterosgel, which helped increase its efficiency: faster passed clinical manifestations of disease, often normalized indicators of endogenous intoxication normalized of imtoxic status.

Key words: acute respiratory viral infection, sorbent, treatment.

Отримано 28.01.2011 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 57.083.18:616.24-002:579.61:616-078

**Н.М. Герасюта, І.І. Кириченко, А.А. Бойко, І.В. Короваєва, І.М. Звягольська,
Л.О. Панченко**

ПЛР-ІДЕНТИФІКАЦІЯ ВІРУСУ ГРИПУ А (H1N1) У ТКАНИНІ ЛЕГЕНЬ ПОМЕРЛИХ ВІД НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»,
обласна санітарно-епідеміологічна станція (м. Харків)

Наведено результати ПЛР-аналізу in real-time 30 зразків тканини легень померлих від негоспітальної пневмонії в період епідемії грипу 2009-2010 рр. в Україні на фоні відсутності епідемічної ситуації в Харкові та Харківській області. Ідентифіковано вірус пандемічного грипу А (H1N1) в тканині легень померлих, що є підтвердженням причини смерті від грипозної пневмонії.

Ключові слова: ПЛР-аналіз in real-time, негоспітальна пневмонія, вірус грипу А (H1N1), тканина легень померлих.

В діагностиці та контролі інфекційних захворювань в останні десятиліття молекулярно-генетичні методи займають лідируюче положення. Безперечною перевагою над класичними мікробіологічними і імунологічними методами є їх надзвичайно висока чутливість, специфічність і експресність у детекції та ідентифікації багатьох мікробних патогенів [1-6]. Особливого значення набуло розширення використання полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) різних модифікацій у вирішенні різних аспектів екології та еволюції вірусів грипу, в тому числі у встановленні міжпопуляційних взаємовідносин між мікробними патогенами різних екосистем та механізмів формування високопатогенних реасортантних штамів, що здатні до пандемічного розповсюдження [7, 8].

Широка циркуляція вірусів грипу типу А різної антигенної характеристики в різноманітних природних екосистемах і можливість подолання міжвидового бар'єру створює постійну загрозу виникнення важко прогнозованих надзвичайних епідемічних ситуацій, часто з клінічно тяжким перебігом грипу і летальними випадками.

Метою роботи було встановлення за допомогою ПЛР in real time збудника захворювань у секційному матеріалі померлих від тяжкої негоспітальної пневмонії в період осінньо-зимового

підйому захворювань грипом типу А в 2009-2010 рр. в Україні.

Матеріали і методи

Матеріалом для досліджень були зразки тканини легень померлих від негоспітальної пневмонії мешканців Харкова і Харківської області.

Для індикації та ідентифікації вірусу грипу А (H1N1) в секційному матеріалі був використаний рекомендований ВООЗ алгоритм протоколу щодо першочергової постановки полімеразної ланцюгової реакції з подальшим проведенням досліджень за допомогою загальновідомих класичних методів *in vitro* (на культурах тканин) і *in vivo* (на курячих ембріонах).

ПЛР здійснювали на приладі iQ5 фірми Bio-Rad (USA) з реагентами набору «Aurum™ Total RNA Mini Kit» і «iScript cDNA Synthesis Kit» фірми Bio-Rad Laboratories, Inc. (USA).

Були використані праймери до вірусу грипу А, Asw, H1sw та RP фірми BioSearch (USA). Як позитивний контроль був позитивний за усіма маркерами та РНКазою Р вірус пандемічного грипу А (H1N1) .

Результати досліджень та їх обговорення

В *real-time*-ПЛР було досліджено 30 зразків тканини легень померлих від тяжкої форми негоспітальної пневмонії в період осінньо-зимового епідемічного підйому грипу А (H1N1) в Україні (2009-2010 рр.). У Харкові і Харківській області, за офіційними даними облСЕС, підвищення епідопорогу захворюваності грипом і ГРВІ в зазначений період часу не спостерігалось. На основі результатів імунолюмінесцентних досліджень відмічено циркуляцію вірусів грипу А (H1N1) і грипу А (H2N3) з одночасною циркуляцією інших респіраторних вірусів (в основному парагрипу).

У більшості померлих (26 із 30) прижиттєвий клінічний діагноз був «грип» або «грип + пневмонія». У чотирьох померлих в цей період був встановлений діагноз «пневмонії, не пов'язаної з грипом».

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На підставі проведеного патоморфологічного аналізу було встановлено, що у всіх випадках смерть хворих стала наслідком «розвитку легеневої недостатності та вірусного ураження легень за відсутності ознак бактерійного ураження» [9].

Розподіл померлих відповідно до статі та віку представлено в таблиці 1. Як видно із наведених даних, померлих чоловіків було на шість осіб більше, ніж жінок.

Таблиця

Стать та віковий склад померлих в осінньо-зимовий сезон 2009-2010 рр. у Харкові і Харківській області від негоспітальної пневмонії

Стать	Всього досліджено зразків тканини легень	Віковий склад померлих, роки					
		До 1 року	20-29	30-39	40-49	50-59	60 років і більше
Чоловіки	18	1	2	2	6	6	1
Жінки	12	0	1	6	2	2	1
Всього	30	1	3	8	8	8	2
%	100,0	3,3	10,0	26,7	26,7	26,7	6,6

Дані аналізу вікового складу свідчать, що померлі чоловіки (за винятком одного – дитини першого року життя) і померлі жінки в основному були працездатного віку. Тобто, дещо більше половини (58,8 %) чоловіків і три чверті жінок (75,0 %) були молодого і середнього віку – від 20 до 50 років. У більшості (86,7 %) померлих від «грипу» або «грипу + пневмонія» результат ПЛР-досліджень тканини легень був позитивним, що є підтвердженням причини смерті хворих від грипу або грипозної пневмонії, пов'язаної з вірусом грипу типу А (H1N1).

У 4 хворих з діагнозом «пневмонія», на підставі даних ПЛР-аналізу, збудником захворювання також треба вважати вірус грипу А (H1N1) [10].

Результати досліджень щодо тяжких наслідків від грипу А (H1N1) потребують подальшого поглибленого аналізу для вирішення питань щодо причин надзвичайного ступеня вірулентності циркулюючих штамів вірусу грипу А, а також розробки та широкого застосування критеріїв факторів ризику несприятливого перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії у дорослих, сучасних рекомендацій щодо діагностики та лікування хворих в період епідемії грипу.

Висновки

1. У тканині легень від 30 померлих в м. Харкові і Харківській області в період осінньо-зимової епідемії грипу А в Україні (2009-2010 рр.) за допомогою ПЛР *in real time* ідентифіковано вірус грипу А (H1N1) у всіх досліджених зразках.

2. Правомірність діагнозу «грипу» або «грипозної пневмонії», спричиненої вірусом грипу А (H1N1),

у всіх 30 померлих підтверджено згідно з критеріями Міжнародної статистичної класифікації хвороб десятого перегляду [10].

3. Особливостями епідемії грипу А(H1N1) можна вважати:

а) циркуляцію пандемічних штамів грипу А (H1N1) в Харкові і Харківській області в 2009-2010 рр. на фоні відсутності перевищення епідемічного порогу захворюваності населення грипом і ГРВІ, за даними епідеміологічного та вірусологічного моніторингу;

б) наявність летальних наслідків у осіб працездатного віку в результаті розвитку в перші дні захворювання тяжкої форми пневмонії, спричиненої ідентифікованим в ПЛР вірусом грипу А (H1N1).

Література

1. Гинцбург А.Л., Романова Ю.М. Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний // Клин. лаб. диагност. – 1998. – № 2. – С. 35-38.
2. Sache K., Fray J. PCR detection of microbial pathogens: methods and protocols // Methods in molecular biology. Totowa, N.J., USA: Humana Press. – 2003. – Vol. 216. – 277 p.
3. Bartlett J.M.S., Stirling D. PCR protocols. – 2nd ed. – Methods in molecular biology. Totowa, N.J., USA: Humana Press. – 2003. – Vol. 226. – 556 p.
4. PCR analysis in archival postmortem tissues / Bonin S., Petrera F., Niccolini B., Stanta G. // Molecular pathology. – 2003. – Vol. 56. – P. 184-186.
5. Rybicki E. A PCR // In: A Manual of Online Molecular Biology Techniques. – Univ. of Cape Town, 2005. – 38 p.
6. Полімеразна ланцюгова реакція в практиці ветеринарної медицини / Стегній Б.Т., Герілович А.П., Лиманська О.Ю. і ін. – Харків, 2006, ННЦ, ІЕКВМ. – 110 с.

7. Экология и эволюция вирусов гриппа в России (1979-2002 гг.) / Львов Д.К., Ямникова С.С., Федякина И.Т. и др. // *Вопр. вирусол.* – 2004. – № 3. – С. 12-17.

8. Межпопуляционные взаимодействия в системе вирусы гриппа А – животные – человек / Львов Д.К., Ямникова С.С., Забережный А.Д., Гребенникова Т.В. // *Молекулярная биология.* – 2005. – Т. 39. – С. 4-11.

9. Негоспітальна пневмонія на тлі вірусного ураження респіраторної системи: клініко-морфологічні дослідження / Граділь Г.І., Губіна-Вакулик Г.І., Козько В.М. та ін. // *Поєднані інфекційні та паразитарні хвороби: Матеріали Конгресу до 122-річчя від дня народження акад. Л.В. Громашевського (8-9 жовтня 2009 р., Чернівці).* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – С. 53-55.

10. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. Десятий перегляд. – ВООЗ, Женева, 1998. – 571 с.

PCR-IDENTIFICATION OF VIRUS INFLUENZA A (H1N1) IN PULMONARY TISSUE OF DEAD PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

N.M. Herasyuta, I.I. Kyrychenko, A.A. Boyko, I.V. Korovayeva, I.M. Zvyaholska, L.O. Panchenko

SUMMARY. *The results of PCR-analysis in real-time of 30 samples of pulmonary tissue from dead in the period of influenza epidemic in 2009-2010 in Kharkiv have been shown in the article. The virus of pandemic strain influenza A (H1N1) was identified in pulmonary tissue of dead patients, which indicates the cause of death of influenza virus pneumonia.*

Key words: *PCR-analysis in real-time, community-acquired pneumonia, influenza A virus (H1N1), pulmonary tissue, dead patients.*

Отримано 19.12.2010 р.

© Гарюк Г.І., Бодня К.І., Філатова І.В., Головка А.М., 2011
УДК 616.211-002-056.43-022:616.99

Г.І. Гарюк, К.І. Бодня, І.В. Філатова, А.М. Головка

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ РИНОСИНУСИТІВ У ДІТЕЙ ПРИ СУПУТНЬОМУ ПАРАЗИТОЗІ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Показано, що виникнення і хронізація риносинуситів (РС) у дітей відбувались на тлі токсоплазмозу, токсокарозу та лямбліозу при значно меншому значенні аскарид, гостриків та мікст-інвазій. Видові характеристики інвазій не впливають на стан системного імунітету дітей з риносинуситами та паразитами в анамнезі.

Ключові слова: *риносинусити, паразитози, лікування.*

Лікування поєднаних захворювань досі залишається значною проблемою, оскільки в більшості випадків важко встановити етіологічні та патогенетичні причинно-наслідкові зв'язки та ланку для першочергової адекватної корекції [1-3]. Доведено, що діагностика та лікування РС та алергічного риніту може бути складною та за-

плутаною саме тоді, коли до них приєднуються декілька захворювань [4-6]. О.Ф. Мельников та Д.І. Заболотний [7] на основі аналізу факторів системного імунітету визнають, що значна частина відхилень в окремих параметрах при алергічних і запальних захворюваннях ЛОР-органів можуть бути обумовленими захворюваннями інших органів і систем.

Вірогідно, що найбільш часто мають поєднуватись поширені у популяції захворювання. В цьому сенсі при загальній розповсюдженості паразитозів діти є найбільш уразливою категорією населення і на їх частку припадає більш ніж 80 % захворілих [8-10]. З іншого боку, РС в дитячому віці протягом тривалого часу залишаються домінуючою патологією і складають 25-30 % серед усіх захворювань верхніх дихальних шляхів [11-13].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Крім того, слизові оболонки травного каналу та верхніх дихальних шляхів (ВДШ) тісно пов'язані між собою імуніфізіологічними процесами, оскільки зрілі В-клітини можуть залишати імунну систему, асоційовану зі шлунком і кишечником, і розселятись у власній пластині слизової оболонки різних органів і систем. Лімфоїдні органи травного каналу функціонально пов'язані з іншими компонентами лімфоїдної системи, і при проходженні алергену через кишечник може виникати загальна толерантність у вигляді імуносупресії як гуморального, так і клітинного типу [14-16].

Таким чином, поєднання та взаємообтяження в цьому разі РС і паразитозів є високо вірогідним, а визначення критеріїв вибору тактики лікування є актуальним.

Пацієнти і методи

Обстежено 40 дітей віком від 3 до 18 років з РС на тлі паразитозу. Дівчаток було 27, хлопчиків – 13. Більшість склали діти молодшого віку (від 3 до 7 років), що відповідає сучасним даним і свідчить на користь адекватного відбору контингенту обстежуваних. Напередодні всім дітям паразитологом було проведено комплексне патогенетичне лікування. Показаннями для звернення до отоларинголога були наявність симптомів РС (утруднення носового дихання, виділення з носа, кашель, біль голови), відсутність санації та нестійка позитивна динаміка в ході патогенетичної терапії, оскільки хронічні вогнища інфекції обтяжують перебіг інвазії та свідчать на користь формування вторинного імунodefіциту (ВІН) [17].

За отриманими даними, виникнення і хронізація риносинуситів відбувались на тлі токсоплазмозу (35,9 %), токсокарозу (25,6 %) та лямбліозу (20,5 %) при значно меншому значенні аскарид, гостриків та мікст-інвазій.

Всім дітям проведено загальноклінічне та ЛОР-обстеження із пальцевим обстеженням носоглотки. Оптична ригідна риноскопія для візуальної оцінки стану слизової оболонки порожнини носа та глоткового мигдалика виконана у 31 дитини (77,5 %), під час якої у всіх дітей на склепінні носоглотки виявлені аденоїдні вегетації 2-го ступеня з ознаками хронічного аденоїдиту (ХА). У 35 дітей (87,5 %) носове дихання було утруднене вночі; аденоїдних вегетацій 3-го ступеня із значним постійним утрудненням носового дихання в жодному випадку виявлено не було. Слизові та слизово-гнійні виділення без чіткої топіки в задніх відділах та на дні порожнини носа визначались у всіх дітей. Таким чином, ХА є характерною клінічною ознакою РС у дітей при супутньому паразитозі. Тому визначення тактики лікування РС при

паразитозі в цілому полягає у виборі тактики лікування ХА.

Враховуючи сучасні дані про функціональну роль глоткового мигдалика (ГМ) у складі кільця Пирогова-Вальдейєра як органа імунітету, більшість авторів переконані у необхідності вибору консервативної тактики лікування ХА [18-20].

Для визначення інформативних критеріїв вибору тактики лікування РС (ХА) у дітей на тлі паразитозів було проведено комплексне дослідження системного імунітету у цієї категорії хворих. Виявляли субпопуляції Т- та В-лімфоцитів людини в лабораторії «Аналітика» (ліцензія №202798 від 8.06.2005) з використанням діагностикумів еритроцитарних «Вектор-Бест». Концентрацію основних класів імунoglobulinів сироватки крові визначали за класичною методикою Mancini [21], а циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – за Ю.А. Гриневич та А.Н. Алфєровим [22]. Фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові оцінювали методом завершеного фагоцитозу [23] з використанням умовно-патогенного стафілокока штаму С-52. Титр комплементу за 50 % гемолізом проводили за М.С. Резніковим та співавт. в модифікації [24].

Результати досліджень та їх обговорення

На підставі проведеного аналізу вищенаведених показників визначено, що загальна кількість лейкоцитів, нейтрофілів, Т-лімфоцитів загальних (CD3+), В-лімфоцитів (CD19+), CD16+ (природних кілерів), фагоцитарного числа (ФЧ), цитоімунних комплексів (ЦІК) та рівень комплементу сироватки крові дітей з ХА на тлі паразитозу достовірно не відрізнялись від референтних значень показників, хоча вміст CD16+, комплементу, ФЧ та ФІ перебували на нижній межі референтної норми.

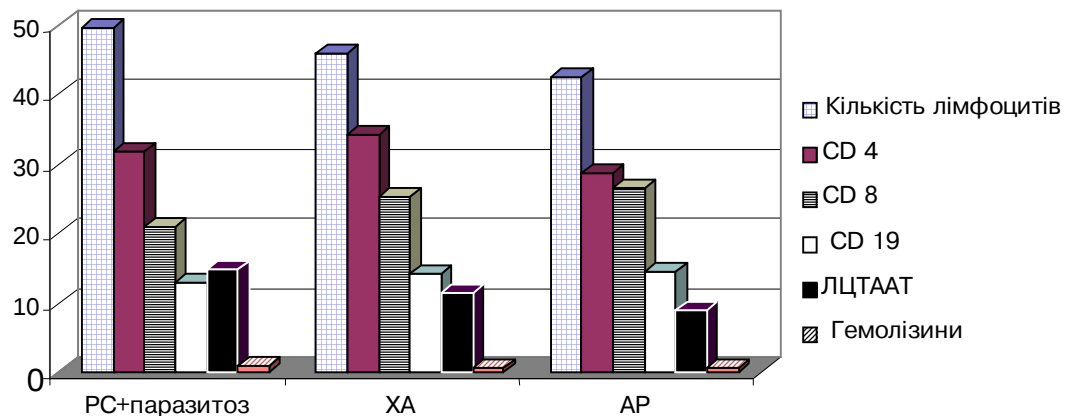
Значно зниженими виявились показники Т-хелперів (CD4+) та Т-супресорів (CD8+) при достовірному підвищенні рівнів ЛЦТААТ та гемолізинів, що свідчить про формування у дітей з РС (ХА) при супутньому паразитозі ВІН за автоімунним типом [23].

Після зіставлення виявлених змін з показниками у дітей при алергічному риніті та ХА підтверджено патогенетичну значимість паразитарної інвазії для формування ВІН та інформативність визначених показників (мал. 1).

У подальшому досліджено залежність рівнів визначених показників від виду паразитарної інвазії (табл. 1).

Отримані дані свідчать про відсутність суттєвого впливу виду паразиту на стан системного імунітету та формування ВІН у дітей з РС.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Порівняльна характеристика показників системного імунітету дітей з РС при паразитозі, APC та PC+XA.

Таблиця 1

Вплив виду паразитарної інвазії на показники системного імунітету дітей з РС при паразитозі

Показник	Вид інвазії		
	Токсоплазмоз (n=13)	Токсокароз (n=10)	Лямбліоз (n=8)
Т-хелпери (CD4)	31,53±1,56	31,10±2,13	32,00±2,91
Т-супресори (CD8)	20,93±1,04	22,50±1,95	19,00±1,63
В-лімфоцити (CD19)	12,60±0,59	12,80±0,59	13,75±0,92
ЛЦТААТ	15,13±1,13	15,50±1,21	12,38±1,61

За даними літератури, формування, наявність та поглиблення аутоімунного процесу є визначним показанням до хірургічного лікування – аденектомії [25, 26]. Тому підставами для призначення хірургічної тактики лікування РС у дітей з паразитозами були обрані такі клініко-імунологічні показники: лімфоцитоз периферичної крові у поєднанні зі зниженням кількості Тх (CD4+), Тс (CD8+), зростанням вмісту ЛЦТААТ та рівня гемолізину сироватки крові.

Оперативне лікування проведено у 29 дітей з РС на тлі хронічної стадії паразитозу, в тому числі у 4 – після неефективного консервативного лікування PC+XA. У останньої категорії хворих, незалежно від проведеної терапії, спостерігалось зростання рівня ЛЦТААТ в межах від 10-12 % на початку лікування до 14-15 % після закінчення терапії та збільшення дефіциту CD8 і, меншою мірою, CD4, що було розцінено як поглиблення аутоімунного процесу.

Оцінку ефективності хірургічного лікування проводили визначенням інформативних показників неспецифічної резистентності перед операцією, через 3 та 6 місяців. Отримані дані наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив хірургічного лікування (аденектомії) на імунологічні показники у дітей з РС на тлі паразитозу

Показник	Перед операцією	Через 3 міс.	Через 6 міс.
	n=18	n=14	n=12
CD 4	30,6±5,8	34,1±4,4	36,6±9,3x
CD 8	19,7±3,2	21,5±2,6	23,1±2,1x
ЛЦТААТ	15,3±3,6	14,1±3,8	11,2±2,7x
Гемолізени	0,78±0,02	0,65±0,03*	0,58±0,07x

Примітки: * – достовірна різниця порівняно з початком лікування (p<0,05-0,01).

Таким чином, наявність паразитарної інвазії є важливим етіологічним чинником формування та особливостей перебігу РС із залученням ГМ у формі XA та ВІН за аутоімунним типом.

Висновки

1. Видові характеристики інвазії не впливають та не визначають особливостей стану системного імунітету у дітей з РС та паразитозом в анамнезі.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Для призначення хірургічної тактики лікування (аденектомії) РС у дітей з паразитозами інформативними показами є лімфоцитоз периферичної крові, зниження субпопуляцій CD8⁺ та CD4⁺ Т-лімфоцитів при одночасному збільшенні рівнів ЛЦТААТ і гемолізину.

3. Ефективність обраної тактики підтверджується дослідженою достовірною нормалізацією вищезазначених показників протягом 3-6 міс.

Література

1. Гаджимирзаев Г.А. Современные представления о патогенетической взаимосвязи заболеваний верхних и нижних дыхательных путей // Вестник оториноларингологии. – 1992. – № 3. – С. 27-30.
2. Поиск путей улучшения лечения детей с хроническими воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух / Резниченко Ю.Г., Скорая Н.В., Скорый Е.Г. и др. // Журнал вушних, носових, горлових хвороб. – 2006. – № 5. – С. 33-36.
3. Комбинированная терапия аллергического ринита и рецидивирующей инфекции ЛОР-органов / Малютенко К.П., Маршал О.Н., Деменков И.В., Ткаченко В.И. // Там же. – 2007. – № 3. – С. 167.
4. Гаджимирзаев Г.А. О некоторых противоречивых положениях и нерешенных вопросах при сочетанном поражении верхних и нижних дыхательных путей // Вестник оториноларингологии. – 2000. – № 6. – С. 47-50.
5. Тагунова И.К. Гиперплазия глоточной миндалины и круглогодичный аллергический ринит // Журнал вушних, носових, горлових хвороб. – 2002. – № 3. – С. 147.
6. Тарасова Г.Д., Василенко Б.В. Микробиота и ее роль при ринитах // Там же. – 2004. – № 5. – С. 46.
7. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И. Иммунодиагностика, иммунотерапия и иммунопрофилактика инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний ЛОР-органов // Журнал вушних, носових, горлових хвороб. – 2007. – № 3. – С. 172-173.
8. Бабак О.Я. Роль и место тканевых паразитов в патологии человека // Здоровье Украины. – 2007. – № 7(1). – С. 43-44.
9. Бабак О.Я. Кишечные гельминтозы: ситуация и тенденция к ее изменению // Здоровье Украины. – 2006. – № 9(1). – <http://www.healthua.com/articles/1313.html>.
10. Крамарев С.О., Ершова І.Б., Бондаренко Г.Р. Гельмінтози у дітей та підлітків. – Київ-Луганськ: ЛугДМУ, 2006. – 120 с.
11. Лайко А.А., Бредун О.Ю., Яновська В.Г. Роль хламідійної інфекції в хронічній патології навколоносових пазух у дітей // Журнал вушних, носових, горлових хвороб. – 2004. – № 1. – С. 40-43.
12. Бредун О.Ю. Деякі питання етіології та лікування хронічних верхньощелепних синуситів у дітей // Ринологія. – 2004. – № 3. – С. 35-44.
13. Радциг Е.Ю., Богомільский М.Р., Ельцова А.А. Основные аспекты лечения ЛОР-осложнений респираторной вирусной инфекции у детей // Там же. – 2010. – № 2. – С. 44-47.
14. Нестерчук В.І., Заболотна Д.Д. Лікування хворих на цілорічний риніт неінвазивними методами специфічної імунотерапії // Там само. – 2002. – № 1. – С. 39-43.
15. Смагіна Т.В. Комбінована імунофармакотерапія та ентеросорбція в лікуванні хворих на цілорічний алергічний риніт // Журнал вушних, носових, горлових хвороб. – 2007. – № 4. – С. 22-26.
16. Ефективність СІТ при алергічних захворюваннях органів дихання з позицій доказової медицини / Пухлик С.М., Гогунська І.В., Корицька І.В., Яковенко О.К. // Там само. – 2009. – № 6. – С. 29-38.
17. Клинико-иммунологические аспекты аллергии к гельминтам / Алешина Р.М., Германов В.Т., Лейкина В.В. и др. // Клінічна імунологія та алергологія. – 2009. – № 2. – С. 25-26.
18. Потапов Э.В., Головкин Н.А. Клиническая эффективность лечения больных хроническим аденоидитом // Ринология. – 2004. – № 3. – С. 54-56.
19. Пухлик С.М., Нейвирт Э.Г. Новый подход к лечению детей с гипертрофией глоточной миндалины // Журнал вушних, носових, горлових хвороб. – 2000. – № 2. – С. 37-39.
20. Методы консервативной терапии у детей при аденоидитах / Безшапочный С.Б., Кишук В.В., Лобурец В.В. и др. // Там же. – 2009. – № 6. – С. 74-81.
21. A single radial diffusion for the immunological quantitation of proteins / Mancini G., Vaeremah J., Carbonara A. et al. // In.: Peeters (ed) /Protides of biological Fluids, Elsevier Publishing Comp., Amsterdam-London-N.York, 1968. – Colloquium, Bruges, 1969. – P. 370-373.
22. Медицинские лабораторные технологии: Справочник в 2-х т. / под ред. А.И. Карпищенко. – Санкт-Петербург: «Интермедика», 1999. – Том 2.
23. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Киев: Здоров'я, 1999. – 521 с.
24. Кудрявицкий А.И. Оценка киллерной бактерицидности нейтрофилов периферической крови здоровых доноров и больных в прямом визуальном тесте // Лабор. дело. – 1985. – № 1. – С. 45-47.
25. Лопатин А.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита // Ринология. – 2002. – № 1. – С. 3-9.
26. Тагунова И.К., Пухлик С.М. Аденоиды и иммунопатологические состояния // Там же. – 2002. – № 1. – С. 68-69.

SOME ASPECTS IN CHOICE OF TREATMENT TACTICS FOR RHINOSINUSITES IN CHILDREN AT CONCOMITANT PARASITOSIS

H.I. Haryuk, K.I. Bodnya, I.V. Filatova, A.M. Holovko

SUMMARY. The work demonstrated that incidence and persistence of rhinosinusites occurred against the background of toxoplasmosis, toxocarosis, lambliosis at significantly less value of ascarids, pinworms and mixed invasions. The species characteristics of invasions are of no influence and do not define the features of the specific condition of systemic immunity in the children with rhinosinusites and parasitoses in history.

Key words: rhinosinusites, parasitoses, treatment.

Отримано 8.02.2011 р.

М.Т. Ковальчук

ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У ПАЦІЄНТІВ З РОЗАЦЕА В ПОЄДНАННІ З ПАРАЗИТОЗАМИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

У хворих на розацеа без супутніх паразитозів встановили вірогідне зростання показників ендогенної інтоксикації, більше за папуло-пустульозної форми захворювання порівняно із судинною формою. За наявності супутнього лямбліозу або лямбліозу й демодикозу в осіб із запальною формою розацеа виявляли поглиблення ступеня тяжкості ендотоксикозу.

Ключові слова: клінічні форми розацеа, лямбліоз, демодикоз, синдром ендогенної інтоксикації.

Розацеа – поширене захворювання, на яке в різних країнах страждає від 1 до 10 % популяції. Висипка частіше уражає шкіру обличчя, шиї, в проекції декольте у жінок молодого та середнього віку, яких турбують відчуття печії, приливи в ділянках ураження та неестетичний вигляд, що провокує початок невротичних і психоемоційних розладів [1-3].

За даними І.І. Маврова та співавт., можна виділити такі клініко-морфологічні форми розацеа: еритемну (судинну), папуло-пустульозну, інфільтративно-продуктивну та особливі форми (офтальморозацеа, люпоїдну, стероїдну, конглобатну, блискавичну, грамнегативну, персистуючий набряк обличчя) [1].

Етіологія та патогенез розацеа ще до кінця не з'ясовані, а кожна з вищевказаних форм реалізується з допомогою своїх ланок патогенезу, які до того ж впливають на основні клінічні прояви. Більшість науковців стверджують, що розацеа є хронічною хворобою, при якій у патологічний процес втягаються багато органів і систем. Адже у розвитку та загостренні перебігу цього захворювання велике значення, окрім дисфункції ендокринної, нервової, імунної систем, мають порушення роботи шлунково-кишкового тракту [2, 4, 5]. За даними А. Rebora із співавт., саме хвороби органів травлення можуть випереджати або посилювати клінічну картину розацеа [4]. У хворих на розацеа

виявляли таку супутню патологію: гіпо- та анацидні гастрити, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічні запальні захворювання кишечника, хронічні гепатити [6-9]. Здебільшого завдяки хронічному перебігу супутніх захворювань, а також вторинному дисбіозу кишок, формується синдром ендогенної інтоксикації [9, 10].

Цей синдром реалізується декількома шляхами: ретенційним (порушенням елімінації кінцевих продуктів обміну), обмінним (накопиченням вторинних метаболітів), резорбтивним (масовим утворенням і всмоктуванням продуктів тканинного метаболізму), інфекційним (впливом токсинів інфекційної природи) [11, 12].

Нами не було знайдено в доступній літературі даних стосовно зміни рівня ендотоксикозу, залежно від форм розацеа, у пацієнтів із розацеа на тлі супутніх паразитозів.

Метою роботи було дослідити зміну показників ендогенної інтоксикації та ЦІК залежно від клінічної форми у хворих на розацеа та розацеа в поєднанні з супутніми лямбліозом і демодикозом.

Пацієнти і методи

Спостерігали за 315 пацієнтами з розацеа, які перебували на амбулаторному лікуванні в Тернопільському обласному шкірвендиспансері. Переважали жінки, яких було 268 (85,1 %), чоловіків – 47 (14,9 %). Вік хворих коливався в межах від 19 до 55 років.

За допомогою мікроскопічного дослідження патологічного матеріалу виявляли кліщі *Demodex folliculorum*. Діагноз демодикозу встановлювали за умови виявлення на 1 см² ураженого топодому більше 5 особин кліщів-демодіц. Кліщі *Demodex folliculorum* знаходили у 136 (43,2 %) хворих на розацеа, що співпадало з даними літератури [2, 5].

У пацієнтів з розацеа наявність супутнього лямбліозу підтверджували виявленням цистних форм лямблій

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

при мікроскопічному дослідженні фекалій [11-14]. Знайшли цисти лямблій у 246 (77,8 %) хворих на розацеа.

Залежно від супутніх паразитозів усіх обстежених поділили на 4 групи: з розацеа без супутніх паразитозів – 60 пацієнтів, з розацеа й демодикозом – 6, з розацеа й лямбліозом – 119, з розацеа, лямбліозом і демодикозом – 130 осіб. Контрольну групу склали 25 здорових людей, серед них було 15 (60,0 %) жінок і 10 (40,0 %) чоловіків.

Залежно від клініко-морфологічної форми розацеа хворих кожної групи розділили на підгрупи. Особливих форм захворювання не виявляли у жодній з груп. Серед пацієнтів з розацеа без супутніх паразитозів було 46 осіб з еритемною, 14 – з папуло-пустульозною, а хворих з інфільтративно-продуктивною формою захворювання взагалі не реєстрували. Розацеа і демодикоз виявили у 6 осіб лише з еритемною формою розацеа; розацеа й супутній лямбліоз у 58 осіб з еритемною, 54 – з папуло-пустульозною та 7 – з інфільтративно-продуктивною формою захворювання. Супутній лямбліоз й демодикоз реєстрували у 81 хворого з папуло-пустульозною, 40 – з еритемною та 9 – з інфільтративно-продуктивною формою розацеа.

За рівнем у плазмі крові молекул середньої маси (МСМ) (за Н.І. Габріеляном та співавт.) [15, 16] і сорбційної здатності еритроцитів (СЗЕ) (за А.А. Тогайбаєвим, 1981) [17] оцінювали ендogenous інтоксикацію. За допомогою методу преципітації у 3,5 % розчині поліетилен-

гліколю з наступним його фотометричним вимірюванням за Хашковим визначали концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [18].

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих на різні клінічні форми розацеа без супутніх паразитозів відмітили зростання показників МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀, СЗЕ, ЦІК в усіх досліджуваних групах порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,001$) (табл. 1).

Так, рівень МСМ₂₅₄ вірогідно зріс відносно групи здорових осіб у хворих з еритемною формою розацеа на 25,5 %, а з папуло-пустульозною – на 37,4 %. Концентрація МСМ₂₈₀ у пацієнтів з еритемною формою розацеа була на 20,4 % більшою від даних контролю, а з папуло-пустульозною – на 48,2 % ($p < 0,001$ в обох порівняннях). Показник СЗЕ вірогідно зростав в обох досліджуваних групах щодо контролю, а саме, у хворих 1-ї групи – в 1,6 разу, у пацієнтів 2-ї – в 2,0 рази. У хворих з еритемною та папуло-пустульозною формами розацеа відмітили збільшення концентрації ЦІК порівняно з встановленою нормою у 2,6 та у 2,8 разу відповідно ($p < 0,001$ в обох порівняннях).

Пацієнтів з розацеа й демодикозом було лише 6 осіб і досліджувані показники суттєво не відрізнялись від даних, які отримали під час досліджень у хворих лише на розацеа.

Таблиця 1

Показники ендogenous інтоксикації та ЦІК у хворих з різними формами розацеа без супутніх паразитозів ($M \pm m$)

Показник, од. виміру	Здорові особи, n=25	Хворі, форма розацеа		p
		еритемна (1-а група, n=46)	папуло-пустульозна (2-а група, n=14)	
МСМ ₂₅₄ , ум. од.	334,1±2,6	419,3±14,7*	459,1±24,0*	>0,05
МСМ ₂₈₀ , ум. од.	147,5±1,2	177,6±6,9*	218,6±12,8*	<0,01
СЗЕ, %	27,3±1,3	42,2±0,8*	55,3±2,2*	<0,001
ЦІК, ум. од.	60,9±1,5	159,5±20,1*	169,5±15,6*	>0,05

Примітки (тут і в табл. 3): * – відмінність вірогідна порівняно з контролем ($p < 0,001$); p – між групами хворих з еритемною та папуло-пустульозною формами розацеа.

Порівнюючи досліджувані показники у пацієнтів з папуло-пустульозною та з еритемною формами розацеа між собою, відмітили зростання рівня МСМ₂₈₀ та СЗЕ (на 23,1 і 31,0 % відповідно, $p < 0,01$) та тенденцію до збільшення рівнів МСМ₂₅₄ і ЦІК (на 9,5 та 6,3 % відповідно, $p > 0,05$) (табл.1).

Отже, у хворих з еритемною та папуло-пустульозною формами розацеа без супутніх паразитозів спостерігали вірогідне зростання рівнів МСМ₂₅₄,

МСМ₂₈₀, СЗЕ, ЦІК щодо контролю. У пацієнтів з папуло-пустульозною формою значно збільшувались показники ендogenous інтоксикації та ЦІК порівняно з хворими з еритемною формою. Ймовірно, це можна пояснити наявністю запального процесу в дермі, що підтверджується даними літератури [9, 10].

Порівняння МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀, СЗЕ, ЦІК у сироватці крові пацієнтів з різними клінічними формами розацеа та супутнім лямбліозом із показниками кон-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тролю засвідчило ще більше зростання усіх показників ($p < 0,001$) (табл. 2).

А саме, рівень MCM_{254} збільшився у хворих з еритемною формою захворювання та супутнім лямбліозом на 38,3 % щодо контролю, з папуло-пустульозною – на 50,8 %, з інфільтративно-продуктивною – на 46,2 % ($p < 0,001$ у всіх випадках). Концентрація MCM_{280} вірогідно зросла у хворих 1-ї

групи на 36,3 %, 2-ї групи – на 50,6 %, 3-ї групи – на 35,2 %. Показник СЗЕ у пацієнтів з еритемною формою розацеа та супутнім лямбліозом збільшився у 2 рази, у хворих з папуло-пустульозною – у 2,3 разу, з інфільтративно-продуктивною – у 2,4 разу ($p < 0,001$ у всіх випадках). Рівень ЦІК вірогідно зріс у пацієнтів 1-ї групи у 3,1 разу, 2-ї та 3-ї – у 4,0 рази (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ендогенної інтоксикації та ЦІК у хворих з різними формами розацеа й супутнім лямбліозом ($M \pm m$)

Показник, од. виміру	Здорові особи, n=25	Хворі, форма розацеа			p
		еритемна (1-а група, n=58)	папуло-пустульозна (2-а група, n=54)	інфільтративно-продуктивна (3-я група, n=7)	
MCM_{254} , ум. од.	334,1 $\pm$ 2,6	462,1 $\pm$ 12,7*	503,7 $\pm$ 14,4*	488,5 $\pm$ 38,8*	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
MCM_{280} , ум. од.	147,5 $\pm$ 1,2	201,0 $\pm$ 5,8*	222,2 $\pm$ 8,8*	199,4 $\pm$ 15,7*	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
СЗЕ, %	27,3 $\pm$ 1,3	54,6 $\pm$ 1,4*	63,1 $\pm$ 1,6*	66,4 $\pm$ 3,0*	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ЦІК, ум. од.	60,9 $\pm$ 1,5	191,4 $\pm$ 11,2*	242,2 $\pm$ 16,6*	243,0 $\pm$ 20,5*	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки: * – відмінність вірогідна порівняно з контролем ($p < 0,001$); p_1 – між групами хворих з еритемною та папуло-пустульозною формами розацеа; p_2 – між групами пацієнтів з еритемною та інфільтративно-продуктивною формами розацеа.

Вміст MCM_{254} у хворих з папуло-пустульозною формою розацеа порівняно з хворими на еритемну форму захворювання зріс на 50,8 %, MCM_{280} – на 10,6 % (у пацієнтів 2-ї порівняно з хворими 1-ї групи). Виявили вірогідне наростання показника СЗЕ на 21,6 % у пацієнтів 3-ї, порівняно з особами 1-ї групи, та на 15,6 % у обстежених 2-ї стосовно 1-ї групи. Рівень ЦІК у пацієнтів 2-ї групи вірогідно зріс на 26,5 % порівняно з хворими 1-ї та на 27, 0 % у обстежених 3-ї й 1-ї груп.

За наявності супутнього лямбліозу у хворих на різні клінічні форми розацеа ще більше підвищуються показники MCM_{254} , MCM_{280} , СЗЕ, ЦІК, порівняно з контролем. У пацієнтів із запальною (папуло-пустульозною) формою розацеа в поєднанні з паразитарним захворюванням відмічали вірогідно більші показники ендогенної інтоксикації, ніж при еритемній формі захворювання, що співвідносилося з тяжкістю клінічних проявів.

Порівнюючи показники ендотоксикозу та ЦІК у пацієнтів з клінічними формами розацеа й супутніми лямбліозом і демодекозом із здоровими особами, встановили різке наростання усіх досліджуваних показників ендогенної інтоксикації ($p < 0,001$) (табл. 3).

А саме, рівень MCM_{254} вірогідно зріс порівняно з контролем у хворих на еритемну форму розацеа на 54,5 %, у пацієнтів з папуло-пустульозною – на 72,7 %, в обстежених з інфільтративно-продуктивною – на 83,7 %. Концентрація MCM_{280} збільшилась стосовно показника здорових осіб у хворих 1-ї групи на 56,9 %, у пацієнтів 2-ї – на 79,7 %, у досліджуваних 3-ї – в 2,3 разу ($p < 0,001$ у всіх випадках). Показник СЗЕ вірогідно зріс порівняно з даними контролю у хворих з еритемною формою розацеа у 2,3 разу, у пацієнтів з папуло-пустульозною та з інфільтративно-продуктивною – у 2,4 разу. Рівень ЦІК вірогідно збільшився відповідно до показника здорових осіб у хворих 1-ї групи у 2,3 разу, у пацієнтів 2-ї та 3-ї – у 2,4 разу.

Аналізуючи показники ендогенної інтоксикації та ЦІК у хворих трьох досліджуваних груп між собою, відмітили вірогідне зростання MCM_{254} і MCM_{280} у пацієнтів 2-ї групи порівняно з 1-ю групою на 11,8 та 14,6 % відповідно. Оцінюючи відсутність різниці між показниками інтоксикації у групах при порівнянні з інфільтративно-продуктивною формою розацеа та супутніми паразитозами, слід врахувати мале число хворих у 3-й групі ($p > 0,05$).

Показники ендогенної інтоксикації та ЦІК у хворих з різними формами розацеа та супутніми лямбліозом й демодексом ($M \pm m$)

Показник, од. виміру	Здорові особи, n=25	Хворі, форма розацеа			p
		еритемна (1-а група, n=40)	папуло-пустульозна (2-а група, n=81)	інфільтративно-продуктивна (3-я група, n=9)	
MCM ₂₅₄ , ум. од.	334,1±2,6	516,1±19,1*	577,0±14,7*	613,8±55,6*	p<0,05
MCM ₂₈₀ , ум. од.	147,5±1,2	231,4±9,7*	265,1±9,2*	340,0±63,1*	p<0,05
СЗЕ, %	27,3±1,3	62,4±1,6*	65,7±1,3*	64,6±3,5*	p>0,05
ЦІК, ум. од.	60,9±1,5	278,1±20,4*	276,5±13,3*	268,0±34,6*	p>0,05

Таким чином, у хворих на розацеа й супутні лямбліоз та демодекс виявляли найвищі показники ендогенної інтоксикації. За умови запальної (папуло-пустульозної) форми розацеа у цих пацієнтів виявлено наростання показників ендотоксикозу та ЦІК, порівняно з еритемною формою захворювання. Як відомо ендогенна інтоксикація, з одного боку, свідчить про порушення метаболізму [12], а з іншого, про тяжкість захворювання і можливість затяжного перебігу та несприятливих наслідків [9, 10], а тому визначення показників ендотоксикозу може бути важливим прогностичним фактором у таких пацієнтів.

Висновки

1. Показники ендогенної інтоксикації (MCM₂₅₄, MCM₂₈₀, СЗЕ) та ЦІК у хворих на розацеа без супутніх паразитозів були суттєво вищими порівняно зі здоровими людьми при всіх клінічних формах захворювання. У випадку папуло-пустульозної форми розацеа відзначено зростання вмісту MCM₂₈₀ та СЗЕ у сироватці крові відносно еритемної форми.

2. За супутнього лямбліозу виявлено ще більше наростання всіх досліджених показників ендогенної інтоксикації незалежно від клінічної форми розацеа. У випадку запальної форми розацеа і цього паразитозу виявляли вищі показники ендогенної інтоксикації та ЦІК порівняно зі судинною формою.

3. При поєднанні розацеа з лямбліозом і демодексом констатовано максимальні рівні ендотоксикозу та ЦІК порівняно з контролем незалежно від клінічної форми розацеа. У хворих на па-

пуло-пустульозну форму розацеа вони були вищими, ніж у пацієнтів з еритемною формою.

Література

1. Мавров І.І., Болотна Л.А., Сербіна І.М. Основи діагностики й лікування в дерматології та венерології: Посібник для лікарів, інтернів і студентів. – Х.: Факт, 2007. – 792 с.
2. Калюжна Л.Д. Основні аспекти етіопатогенезу, клініки і лікування розацеа: методичні рекомендації; МОЗ України, АМН України. – К.: [б. в.], 2005. – 42 с.
3. Потекаєв Н.Н. Акне и розацеа. – М.: БИНОМ, 2007. – 231 с.
4. Rebora A. The gastrointestinal tract and rosacea // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 1997. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 43-45.
5. Коран Б.Г. Діагностика і терапія розацеа, демодексозу, дерматиту периорального з урахуванням спільних чинників виникнення, патогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозів: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» – Київ, 2006. – 44 с.
6. Абрагамович Л.Є. Розацеазна хвороба: стан гепатобілярної системи та її роль в етіології й патогенезі, принципи лікування // Практична медицина. – 2003. – Т. 2, № 2 – С. 88-96.
7. Возіанова С.В. Сучасні аспекти етіопатогенезу розацеа // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2005. – № 3 – С. 165-169.
8. Глухенький Б.Т. Функциональное состояние печени у больных розацеа по данным радионуклидных исследований // Вестник дерматологии и венерологии. – 1986. – № 7. – С. 38-40.
9. Слесарева Д.А. Клинический полиморфизм демодекса в зависимости от выраженности эндоинтоксикационного синдрома // Дерматология та венерология. – 2008. – № 1 (39). – С. 62-65.
10. Чубар О.В. Клініко-патогенетичне обґрунтування нових підходів до комплексного лікування хворих на рожеві вугри: автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби». – Харків, 2006. – 20 с.
11. Класифікація інфекційних і паразитарних хвороб / М.А. Андрейчин, А.О. Руденко, О.Л. Івахів, М.Д. Чечич. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 143 с.

12. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: методичні рекомендації / уклад. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. [та ін.]. – Київ, 1998. – 31 с.

13. Крамарев С.А. Лямбліоз. Диагностика, клиника, лечение: метод. Рекомендации. – Киев, 2005. – 22 с.

14. Шкільна М.І., Авсюкевич О.Є. Сучасні методи діагностики лямбліозу у вивченні епідеміології збудника // Паразитарні інвазії та їх профілактика: матеріали наук.-практ. семінару, 2–3 липня 2009 р., Харків. – Міжнарод. мед. журн. – 2009. – Спецвипуск. – С. 112–115.

15. Габриэлян Н.Н., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лабор. дело. – 1984. – № 3. – С. 138–140.

16. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации / Кишун А.А., Кудрина А.С., Офитова А.Д., Мишурина Р.Б. // Воен.-мед. журн. – 1990. – № 2. – С. 41–44.

17. Тоганбаев А.А. Эндогенная интоксикация в жидкостях // Лабор. дело. – 1988. – № 9. – С. 75–78.

18. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологического больного // Лабор. дело. – 1981. – № 8. – С. 493–495.

CHANGES OF ENDOGENOUS INTOXICATION INDEXES AND CIC OF PATIENTS WITH ROSACEA IN COMBINATION WITH PARASITOSE

M.T. Kovalchuk

SUMMARY. *The reliable increase of endogenous intoxication indexes were set anymore in persons with inflamed form by comparison to a vascular form of patients with rosacea without concomitant parasitoses. Degree of heavy stage of endogenous intoxication deepening in persons with inflamed forms of rosacea and lambliosis or rosacea with lambliosis and demodectosis.*

Key words: *clinical forms of rosacea, lambliosis, demodectosis, syndrome of endogenous intoxication.*

Отримано 21.01.2011 р.

© Боярчук О.Р., 2011

УДК 616.98:578.825.11+616-002.77

О.Р. Боярчук

ІНФІКОВАНІСТЬ ВІРУСАМИ РОДИНИ HERPESVIRIDAE ХВОРИХ НА РЕВМАТИЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Визначено частоту носійства вірусів родини Herpesviridae у 39 дітей та 30 дорослих з різними формами ревматизму: гострою ревматичною лихоманкою (ГРЛ), хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС). Встановлено високу частоту інфікованості (77,8 %) цитомегаловірусом та вірусом герпесу I та II типу у дітей з ГРЛ. Хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція (ХЕБВІ) частіше спостерігалася у пацієнтів з ХРХС, як у дітей, так і в дорослих (відповідно у 100,0 та 77,4 %). Встановлено підвищення вмісту ІФ-г та ІЛ-4 у хворих з ХРХС та ХЕБВІ.

Ключові слова: *віруси родини Herpesviridae, хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція, гостра ревматична лихоманка, хронічна ревматична хвороба серця, ІФ-г, ІЛ-4.*

На сьогодні ні у кого не виникає сумнівів щодо ролі стрептококової інфекції у розвитку ГРЛ у дітей. Встановлено ревматогенні штами β -гемолітичного стрептококу [1, 2]. Проте навіть дані штами стрептококу спричиняють захворювання у 3–4 із 100 людей [3]. Очевидно, в патогенезі ГРЛ відіграють роль й інші чинники, які здатні впливати на імунну систему організму та запускати патологічний процес. Крім того, не до кінця залишаються вивченими механізми формування вад серця після перенесеної ГРЛ та трансформація у хронічну ревматичну хворобу серця (ХРХС). Велике значення мають повторні ревматичні лихоманки, але у 30–50 % хворих із ревматичними вадами серця в анамнезі не спостерігається явних ревматичних атак [4].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останніми роками досліджується роль вірусів у розвитку кардіальної патології [5], ревматоїдного артриту [6]. Велике значення надається вірусам родини *Herpesviridae* та виявленню їх впливу на розвиток захворювання. Вважається, що персистенція вірусів в організмі людини є показником напруженості клітинного імунітету [7]. Одним із найбільш непередбачуваних є вірус Епштейна-Барр (ЕБВ), який може спричиняти різноманітні прояви [8]. У дітей перших 4 років життя переважають неспецифічні симптоми гострого перебігу хвороби, у старших – типова симптоматика інфекційного мононуклеозу. Крім того, ЕБВ може бути чинником розвитку ряду злоякісних новоутворень, доброякісних лімфопроліферативних процесів та автоімунних захворювань. Після інфікування та гострих проявів хвороби вірус у латентному стані перебуває в клітинах епітелію слизової носогорла та В-лімфоцитах [9]. З персистенцією віруса в організмі людини пов'язують синдром хронічної втоми, субфебрильні стани, артралгії, ураження печінки [10].

Метою нашого дослідження було визначити частоту інфікованості вірусами родини *Herpesviridae* хворих з різними формами ревматизму (ГРЛ, ХРХС) та вивчити вплив цих вірусів на перебіг захворювання.

Пацієнти і методи

Обстежено 39 дітей віком від 7 до 17 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Тернопільській дитячій міській лікарні, та 30 дорослих віком від 24 до 42 років, які лікувались стаціонарно в ревматологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні. 9 дітей було з діагнозом ГРЛ, у 10 відмічалася ХРХС. 20 дітей становили пацієнти з перенесеною ГРЛ, без формування вади серця чи інших ознак ревматичного ураження серця. Тобто, це були діти, в яких можна було констатувати видужання. Групу дорослих становили пацієнти з ХРХС. Контрольну групу дітей склали 25 здорових школярів, ідентичних за віком та статтю основній групі, контрольну групу для дорослих склали 25 здорових донорів.

Діагностику ГРЛ проводили за критеріями Киселя-Джонса (у модифікації APP, 2003), ХРХС – за наявність вади серця чи післязапального крайового фіброзу стулок клапанів серця. Всім дітям було проведено загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження, електрокардіографію та доплер-ехокардіографію серця. Крім того, проводилось кількісне визначення в сироватці крові методом імуноферментного аналізу типу ELISA IgG та IgM антитіл до цитомегаловірусу; IgG та IgM ан-

титіл до вірусів герпесу I-II типів; IgG та IgM антитіл до капсидного (VCA) антигену вірусу Епштейна-Барр (тест-системи ТОВ «Укрмед Дон», Донецьк). Концентрацію IgG та IgM антитіл від 0 до 6 УО/мл вважали від'ємним результатом, від 6 до 10 УО/мл – «сірою зоною» та більше 10 УО/мл – позитивним результатом.

Концентрацію сироваткових цитокінів визначали методом ІФА за допомогою тест-систем ТОВ «Укрмед Дон», Донецьк. Кількісний вміст цитокінів виражали в пг/мл.

Результати досліджень та їх обговорення

Середній вік дітей з ГРЛ становив ($12,9 \pm 1,3$) року. Кардит мав місце у 88,9 % дітей з ГРЛ, мігруючий поліартрит – у 44,4 % хворих, мала хорея та ревматичні вузлики – у 22,2 % пацієнтів. Фебрильна лихоманка відмічалася у 8 (88,9 %) хворих. Стрептококова інфекція, яка передувала ГРЛ, спостерігалася у 6 (66,7 %) дітей, серед яких у 3 хворих була ангіна, у 2 – стрептококовий фарингіт та у 1 – скарлатина.

У дітей з ХРХС середній вік складав ($15,9 \pm 0,6$) року. Недостатність мітрального клапана діагностована у 4 (40,0 %) дітей, комбінована недостатність мітрального та аортального клапанів мала місце у 3 (30,0 %) хворих. В одного підлітка була мітральна вада з перевагою стенозу та недостатність аортального клапана. У 2 дітей (20,0 %) спостерігався крайовий фіброз стулок мітрального та аортального клапанів. У 4 дітей (40,0 %) з ХРХС в анамнезі відсутні дані за ГРЛ. Тривалість захворювання (від перших проявів ГРЛ) становила від 1 до 10 років. Такою ж була тривалість періоду після ГРЛ у групі дітей, в яких не відмічалася ознак ревматичного ураження серця. Ці діти знаходилися на диспансерному спостереженні у кардіоревматолога, вони щорічно проходили ретельний огляд, обстеження та отримували вторинну профілактику препаратами пеніциліну пролонгованої дії. Середній вік даної групи становив ($14,7 \pm 0,7$) року.

Середній вік дорослих з ХРХС на момент обстеження становив ($36,8 \pm 1,3$) року. У них здебільшого спостерігалися комбіновані вади серця. Переважали мітральні вади з перевагою стенозу III-IV ступеня (у 60,0 % хворих), які у 16,7 % хворих поєднувалися з недостатністю аортального клапана та у 23,3 % – з відносною недостатністю трикуспідального клапана. Лише у 13,3 % пацієнтів мала місце мітральна вада з перевагою недостатності. Аортальні вади зустрічалися рідше – у 26,7 % хворих, дещо частіше з перевагою недостатності клапана.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Антитіла до вірусів родини *Herpesviridae* виявлені у 8 (88,9 %) дітей з ГРЛ. Не були виявлені антитіла до даної групи вірусів лише в одного хлопчика 10 років з проявами малої хореї. У 2 (22,2 %) хворих визначалися IgG-антитіла до одного збудника, у 5 (55,6 %) дітей – до двох збудників та в 1 підлітка виявлялося носійство усіх трьох вірусів даної родини. IgG-антитіла до цитомегаловірусу та вірусів простого герпесу I та II типу

виявлялися з однаковою частотою (77,8 %), що було достовірно частіше порівняно з показниками контрольної групи, в якій вони становили відповідно 48,0 та 40,0 % (табл. 1). В одному випадку виявлялися IgM антитіла до цитомегаловірусу. В одного хлопчика 16 років була підвищена концентрація IgM антитіл до вірусів герпесу I та II типів та до ЕБВ.

Таблиця 1

Частота виявлення IgG та IgM антитіл до вірусів родини *Herpesviridae* у хворих з ревматизмом, %

Група обстежених		Цитомегаловірус		Вірус герпесу I/II типів		ЕБВ	
		IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
Діти	ГРЛ (n=9)	11,1	77,8*	11,1	77,8*	11,1	66,7
	ХРХС (n=10)	20,0	60,0	30,0*	50,0	50,0**	100,0**
	Перенесена ГРЛ, (n=20)	36,4*	72,7*	36,4*	72,7*	18,2	90,9*
	Контроль (n=25)	4,0	48,0	8,0	40,0	4,0	48,0
ХРХС, дорослі (n=30)		25,8*	77,4	45,2*	96,8	40,0*	77,4*
Контроль, дорослі (n=25)		0	68,0	0	92,5	0	28,0

Примітки: * – показник достовірний ($p < 0,05$) відносно контрольної групи, ^ – відносно групи дітей з перенесеною ГРЛ.

Інфікованість персистуючими внутрішньоклітинними збудниками родини Герпес виявлено у всіх дітей з ХРХС, причому у половини з них було встановлено наявність IgG-антитіл до всіх трьох вірусів, у 25,0 % – до двох збудників та у 25,0 % – до одного. Привертає увагу наявність хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції (ХЕБВІ) у всіх 100,0 % хворих дітей, що достовірно частіше порівняно з контролем. Також достовірно частіше порівняно з контролем у даній групі виявлялися IgM антитіла до цитомегаловірусу – у 2 (20,0 %) дітей та до ЕБВ – у 5 (50,0 %) хворих.

У дітей, які перенесли ГРЛ і не мають ознак формування вади серця, інфікованість збудниками родини герпес спостерігалася також у всіх хворих, у половини з них також відмічалася персистенція усіх трьох вірусів, ще у 40,0 % виявлялися антитіла IgG до двох вірусів, а у 10,0 % – носійство одного вірусу. У цій групі достовірно частіше ($p < 0,05$) виявляли IgG-антитіла до всіх трьох збудників: цитомегаловірусу, вірусів герпесу I та II типу та ЕБВ. Частіше відмічалася активність хронічної цитомегаловірусної та герпетичної інфекції у порівнянні з контролем, про яку судили по достовірному зростанню імуноглобуліну класу М.

Усі дорослі з ХРХС були інфіковані вірусами родини герпес, причому 60,0 % з них були носіями трьох вірусів, які визначалися; 26,7 % – двох вірусів та 13,3 % – одного вірусу. Хронічну герпе-

тичну інфекцію спостерігали у 96,8 % хворих, проте, і в контрольній групі здорових людей аналогічного віку також визначається високий показник (92,5 %). Достовірно частіше виявляли як ХЕБВІ (у 77,4 %), так і її реактивацію (у 40,0 %). Частіше ($p < 0,05$) виявляли у даних пацієнтів IgM антитіла до цитомегаловірусу (у 25,8 %), до вірусів герпесу I та II типів (у 45,2 %). Високі показники загострення хронічних персистуючих інфекцій у дорослих хворих на ХРХС можуть свідчити про значні імунологічні порушення, які призводять до активації збудників та зумовлюють ще тяжчі патологічні зміни.

Хронічну цитомегаловірусну та герпетичну інфекції частіше реєстрували у хворих як з ГРЛ, так і в тих дітей, які перенесли ГРЛ і не мали жодних ознак ревматичної хвороби серця на час обстеження. Наявність антигену до вірусу простого герпесу I типу в тканині уражених клапанів у 65,6 % пацієнтів з ХРХС було показано і в інших дослідженнях [11].

ХЕБВІ достовірно частіше, порівняно з контролем, спостерігалася у пацієнтів з ХРХС (як у дітей, так і дорослих), у половини з них мала місце реактивація даної інфекції. Частіше, порівняно з контрольною групою, ХЕБВІ мала місце у дітей з перенесеною ГРЛ без ознак хронізації, проте частота виявлення IgG та IgM антитіл до ЕБВ в цій групі була нижчою у порівнянні з дітьми з ХРХС.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для виявлення особливостей перебігу ХРХС на фоні ХЕБВІ хворі були поділені на дві групи. Першу групу склали 23 пацієнти з ХРХС, у яких відмічали IgG антитіла до ЕБВ, у другій групі (7 хворих) – не було виявлено маркерів ХЕБВІ. За віком і статтю суттєвої різниці між групами не виявлено. Тривалість захворювання також достовірно не відрізнялася в обидвох групах і становила в середньому ($18,3 \pm 2,0$) року. У 42,8 % пацієнтів в анамнезі не вдалося знайти даних за гострий процес. Ревматичну хворобу серця у них було діагностовано лише при виявленні вади серця – випадково або у зв'язку з проявами серцевої недостатності. У більшості хворих відмічалася активність ХРХС I ступеня. У всіх пацієнтів з ХРХС без ХЕБВІ активність була I ступеня, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у групі хворих з ХРХС на фоні ХЕБВІ, в якій даний показник становив 85,7 %. У пацієнтів I та II підгрупи зустрічалися різні вади серця: недостатність мітрального клапана, стеноз мітрального клапана, поєднані мітральні або аортальні вади, комбіновані вади серця. Проте, у I підгрупі переважали хворі з більш вираженими вадами серця (стенозом мітрального клапана III-IV ступеня у 47,8 %), комбіновані вади серця. У II підгрупі виявляли стеноз мітрального клапана II ступеня, поєднані мітральні чи аортальні вади. В обох групах частота проявів інтоксикаційного, кардіального синдрому достовірно не відрізнялася. У I підгрупі вдвічі частіше спостерігався артралгічний синдром (30,4 проти 14,3 %), проте різниця не була достовірною. У 5 (21,7 %) хворих I підгрупи спостерігалася лейкопенія та середнє значення лейкоцитів було достовірно нижчим, ніж у II підгрупі – $(6,9 \pm 0,6) \times 10^9/\text{л}$ проти $(11,7 \pm 2,1) \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). Вищі показники ШОЕ у I підгрупі не були статистично достовірними.

Порівнювали показники окремих цитокінів в обидвох групах (табл. 2).

Таблиця 2

Середні показники цитокінів у дорослих з ХРХС на фоні ХЕБВІ, пг/мл ($M \pm m$)

Показник	I підгрупа – ХРХС + ХЕБВІ (n=23)	II підгрупа – ХРХС (n=7)
ФНП-α	$100,9 \pm 20,0^*$	$187,9 \pm 39,5$
ІЛ-4	$246,3 \pm 82,1^*$	$114,5 \pm 41,4$
ІЛ-8	$79,6 \pm 26,9$	$57,0 \pm 10,9$
ІЛ-10	$151,6 \pm 48,1$	$132,1 \pm 59,0$
ІФ-γ	$82,4 \pm 39,6^*$	$9,3 \pm 3,7$

Примітка: * – показник достовірний ($p < 0,05$) відносно іншої групи.

Встановлено значне зростання (більше як у 8 разів) вмісту ІФ-γ у хворих з ХРХС на фоні ХЕБВІ порівняно з II підгрупою хворих, що підтверджує роль ІФ-γ у противірусному імунітеті. В той же час показник іншого прозапального цитокіну ФНП-α був підвищеним в обох групах хворих на ХРХС ($p < 0,05$), проте в I підгрупі він був достовірно нижчий, ніж у II, що може вказувати на порушення регуляції та дисбаланс Т-хелперів I типу або на додаткову стимуляцію процесів Th2-типу [12]. Підтвердженням цьому є підвищення більш як у два рази вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4 у хворих з ХЕБВІ.

Переважання Th1/Th2 балансу в сторону одного з типів хелперних Т-клітин сприяє формуванню імунопатології: домінування Th1-клітин сприяє розвитку клітинних автоімунних процесів, Th2-клітин – алергії.

Висновки

1. У дітей з ГРЛ частіше зустрічається інфікованість цитомегаловірусом і вірусом герпесу I та II типу.
2. ХЕБВІ достовірно частіше порівняно з контролем спостерігалася у пацієнтів з ХРХС (як у дітей, так і дорослих), у половини з них мала місце реактивація даної інфекції.
3. У хворих з ХРХС на фоні ХЕБВІ виявлено більшу активність ревматичної хвороби, тяжчий перебіг вад серця при нижчих показниках лейкоцитів.
4. Виявлено підвищення вмісту ІФ-γ та ІЛ-4 у хворих з ХРХС та ХЕБВІ, що свідчить про значні порушення імунологічних процесів, які можуть відігравати роль у розвитку і прогресуванні вад серця.

Література

1. А-Стрептококковый тонзиллит: роль в ревматологии и современные подходы к антибактериальной терапии / Белов Б.Г., Насонова В.А., Гришаева Т.П. и др. // Научно-практическая ревматология. – 2000. – № 1. – С. 70-76.
2. Rheumatic fever: how S. pyogenes-primed peripheral T cells trigger heart valve lesions / Guilherme L., Fae K.C., Oshiro S.E. et al. // Ann. N-Y Acad. Sci. – 2005. – N 1051. – P. 132-140.
3. Guilherme L., Kalil J. Rheumatic fever: from innate to acquired immune response // Ibid. – 2007. – N 1107. – P. 426-433.
4. Ильяш М.Г. Новое в лечении пороков сердца. – Киев: ООО «ДСГ Лтд». – 2005. – 80 с.
5. Роль герпесвирусной инфекции в кардиальной патологии у детей / Нагорная Н.В., Юлиш Е.И., Виноградов К.В. и др. // Современная педиатрия. – 2007. – № 2 (15). – С. 115-118.

6. Золотницкая О.Ю. Влияние препаратов с противовирусной активностью на клиническое течение и иммунологическую картину больных ревматоидным артритом с персистенцией вирусов семейства Herpesviridae // Укр. ревматол. журн. – 2005. – № 4 (22). – С. 71-74.

7. Чернышева О.Е., Юлиш Е.И., Иванова Л.А. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояния их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Врачебная практика. – 2007. – № 1 (55). – С. 24-28.

8. Крамарев С.О., Виговська О.В. Хронічні форми Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування // Современная педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 103-109.

9. Покровська Т.В., Надрага О.Б., Зінчук О.М. Гостра і хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція у підлітків // Современная педиатрия. – 2008. – № 5 (22). – С. 132-134.

10. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции / Нестерова И.В., Балмасова И.П., Козлов В.А. и др. // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 3-14.

11. Detection of herpes simplex virus type 1 in rheumatic valvular tissue / Pan Z.G., Wang X.N., Li Y.W. et al. // Chin. Med. J. (Engl.). – 2005. – Vol. 118, N 5. – P. 360-361.

12. Уровень провоспалительных цитокинов в оценке активности воспалительного процесса при бронхолегочной патологии у детей / Гушина Я.С., Касснер Л.Н., Маркелова Е.В., Ицкович А.И. // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 36-38.

INFECTED OF HERPESVIRIDAE VIRUSES OF PATIENTS WITH RHEUMATIC HEART TROUBLE

O.R. Boyarchuk

SUMMARY. *The determination of the frequency of persistence of Herpesviridae viruses in 39 children and 30 adult with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease was done. High frequent (77,8 %) of persistent cytomegalovirus and herpes simplex type 1 and 2 virus was determined in children with acute rheumatic fever. Chronic Epstein-Barr virus infection frequently occurred in patients with rheumatic heart disease: both children and adult (accordingly 100,0 % and 77,4 %). The concentration of serum interleukins interferon gamma and IL-4 was increased in patients with rheumatic heart disease and chronic Epstein-Barr virus infection.*

Key words: *Herpesviridae viruses, chronic Epstein-Barr virus infection, acute rheumatic fever, rheumatic heart disease, interferon gamma, IL-4.*

Отримано 26.06.2010 р.

© Римаренко Н.В., 2011

УДК 616.322-002+616.917+616.831.9-053.2 : 579.842.1/.2

Н.В. Римаренко

РІВЕНЬ ЕНДОТОКСИНУ КИШКОВОГО ПОХОДЖЕННЯ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ БАКТЕРІЙНИХ АНГІНАХ, СКАРЛАТИНІ І ГНІЙНИХ МЕНІНГІТАХ У ДІТЕЙ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Представлено результати дослідження рівня ендотоксину грамнегативної флори кишечника в сироватці крові 112 дітей, хворих на бактерійні ангіни, скарлатину і гнійні менінгіти. Виявлено розвиток ендотоксинемії кишкового походження, що залежить від тяжкості інфекційного процесу і періоду хвороби.

Ключові слова: *ендотоксин грамнегативної мікрофлори, бактерійна ангіна, скарлатина, гнійний менінгіт, інфекційний токсикоз, діти.*

Традиційно провідним фактором інфекційного токсикозу при бактерійних ангінах, скарлатині і частині гнійних менінгітів вважаються грампозитивні мікроорганізми та їхні токсини. Тейхоеві та ліпотейхоеві кислоти – основні компоненти клітинної стінки грампозитивних бактерій разом з пептидогліканами володіють потужною цитокін-індукуючою активністю [1]. Однак при цьому упускається з виду, що в порожнині кишечника в нормі

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

перебуває велика кількість грамнегативних мікроорганізмів, зовнішня мембрана яких містить ендотоксин (ЕТ). Доведено, що цей ендотоксин здатний проникати з кишечника в системний кровотік, при цьому характер його впливу на організм чітко залежить від дози [2, 3]. Присутність у крові малих доз ЕТ (0-1 МЕО/мл) вважається фізіологічною, необхідною для підтримки імунної системи в тонусі, тоді як підвищене проникнення кишкового ЕТ у системний кровотік призводить до розвитку ряду патофізіологічних реакцій, аж до ДВЗ-синдрому і септичного шоку [4]. Очевидно, що при розвитку інфекційного захворювання і особливо у тяжкій формі створюються умови для підвищеного проникнення ЕТ з кишечника в системний кровотік за рахунок порушення функції захисних протиінфекційних бар'єрів. Неспроможність захисних бар'єрів виражається в порушенні колонізаційної резистентності нормальної мікрофлори людини за рахунок антибіотикотерапії, а також порушення кишкового пасажу, мікроциркуляторних порушень у брижових судинах і підвищенні проникності слизової кишечника, порушенні дезінтоксикаційної функції печінки в умовах перебігу основного інфекційного захворювання [1]. Результатом підвищеного проникнення ЕТ з кишечника в системний кровотік у гострому періоді інфекційного захворювання може бути збільшення тяжкості і тривалості хвороби.

Таким чином, метою нашого дослідження стало визначення рівня ЕТ кишкового походження в сироватці крові дітей з бактерійними ангінами, скарлатиною і гнійними менінгітами.

Пацієнти і методи

Під спостереженням були 112 хворих віком від 2 до 6 років, які перебували на лікуванні в КРУ «Дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Сімферополя за період з 2005 по 2008 рр.

Усі обстежені діти були розподілені на 5 груп. У 1-у групу ввійшли 34 хворих з бактерійною ангіною середнього ступеня тяжкості, у 2-у групу – 29 дітей з ангіною у тяжкій формі, 3-ю групу склали 15 хворих із середньотяжкою формою скарлатини, 4-у – 12 хворих з тяжкою формою скарлатини, причому тяжкість була обумовлена розвитком бактерійних ускладнень (синуситу, лімфаденіту, отиту, паратонзиліту) і кетоацидозу, 5-у групу склали 22 хворих з гнійним менінгітом (стафілококової або стрептококової етіології). Матеріалом дослідження служила периферична кров, яка забиралася тричі: у гострому періоді (при надходженні в стаціонар і на 3-ю

добу перебування) та перед випискою зі стаціонару. Групу порівняння склали 25 здорових дітей віком від 2 до 6 років.

Визначали кількісний вміст ендотоксину в сироватці крові хворих. Дослідження ґрунтується на хромогенному аналізі по кінцевій точці, в якому після змішування ЛАЛ-реактиву *Endosafe[®] Endochrome* з випробуваним зразком проводився вимір жовтого забарвлення, що розвивається в реакційній суміші [5]. Біологічний принцип методу полягає в тому, що ендотоксини грамнегативних бактерій призводять до активації проферменту (каскаду ферментів, які є сериновими протеазами), який міститься в лізаті амебоцитів *Limulus* (ЛАЛ-реактив *Endosafe[®] Endochrome*). Активний згортаючий фермент розрізає коагулоген, що призводить до помутніння реакційної суміші. У присутності хромогенного субстрату (S-2423) згортаючий фермент відрізає від субстрату хромофор, р-нітроанілін. Вивільнений р-нітроанілін надає розчину жовте забарвлення. За допомогою спектрофотометра, при довжині хвилі 405-410 нм нами вимірювалася інтенсивність забарвлення, що була прямо пропорційна вмісту ендотоксину в зразку. Концентрацію ендотоксину в зразку визначали за каліброваною кривою.

Для дослідження використовували ЛАЛ-реактив *Endosafe[®] Endochrome* (виробник *Charles River Endosafe, a Division of Charles River Laboratories, Inc., США*). Контрольний стандарт ендотоксину *Endosafe* приготовлений з *E. coli* штам O55:B5. Результат виражали у міжнародних ендотоксिनних одиницях (МЕО/мл).

Результати досліджень та їх обговорення

У здорових дітей із групи порівняння вільний ендотоксин у сироватці крові не визначався. У хворих усіх груп (табл. 1) у гострому періоді захворювання (при надходженні в стаціонар) визначався рівень ЕТ у сироватці крові, який перевищував фізіологічний ($p < 0,001$). При цьому у хворих із середньою тяжкістю хвороби (1-а і 3-я групи) рівень ендотоксину в МЕО/мл становив $2,59 \pm 0,21$ і $2,32 \pm 0,31$, а з тяжкою формою (2-а і 4-а групи) – $6,23 \pm 0,79$ і $6,02 \pm 0,50$, тобто був збільшений у хворих з тяжкою формою в 2 і 2,5 рази відповідно ($p_2 < 0,001$). Найвищий рівень ендотоксину при надходженні був зафіксований у хворих із гнійним менінгітом – $(12,94 \pm 0,58)$ МЕО/мл ($p < 0,001$).

Оскільки у всіх пацієнтів захворювання були викликані грампозитивною флорою, що було підтверджено бактеріологічно (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *S. aureus*), виявлений у системному кровотоці ЕТ міг бути тільки кишкового (ендогенного) походження.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники рівня ендотоксину кишкового походження в сироватці крові у хворих (МЕО/мл)

Група	Етап дослідження	ЕТ у сироватці крові (M±m)	Показник достовірності
1-а (n=34)	При ушпиталенні	2,59±0,21	p<0,001
	На 3-ю добу	4,13±0,23	p<0,001, p ₁ <0,001
	При виписці	0,14±0,01	p<0,001, p ₁ <0,001
2-а (n=29)	При ушпиталенні	6,23±0,79	p<0,001, p ₂ <0,001
	На 3-ю добу	12,68±0,63	p<0,001, p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
	При виписці	1,49±0,14	p<0,001, p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
3-я (n=15)	При ушпиталенні	2,32±0,31	p<0,001
	На 3-ю добу	4,82±0,40	p<0,001, p ₁ <0,001
	При виписці	0,21±0,03	p<0,001, p ₁ <0,001
4-а (n=12)	При ушпиталенні	6,02±0,50	p<0,001, p ₁ <0,001
	На 3-ю добу	12,27±0,64	p<0,001, p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
	При виписці	1,10±0,13	p<0,001, p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
5-а (n=22)	При ушпиталенні	12,94±0,58	p<0,001
	На 3-ю добу	10,57±0,62	p<0,001, p ₁ <0,02
	При виписці	0,54±0,03	p<0,001, p ₁ <0,001
Здорові діти (n=25)		0	

Примітки: p – достовірність розбіжностей, обчислена порівняно з відповідним показником у групі здорових дітей; p₁ – з відповідним показником при ушпиталенні у тій же групі хворих; p₂ – з відповідним етапом дослідження у хворих із середньою тяжкістю того ж захворювання.

При обстеженні на 3-й день від моменту надходження рівень ендотоксину в крові зростав у більшості хворих (61 %) і був найбільшим у хворих із тяжкими бактерійними ангінами – (12,68±0,63) МЕО/мл. Так, рівень ЕТ зростав у 1-й групі в 1,6 разу, в 2-й, 3-й і 4-й групах в 2 рази порівняно з показниками при надходженні (p₁<0,05). При цьому зберігалася пряма залежність від тяжкості захворювання. Рівень ЕТ у хворих з тяжкими формами (2-а і 4-а гр.) був відповідно в 3 і 2,5 разу вище, ніж у хворих із середньою тяжкістю (1-а і 3-я гр.) цих захворювань (p₂<0,001). Наростання рівня ЕТ у сироватці крові в гострому періоді на тлі лікування основного захворювання, очевидно, пов'язане з тим, що комплекс стандартної терапії бактерійних ангін і скарлатини не припускає впливу на ЕТ кишкового походження і не запобігає розвитку ендотоксинемії.

У групі хворих із гнійним менінгітом на 3-ю добу від моменту надходження рівень ендотоксину був достовірно менше, ніж при надходженні, залишаючись однак стабільно високим – (10,57±0,62)

МЕО/мл, p₁<0,02. Можливо, це було пов'язане із застосуванням хворим цієї групи внутрішньовенного імуноглобуліну (що містить антитіла до грам-негативних мікроорганізмів) у перші 1-3 дні перебування в стаціонарі.

Рівень ендотоксину при виписці у всіх випадках був достовірно нижче, ніж при надходженні (p₁<0,001), однак у хворих із тяжкою формою ангіни і скарлатини він достовірно перевищував показник хворих із середньою тяжкістю (p₂<0,001) і був вище фізіологічного (0-1 МЕО/мл).

Таким чином, одержані нами дані свідчать про розвиток ендотоксинемії, пов'язаної з підвищеним проникненням ЕТ з кишечника в системний кровотік у хворих на ангіну, скарлатину і гнійний менінгіт. Рівень ЕТ у сироватці крові був достовірно вище в гострому періоді хвороби при тяжких формах. Отже, розвиток ендотоксинемії кишкового походження, будучи додатковим токсичним чинником в умовах перебігу основного захворювання, може впливати як на ступінь тяжкості основного захворювання, так і на тривалість періоду токсикозу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

1. На тлі перебігу бактерійних ангін, скарлатини і гнійних менінгітів (спричинених грампозитивними мікроорганізмами) розвивається ендотоксинемія кишкового походження з підвищенням рівня ЕТ у сироватці крові в 2-12 разів.

2. Ступінь збільшення рівня ЕТ у сироватці крові хворих залежав від тяжкості захворювання і періоду хвороби.

3. Розвиток ендотоксинемії кишкового походження у хворих з інфекційними захворюваннями з позакишковою локалізацією запального процесу може призводити до збільшення ступеня тяжкості основного захворювання і тривалості періоду токсикозу.

Література

1. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у дітей. – М., 2001. – 369 с.
2. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксинами теории физиологии и патологии человека // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 154-165.
3. Белоглазов В.А. Роль эндотоксина кишечной палочки и лейкоцитов в формировании нарушений коагуляционного гемостаза у больных стероидозависимой бронхиальной астмой // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 1997. – Т. 133, Ч. 1. – С. 133-138.

4. Лиходед В.Г., Щук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // Архив патологии. – 1996. – Т. 58, № 2. – С. 8-13.

5. Roslansky P.F. Serum testing using chromogenic and Gel-Clot methods // LAL APDATE. – 1990. – Vol. 8, N 4. – P. 1-4.

6. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. – М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. – 416 с.

ENDOTOXIN LEVEL OF INTESTINAL ORIGIN IN BLOOD SERUM AT BACTERIAL ANGINA, SCARLATINA, AND PURULENT MENINGITIS IN CHILDREN

N.V. Rymarenko

SUMMARY. Results of research of the level of endotoxin of gram-negative intestinal flora in blood serum of 112 children with bacterial angina, scarlatina and purulent meningitis are presented in the article. It was revealed a development of endotoxemia of intestinal origin that depends on severity of infectious process and period of disease.

Key words: endotoxin of gram-negative intestinal micro-flora, bacterial angina, scarlatina, purulent meningitis, infectious toxicosis, and children.

Отримано 23.05.2010 р.

© Ковалик А.П., 2010
УДК 616.98:002.78-825.11

А.П. Ковалик

АНТИБІОТИКОЧУТЛИВІСТЬ КОКОВОЇ МІКРОФЛОРИ, ВИДІЛЕНОЇ ІЗ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГОРТАНІ У ЗДОРОВИХ ОСІБ І ХВОРИХ НА ЇЇ РУБЦЕВИЙ СТЕНОЗ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

Вивчено видовий склад кокової мікрофлори, виділеної із слизової оболонки гортані, і її чутливість до антибіотиків у 40 здорових осіб (контрольна група) і 55 хворих на рубцевий стеноз гортані. Всього виділено й ідентифіковано 208 штамів. З них у здорових осіб: 24 штами стафілококів, 35 стрептококів і 17 нейсерії. У

хворих рубцевим стенозом гортані, відповідно, 38, 39 і 55 штамів. Чутливість мікроорганізмів визначали до пеніциліну, еритроміцину, гентаміцину, цефтриаксону, амоксицилину і левофлоксацину.

Ключові слова: стеноз гортані, мікрофлора гортані, антибіотики.

Однією з причин виникнення рубцевого стенозу гортані після проведеного хірургічного втручання є запальний процес. Реконструктивні операції на гортані необхідно проводити при оптимальному «бактеріологічному кліматі», оскільки численні ускладнення інфекційного характеру в післяопераційному періоді виникають від дії патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів [1]. Щоб запобігти виникненню і провести раціональне лікування запального процесу в гортані після хірургічного втручання, необхідно знати характеристики сучасної резидентної і транзитної мікрофлори гортані і відношення її окремих представників до антибіотиків.

У цілому мікрофлора слизової оболонки різних відділів верхніх дихальних шляхів вивчена детально, особливо в ротовій частині глотки, носа і носової порожнини [2-4]. Даних же про мікрофлору і її чутливість до антибактерійних препаратів гортані при її рубцевих стенозах мало. У доступній літературі ми знайшли тільки одне повідомлення, де автори [5] вивчали мікрофлору гортані при рубцевому стенозі у дітей, проте в роботі не проводиться детального визначення видової ідентифікації мікроорганізмів і чутливості їх окремих видів до антибіотиків. Тому метою нашої роботи є вивчення кокової мікрофлори гортані у здорових осіб і хворих її рубцевим стенозом. Дослідження чутливості і резистентності до антибіотиків представників кокової флори нами вибрано тому, що саме ця мікрофлора є домінантною в мікробіоценозі слизової оболонки гортані [6] і саме вона може бути збудником гнійно-септичних процесів, які виникають як ускладнення після хірургічного втручання на гортані.

Пацієнти і методи

Чутливість до антибіотиків досліджували у 208 штамів аеробних мікроорганізмів, виділених із слизової оболонки гортані у 40 здорових осіб і 55 хворих рубцевим стенозом гортані. Вік обстежуваних коливався в межах від 32 до 67 років. Висіяні штами мікроорганізмів ідентифікували за класифікаційними схемами останнього видання «*Bergey's manual of systematic*» (Baltimore, 1986) [7]. До роду *Staphylococcus* віднесено 62 культури, *Streptococcus* – 74 і *Neisseria* – 72 штами.

Антибіотикочутливість кожного штаму досліджували згідно з відповідними методичними рекомендаціями (М., 1983) [8]. При цьому використовували паперові диски, просочені пеніциліном (Pm), еритроміцином (Em),

гентаміцином (Gm), цефтриаксоном (Cn), амоксиклавом (Am), левофлоксацином (Lm). Використовували три показники відношення всіх штамів до вказаних препаратів: чутливі, помірно стійкі і резистентні.

Результати досліджень та їх обговорення

Із слизової оболонки гортані у здорових осіб виділено 24 штами стафілококів, які належали до шести видів. Найчастіше виявляли *S. epidermidis* (9) і *S. hominis* (5). Значно рідше виділяли *S. cohnii* (1) і *S. saprophyticus* (2). Крім того висівали *S. aureus* (3) і *S. capitis* (4). Аналіз антибіотикограм з цими штамами стафілококів показав, що практично всі вони проявили високу чутливість до досліджуваних препаратів. Так, лише 2 штами *S. aureus* проявили помірну стійкість до пеніциліну і 1 штам цього виду був резистентний до еритроміцину. По одному штаму *S. epidermidis* і *S. capitis* виявилися помірно стійкими до пеніциліну, еритроміцину і гентаміцину.

Від хворих рубцевим стенозом гортані виділено 38 штамів стафілококів, які належали до 7 видів. Аналіз антибіотикограм (табл. 1) показав значне збільшення резистентності виділених від хворих штамів стафілококів до антибіотиків: до пеніциліну – 22 (57,9 %) штами, еритроміцину – 17 (44,7 %), гентаміцину – 7 (18,4 %). Чутливішими стафілококи виявилися до амоксиклаву – 35 (92,1 %) штамів, цефтриаксону – 32 (84,2 %), левофлоксацину – 26 (68,4 %). Особливо великий практичний інтерес представляє визначення чутливості до антибіотиків золотистого стафілокока, оскільки він є агресивним збудником гнійно-септичного процесу в післяопераційній рані. З отриманих результатів дослідження видно, що *S. aureus* найбільш чутливим виявився до амоксиклаву (10 штамів чутливі і 2 – помірно стійкі, резистентних штамів не виявлено). До цефтриаксону проявив резистентність тільки 1 штам цього виду, 1 – помірно стійкий і 10 – чутливі. Дещо меншу чутливість золотистий стафілокок проявив до левофлоксацину. Велику чутливість до амоксиклаву, цефтриаксону і левофлоксацину проявив і *S. epidermidis*. Враховуючи той факт, що частота виявлення в гортані хворих рубцевими стенозами золотистого і епідермального стафілококів зростає порівняно із здоровими людьми, а чутливість їх до амоксиклаву, цефтриаксону і левофлоксацину залишається достатньо високою, ці препарати можуть бути предметом вибору в профілактиці і лікуванні стафілокової інфекції в хірургічній практиці стенозів гортані.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Чутливість до антибіотиків різних штамів стафілококів, виділених із слизової оболонки гортані при її рубцевому стенозі

Вид	Кількість штамів	Показник чутливості*	Pm	Em	Gm	Cn	Am	Lm
<i>S. epidermidis</i>	12	ч	0	4	5	9	11	8
		п	4	6	4	2	1	3
		р	8	2	3	1	0	1
<i>S. aureus</i>	12	ч	0	0	3	10	10	8
		п	2	4	5	1	2	2
		р	10	8	4	1	0	2
<i>S. saprophyticus</i>	5	ч	1	2	3	4	5	2
		п	1	0	2	1	0	3
		р	3	3	0	0	0	0
<i>S. cohnii</i>	3	ч	2	1	3	3	3	2
		п	1	1	0	0	0	1
		р	0	1	0	0	0	0
<i>S. xylosus</i>	3	ч	2	1	3	3	3	3
		п	1	2	0	0	0	0
		р	0	0	0	0	0	0
<i>S. hominis</i>	2	ч	0	0	2	2	2	2
		п	1	0	0	0	0	0
		р	1	2	0	0	0	0
<i>S. capitis</i>	1	ч	0	0	1	1	1	1
		п	1	0	0	0	0	0
		р	0	1	0	0	0	0

*Примітки (тут і далі): чутливі – ч, помірно стійкі – п, резистентні – р.

Другу численну групу мікроорганізмів із слизової оболонки гортані складали стрептококи. У здорових осіб виділено 35 штамів цих мікроорганізмів, які віднесені до 6 видів. Найчастіше висівалися *S. salivarius* (14), *S. mitis* (11). Значно рідше виділяли *S. anhaemoliticus* (3), *S. pneumoniae* (3) і *S. haemoliticus* (2). Виділені культури характеризувалися високою чутливістю до всіх досліджуваних антибіотиків. Найбільш високу чутливість всі види стрептокока проявили до гентаміцину і амоксициклаву. До цих препаратів не спостерігалось жодного резистентного або помірно стійкого штаму. Тільки дві культури *S. mitis* проявили помірну стійкість до еритроміцину і одна культура *S. salivarius* виявилася резистентною до цефтриаксону.

У хворих рубцевим стенозом гортані виділено 39 штамів стрептококів, які віднесені до 9 видів. Аналіз чутливості виділених культур стрептококів до антибіотиків показав, що найбільш ефективними виявилися амоксицилав, левофлоксацин і цефтриаксон. Так, до амоксициклаву виявилися чутливими всі штами стрептокока, до левофлоксацину проявили помірну стійкість лише три штами (*S. pneumoniae*, *S. mitis*, *S. pyogenes*). До цефтриак-

сону проявили помірну стійкість 4 штами стрептокока. Жодного резистентного штаму стрептокока до вказаних препаратів не виявлено. Що стосується інших антибіотиків, то до пеніциліну зі всіх 39 штамів стрептококів резистентність проявили лише 2 штами, помірну стійкість – 11, до еритроміцину, відповідно – 3 і 14 штамів.

Значну групу мікроорганізмів серед виділеної кокової флори із слизової оболонки гортані становили нейсерії. Цей вид мікроорганізму визначався у 17 (42,5 %) здорових осіб і 55 (100,0 %) хворих рубцевим стенозом гортані. При цьому щільність обсіменіння цим видом слизової оболонки гортані хворих була більшою, ніж у здорових осіб, у 12 разів. У здорових людей виділені нейсерії були віднесені до 4 видів: *Neisseria flava* (6), *N. perflava* (4), *N. sicca* (4) і *N. subflava* (3). Виділені культури проявили високу чутливість до всіх тестових антибіотиків. Найефективніше діяли амоксицилав і левофлоксацин, до яких не виявилось жодного резистентного і помірно стійкого штаму. Тільки по 1 культурі *N. flava* і *N. subflava* виявилися резистентними до пеніциліну і еритроміцину, а також по 2 їх штами – помірно стійкими до гентаміцину.

Представляє інтерес той факт, що у хворих з рубцевим стенозом гортані нейсерії виявлені у всіх 55 (100%) обстежених. Всі штами віднесені до 4 видів.

З представлених даних видно, що найбільшу стійкість нейсерії проявили до пеніциліну – 27 (49,1 %) резистентних і 14 (25,4 %) помірно стійких штамів і до еритроміцину, – відповідно 21 (38,2 %) і 13 (23,6 %) штамів. Дещо вищу чутливість нейсерії проявили до гентаміцину – 11 (20,0 %) резистентних і 19 (34,5 %) помірно стійких штамів. В той же час високу чутливість нейсерії всіх штамів проявили до амоксицилаву, левофлоксацину і цефтриаксону. Так, до амоксицилаву не виявилось жодного резистентного штаму і лише 7 (12,7 %) культур проявили до нього помірну стійкість. До левофлоксацину виявився резистентним тільки 1 (1,8 %) штам і помірно стійким – 9 (16,4 %). До цефтриаксону аналогічні результати відмічені, відповідно, у 4 (7,3 %) і 17 (30,9 %) штамів. Що стосується чутливості до антибіотиків окремих видів нейсерій, то найбільша резистентність виявлена у *N. flava*. Так, до пеніциліну штами цього виду виявилися резистентними в 24 (64,9 %) випадках, еритроміцину – 20 (54,0 %), гентаміцину – 11 (29,7 %), цефтриаксону – 3 (8,1 %). Решта культур нейсерій, зокрема, *N. sicca*, проявили практично до всіх антибіотиків високу чутливість.

Висновки

1. Різні види кокової мікрофлори, виділеної із слизової оболонки гортані у здорових осіб, проявили високу чутливість до антибіотиків. В той же час виділена кокова мікрофлора із слизової оболонки гортані при її рубцевому стенозі проявила високу резистентність, особливо стафілококи і нейсерії, до більшості тестових антибіотиків.

2. Більш вираженою антимікробною дією володіють амоксицилав, левофлоксацин і цефтриаксон.

3. Визначення чутливості кокової мікрофлори до антибіотиків є важливим критерієм при виборі препарату для запобігання інфекційним ускладненням після проведеного хірургічного втручання на гортані. Антибіотиком вибору при цьому може бути амоксицилав або левофлоксацин.

Література

1. Лазерная хирургия рубцовых стенозов гортани / Плужников М.С., Рябова М.А., Карнищенко С.А., Ермаков В.Н. // Вестн. оторинолар. – 2003. – № 1. – С. 4-8.
2. Баймаканова С.Ш. Злокачественные опухоли и фоновые процессы верхних дыхательных путей. – Алма-Ата: Казахстан, 1983. – 112 с.
3. Мітін Ю.В., Юр'єв Л.П., Гладуш Ю.І. Передракові захворювання ЛОР органів. – Київ: Здоров'я, 1992. – 48 с.
4. Heczko P.B., Bulanda M., Hoeffler U. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and its influence on hospital infections caused by methicillin-resistant strains // Zbl. Bakteriologie. – 1990. – N 3. – P. 333-341.
5. Косаковський А.Л., Труш С.А., Сахно Л.О. Склад патогенної мікрофлори у дітей з хронічним рубцевим стенозом гортані і трахеї та вплив на її ріст вуглецевих сорбційних матеріалів // Журн. ушних, носових і горлових болезней. – 1996. – № 3. – С. 20-23.
6. Печуркин Н.С. Популяционная микробиология. – Новосибирск, 1978. – 176 с.
7. Bergey's manual of systematic bacteriology. – 8th ed. by J. Holt. – Baltimore: William & Wilkins, 1986. – V.2. – P. 999-1103.
8. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков / Гивенталь Н.И., Соболев В.Р., Ведьмина Е.А. и др. – М., 1983. – 16 с.

ANTIBIOTIC-SENSITIVE COCCAL MICROFLORA, ABSTRACTED FROM MUCUS MEMBRANE OF LARYNX IN HEALTHY PERSONS AND PATIENTS WITH CICATRICAL STENOSIS

A.P. Kovalyk

SUMMARY. *Specific composition of coccal microflora and its sensitiveness to the antibiotics is studied, abstracted from the mucus membrane of the larynx of 40 healthy persons (control group) and 55 patients with cicatrical stenosis of the larynx. All is selected and identified 208 microbial population. From them for healthy persons: 24 cultures of staphylococcus, 35 streptococci and 17 neisseria. For patients with the cicatrical stenosis of the larynx, accordingly, 38, 39 and 55 microbial population. The sensitiveness of microorganisms was determined to penicilini, to erythromicini, ghemtamicini, cepthriacsoni, amocsyclavi and levofloccacini.*

Key words: *stenosis of the larynx, microflora of the larynx, antibiotics.*

Отримано 25.06.2010 р.

Л.В. Пипа, М.П. Мурдид, А.В. Філик, Н.В. Пілюйко, О.С. Зимак, Ю.М. Лисиця

ВПЛИВ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛІКУВАННЯ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ І ЗАГАЛЬНУ РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РЕЦИДИВНИЙ БРОНХІТ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, санаторій «Південнобережний»
(м. Алупка, АРК)

Представлені результати вивчення механізмів адаптації (стрес, тренування, спокійна і підвищена активація, переактивація) та стану імунної системи за допомогою дослідження загально-адаптивних реакцій та гематологічних алгоритмів у дітей з рецидивними бронхітами в умовах санаторію «Південнобережний».

Ключові слова: діти, рецидивний бронхіт, загально-адаптивні реакції, імунологічні алгоритми, імунна система.

Рецидивний бронхіт (РБ), згідно з джерелами літератури [1-3], є патологією імунної системи, оскільки в ряді випадків саме дефект імунітету призводить до формування останнього. При РБ розвивається дисбаланс у всіх ланках імунної системи [4]. Порушення клітинного імунітету та фагоцитозу у дітей раннього та дошкільного віку проявляється недостатністю противірусного захисту [5]. Порушення гуморального імунітету проявляється зниженням вмісту імуноглобулінів. Найчастіше спостерігається недостатність IgA, рідше IgM та IgG [1, 3].

Метою дослідження було вивчити стан імунної системи та загальну резистентність організму дітей, хворих на рецидивний бронхіт, за допомогою гематологічних алгоритмів непрямой оцінки Т- та В-систем, фагоцитозу та загально-адаптивних реакцій.

Пацієнти і методи

Об'єктом дослідження були 40 дітей віком від 7 до 12 років з РБ в період ремісії (26 хлопчиків і 14 дівчаток) – учнів Вовковинецької школи-інтернату Хмельницької області, які лікувалися в санаторії «Південнобережний» (м. Алупка), та 20 здорових дітей. За віком і статтю групи дітей не відрізнялись.

Лікування включало в себе: клімато-, бальнео-, фізіо-, гало-, фіто-, оксигено-, ароматерапію, масаж, препарат «Ліпін» [6].

При ушпиталенні та напередодні виписки дітям проводили загальний аналіз крові із підрахунком лейкоцитарної формули. За розробленими А.Н. Зосімовим (2008) гематологічними алгоритмами оцінювали стан Т-, В-систем імунітету та активність фагоцитозу. При апробації алгоритмів виявлено, що збіг з даними імунологічного дослідження складає 80 %.

Показники загальних адаптаційних реакцій (ЗАР) оцінювали за складом білої крові за методом Л.Х. Гаркаві та Е.Б. Квакіної (1992).

ЗАР є відображенням резистентності та реактивності організму людини. Складні нейроендокринні, імунні і метаболічні зміни, які характеризують кожну із адаптаційних реакцій, мають певне відображення в морфологічному складі білої крові [7-10].

Тип реакції визначається за відсотковим вмістом лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, відношенням їх до процентного вмісту сегментоядерних нейтрофілів. Інші формені елементи білої крові є додатковими ознаками реакцій, які свідчать про ступінь їх напруженості щодо загальноприйнятих меж норми [4, 7].

Згідно з методикою виділяють такі реакції як стрес, тренування, спокійної та підвищеної активації і переактивації, які можуть бути гармонійними або напруженими [7].

Ознаками напруженості загально-адаптивних реакцій є: відхилення від вказаних для реакцій тренування і активації параметрів білої крові, лейкоцитоз або лейкопенія, еозинофілія або еозинопенія, моноцитоз або монопенія, базофілія. Залежно від виразності ознак напруженості ЗАР визначають рівні реактивності.

Таким чином, узгоджені (гармонійні) реакції підвищеної та спокійної активації, тренування на середніх та високих рівнях реактивності мають саногенетичний потенціал; неузгоджені та напружені реакції тренування та активації – дезадаптивний; стрес-реакції та переактивація (збільшення числа лімфоцитів більше 40-45 %) – патогенетичний.

Саногенетичні реакції зустрічаються у здорових дітей, дезадаптивні реакції характерні для проміжного стану між хворобою і здоров'ям.

Крім того, зростання лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу дозволяє диференціювати автоінтоксикацію від інфекційної інтоксикації. Збільшення числа моноцитів свідчить про напруженість РЕС, а зменшення – про зниження її активності. Збільшення числа еозинофілів свідчить про глюкокортикоїдну недостатність: при розвитку реакції тренування і активації – про відносну недостатність, при розвитку стресу – про виражену недостатність кори наднирників. Еозинофілія з лімфопенією також несприятлива ознака, яка свідчить про виснаження функції кори наднирників

З характером адаптаційних реакцій зв'язані перебіг і прогноз патологічного процесу:

- у прогностичному відношенні найменш сприятливою є стійка стадія виснаження стресу;
- розвиток реакції тренування вказує на сприятливий прогноз;
- найбільш сприятливими є реакції активації, особливо на високих рівнях реактивності;
- розвиток реакцій середньої і підвищеної активації вказує на одужання.

Результати досліджень та їх обговорення

При ушпиталенні дітей з РБ у 25 % осіб виявлялись порушення Т-системи імунітету, у 30 % – у

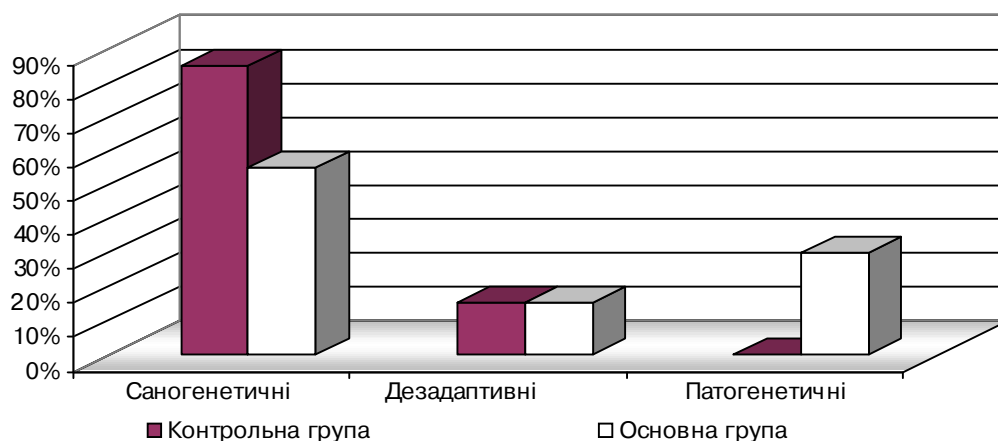
В-системі, у 82,5 % дітей досліджуваної групи мало місце порушення фагоцитарної ланки імунітету.

Після проведеного лікування спостерігалось достовірне зменшення ($p < 0,05$) кількості дітей з порушенням Т-системи імунітету – в 2 рази, однак з боку В-системи та фагоцитозу такої позитивної динаміки не спостерігалось.

Крім того, проведено аналіз моно- та комбінованих порушень в імунній системі за даною методикою. У дітей з РБ переважають моно-порушення імунної системи (50-55 %), основна частина яких представлена ізольованим ураженням системи фагоцитозу (45-52,5 %). Із комбінованих уражень переважає порушення В-системи та фагоцитозу (20 %).

Достовірної різниці в показниках комбінованих порушень при ушпиталенні та виписці не відмічалось ($p > 0,05$), що обумовлено відсутністю в лікуванні імуноотропних засобів і є показанням до їх призначення, а саме тих, які покращують фагоцитарну активність.

При ушпиталенні дітей виявлено різні типи ЗАР, у той час як у дітей контрольної групи частіше (на 30 %) реєстрували ЗАР саногенетичного типу і не виявлено патогенетичних реакцій, які мали місце у дітей основної групи, дезадаптивні реакції з однаковою частотою реєстрували серед дітей обох груп (мал. 1).



Мал. 1. Типи ЗАР серед дітей досліджуваної та контрольної груп на момент ушпиталення в санаторій.

На момент виписки із санаторію відмічалась позитивна динаміка досліджуваних параметрів, а саме, зникли реакції патогенетичного типу; в 2 рази зменшилась кількість дезадаптивних реакцій, збільшилась кількість дітей із саногене-

тичними реакціями ($< 0,01$), що супроводжувалось покращенням загальноклінічних показників і функціональних можливостей системи дихання, які також вивчались у цієї групи дітей.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

1. У дітей шкільного віку із РБ серед порушень імунної системи переважає ураження системи фагоцитозу.

2. У дітей з РБ має місце як напруженість клітин РЕС, свідченням якої є моноцитоз (у 40 % дітей), так і їх виснаження, для якого характерною є монопенія (у 25 % дітей).

3. У кожній третій дитини з РБ при поступленні в санаторій виявлялись ЗАР патогенетичного типу, які разом із монопенією і моноцитозом можуть бути маркерами ризику виникнення рецидиву бронхіту.

4. Позитивна динаміка типів ЗАР є свідченням ефективності проведених реабілітаційних заходів, які отримують діти в санаторії «Південнобережний».

Література

1. Антипкин Ю.Г., Лапшин В.Ф. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы // Здоров'я України. – 2008. – № 18/1. – С. 19-21.

2. Казмирчук В.Е. Рецидивирующая бронхолегочная патология у детей: ошибки в диагностике и лечении с позиции клинического иммунолога // Клин. иммунол., аллергол., инфектол. – 2008. – № 5/2. – С. 21-25.

3. Сенаторова Г.С. Рецидивирующий обструктивный бронхит у детей: попереди чи лікувати? // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3(6). – С. 10-13.

4. Радченко О.М. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих з негоспітальною пневмонією // Укр. мед. часопис. – 2003. – Т. 35, № 3. – С. 116-118.

5. Зосимов А.Н., Ходзицкая В.К., Черкасов С.А. Детская пульмонология. Принципы лечения. – М.: Эсмо, 2008. – 736 с.

6. Бескаравайный Б.А., Когутницкая М.И. Препараты природного фосфатидилхолина: перспективы применения в педиатрии // Здоровье ребенка. – 2007. – № 6(9). – С. 100-106.

7. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – М.: Имедис, 1998. – 656 с.

8. Дземан М.І. Загальноадаптивні реакції – критерій резистентності та реактивності організму у практиці лікаря інтерніста // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 43-48.

9. Пипа Л.В. Загально-адаптивні реакції у дітей з набутим токсоплазмозом // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 2. – С. 39-44.

10. Підгорна Н.В. Особливості адаптаційних реакцій у дітей з гастродуоденальною патологією: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2009. – 22 с.

SANATORIUM-RESORT TREATMENT INFLUENCE ON IMMUNE SYSTEM STATE AND GENERAL ORGANISM REZISTANT OF CHILDREN WITH RECURRENT BRONCHITIS

L.V. Pyra, M.P. Murdyd, A.V. Filyk, N.V. Pilyuyko, O.S. Zymak, Yu.M. Lysytsya

SUMMARY. The results of study of adaptation mechanisms on basis of valuation of general adaptation reaction (stress, training, activation) and immune system with hematological algorithms in children with recidivism bronchitis, who were treated in sanatorium „South Coast” were treated.

Key words: *recidivism bronchitis, children, adaptation reactions.*

Отримано 10.11.2010 р.

Колектив авторів, 2011
УДК 616-002.5-053.2-06:615.371/.372

Т.А. Біломеря, Г.М. Коломійцева, Т.А. Кирилова, Л.В. Скрипка, Н.В. Юрінок УСКЛАДНЕННЯ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ БЦЖ-ВАКЦИНАЦІЇ

Обласна санітарноепідеміологічна станція, КЛПУ «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» (Донецьк)

Представлені ускладнення у дітей раннього віку при використанні БЦЖ-вакцини виробництва Росії та Данії. Установлено, що БЦЖ-вакцинація в період новонародженості захищає дітей раннього віку від розвитку генералізованих форм туберкульозу. При використанні БЦЖ-вакцини (Данія) кількість ускладнень у дітей в 4 рази більша, порівняно з БЦЖ-вакциною (Росія).

Ключові слова: БЦЖ-вакцини, ускладнення.

В Україні БЦЖ-вакцинація є обов'язковою для новонароджених і повинна проводитись у положових відділеннях, а за наявності протипоказань – в інших лікувально-профілактичних закладах. Механізм захисту після щеплення проти туберкульозу полягає в обмежуванні гематогенного розповсюдження бактерій із вогнища первинної інфекції. Пригнічення гематогенного розповсюдження збудника туберкульозу знижує ризик розвитку захворювання та реактивації процесу. Проведена вакцинація вважається якісною, а сформований протитуберкульозний імунітет – ефективним, якщо формується рубець діаметром 4 мм і більше, неякісною – при розмірі рубця 3 мм і менше. Ефективність БЦЖ-вакцини доведена майже 90-річною практикою її використання. Однак в окремих випадках вона не забезпечує достатній рівень захисту. Нові підходи до розроблення вакцин – субодичних, нових живих атенуованих штамів *M. tuberculosis*, ДНК-вакцин, можливо, забезпечуватимуть високу ефективність майбутніх препаратів [1].

Недостатня якість БЦЖ-вакцинації в окремих випадках пов'язана з порушенням техніки вакцинації (6,7 %). БЦЖ-вакцинація не може повністю запобігти захворюванню на туберкульоз, особливо дітей молодшого віку, які мешкають в осередку туберкульозної інфекції. Однак точно доведено, що вакцина БЦЖ захищає від тяжких і поширених форм туберкульозу, які можуть призвести до летального наслідку [2, 3].

Аналіз випадків смерті від туберкульозу дітей Донецької області за останні 10 років дозволив

визначити, що 80,0 % померлих не були щеплені БЦЖ-вакциною. БЦЖ-вакцина – жива культура, тому вона може стати причиною розвитку специфічних ускладнень. В літературі останніх років [4] є свідчення щодо розвитку тяжких небажаних реакцій системного характеру у відповідь на БЦЖ-вакцинацію як генералізовану БЦЖ-інфекцію з летальним наслідком при природному імунodefіциті. При цьому ускладнення після щеплення БЦЖ-вакциною переважно мають місцевий характер у вигляді підшкірних інфільтратів, регіонарних лімфаденітів, холодних абсцесів, поверхневих виразок і келоїдних рубців. Рідше діагностується персистуюча та дисемінована БЦЖ-інфекція (вовчак, остити).

Ефективність БЦЖ-вакцини і можливі ускладнення в теперішній час є найбільш дискусійними питаннями. Необхідно вважати доведеним факт забезпечення захисту дітей раннього віку від генералізованих форм туберкульозу шляхом БЦЖ-вакцинації новонароджених. Згідно даним літератури [1, 5], в країнах, де відмовились від масової вакцинації новонароджених (Данія, Чехія, Швеція, Німеччина), реєструється підвищення у 2-4 рази захворюваності на туберкульоз дітей раннього віку, збільшується кількість дисемінованих форм, спостерігаються випадки туберкульозного менінгіту, частіше (в 3-4 рази) відмічається первинне інфікування порівняно з періодом масової вакцинації.

В останні роки при використанні БЦЖ-вакцини (Росія) частота поствакцинальних ускладнень в Україні збільшилась до 0,2 %, а в окремих регіонах – до 1,5-2,0 %. Однак, ризик розвитку подібних ускладнень значно менше, ніж ризик захворювання не вакцинованих дітей [1].

Мета роботи – оцінка характеру ускладнень у дітей Донецької області під час БЦЖ-вакцинації.

Пацієнти і методи

Під наглядом знаходилось 136 дітей раннього віку, які мали ускладнення БЦЖ-вакцинації. Серед них міських дітей було 110 (80,9 %), сільських – 26 (19,1 %). За статевими ознаками: хлопчики склали 53,1 %, дівчатка

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

– 46,9 % відповідно. При обтяженій вагітності та від патологічних пологів народилось 9,4 % дітей. Доношені новонароджені склали 95,3 %, недоношені – 4,7 %. Фонові захворювання були виявлені у 52,3 % дітей: стан після кесарева розтину (13,2 %), ГРВІ (8,6 %), анемія (5,5 %), atopічний дерматит (4,7 %), перинатальне ураження ЦНС (7,8 %), недоношеність І ст. (3,9 %), тимомегалія (3,9 %), гнійно-запальні захворювання (3,1 %), ВУІ (3,1 %), кефалогематома (1,5 %), гемолітична хвороба (3,1 %), природжена вада серця (0,7 %).

Результати досліджень та їх обговорення

У Донецькій області за період 2005-2009 рр. зареєстровано 136 ускладнень на БЦЖ-вакцинацію у дітей: в 101 випадку – на БЦЖ-вакцину виробництва Данії та в 35 випадках – виробництва Росії. У вакцинованих протягом 2008-2009 рр. 81705 дітей БЦЖ-вакциною (Данія – 44097, Росія – 37608) поствакцинальні ускладнення спостерігалися у 66 дітей – 54 (0,12 %) дитини, щеплені вакциною БЦЖ SSI (Данія) та 12 (0,03 %) – БЦЖ-вакциною (Росія).

В умовах пологового відділення міських та районних лікарень 124 (91,4 %) новонароджені були вакциновані на 3-5-й день життя, 6 (4,4 %) – пізніше 7-го дня, із них по 1 новонародженому: на 17-й, 48-й день; 3-й, 4-й, 9-й місяці та 2 роки 1 міс. життя. Пролонгація вакцинації визначалася перинатальними ураженнями ЦНС, морфофункціональною незрілістю, недоношеністю 4-го ступеня. Інтервал розвитку ускладнень від часу проведення БЦЖ-вакцинації у середньому склав $(160,7 \pm 36,8)$ дня. Однак при використанні БЦЖ-вакцини (Росія) він був більш тривалим і склав у середньому $(219,8 \pm 56,3)$ днів проти $(131,1 \pm 56,3)$ – при використанні БЦЖ-вакцини (Данія), що, можливо, свідчить про більш виражену реактогенність останньої. Ускладнення, як правило, розвивалися у межах 6 міс. від часу вакцинації у 72,6 % дітей, 6-12 міс. – у 19,6 %, пізніше – у 7,8 %.

При використанні БЦЖ-вакцини (Данія) ускладнення виявляли у більшій кількості дітей (11,6 проти 4,4 %) і у більш пізні строки порівняно з БЦЖ-вакциною (Росія). При використанні БЦЖ-вакцини (Росія) серед ускладнень у вигляді регіонарних лімфаденітів частіше (в 2,2 разу) реєстрували інфільтративні форми та в 5,7 % випадків – норицеві форми. При використанні БЦЖ-вакцини (Данія) відмічалися лімфаденіти у нетипових для поствакцинальних ускладнень місцях: плечові (5,8 %), підлопаткові (0,96 %). Відсутність таких ускладнень, як остити, у разі використання БЦЖ-вак-

цини (Данія) пояснюється малим строком використання цієї вакцини в Донецькій області.

Після розвитку ускладнень у дітей, щеплених БЦЖ-вакциною (Росія), звертання за медичною допомогою було більш пізнім порівняно з дітьми, щепленими БЦЖ-вакциною (Данія) – на $(27,5 \pm 2,5)$ -й день проти $(10,3 \pm 2,7)$. Украв пізніше звертання було виявлено тільки у 3 дітей, щеплених БЦЖ-вакциною (Росія) – на 128-й, 185-й, 362-й день від дати вакцинації. Ці діти мали фонові захворювання у вигляді atopічного дерматиту (1), перинатального ураження ЦНС, синдрому нейрорефлекторної збудливості (1) та внутрішньоутробного інфікування в поєднанні з atopічним дерматитом (1). Основними причинами розвитку ускладнень БЦЖ-вакцинації були, перш за все, фонові стани: наявність тимомегалії, фенілкетонурія, лімфатикопластична аномалія конституції у 52,3 % дітей, вторинна дисфункція імунної системи – у 9,4 %, а також порушення техніки вакцинації (4,7 %).

Аналіз клінічних проявів ускладнень БЦЖ-вакцинації виявив, що лімфаденіти характеризувалися безболісним збільшенням (1,5 см і більше в діаметрі) лімфовузлів: пахвових, над- та підключичних, які в окремих випадках супроводжувалися загальним інтоксикаційним синдромом і утворенням нориць з виділенням гною без запаху. Виразка шкіри середньої третини лівого плеча була глибокою, безболісною з підритими краями та специфічною грануляційною тканиною. Після загоєння утворювався зірчастий рубець.

Лікування регіонарних лімфаденітів проводилося в амбулаторних умовах під безпосереднім контролем дільничних дитячих фтизіатрів з використанням протягом 3-6 міс. протитуберкульозних препаратів у комбінаціях: ізоніазид+рифампіцин або ізоніазид+етамбутол з одночасним прийомом лімфоміозоту і місцевою терапією – мазь рифампіцину на основі синтоміцинової емульсії. У випадках холодних абсцесів – пов'язки із гідрокортизоновою маззю, а при появі флуктуації – розсікання з подальшим застосуванням примочок із 10 % ізоніазидом та рифампіцином. Для лікування поверхневої виразки використовувалися присипки ізоніазид+рифампіцин. Оперативне втручання було проведено 39 дітям (30,4 %).

Таким чином, незважаючи на можливі ускладнення при БЦЖ-вакцинації, захист дітей раннього віку від генералізованих форм туберкульозу та туберкульозного менінгіту може забезпечити тільки щеплення в період новонародженості.

Висновки

1. БЦЖ-вакцинація, яка проведена в період новонародженості, захищає дітей раннього віку від розвитку генералізованих форм туберкульозу та туберкульозного менінгіту.
2. При використанні БЦЖ-вакцини (Данія) для щеплення новонароджених порівняно з БЦЖ-вакциною (Росія) кількість ускладнень відмічалася в 4 рази більше.
3. З метою зниження ризику післявакцинальних ускладнень БЦЖ-вакцинацію новонароджених необхідно проводити у віці не менше 3 повних днів життя.
4. У випадках, коли неможливо виключити первинний імунodefіцит, треба відкласти БЦЖ-вакцинацію до досягнення дитиною віку 1 міс. або до уточнення діагнозу.
5. Регулярне підвищення кваліфікації медперсоналу, який здійснює вакцинацію, дозволить знизити частку поствакцинальних ускладнень у вигляді холодного абсцесу.
6. Підвищення ефективності імунопрофілактики туберкульозу у дітей можливо шляхом подальшого проведення моніторингу за післявакцинальними реакціями та ускладненнями, пов'язаними з БЦЖ-вакцинацією.

Література

1. Костроміна В.П. БЦЖ-вакцинація у дітей та можливі ускладнення // Здоров'я України. – 2008. – № 4/1. – С. 54-55.
2. Чернишова Л.І. Імунопрофілактика: сучасні досягнення та проблеми // Перинатология и педиатрия. – 2007. – № 3 (31). – С. 7-11.
3. Vaccine and Biologicals: Annual Report. – Geneva, 2000. – 215 p.
4. Закон України «Про захист населення від інфекційних хвороб» // Відомості Верховної Ради. – 2000. – № 29.
5. WHO Vaccine – Preventable Diseases: Monitoring System 2001 Global Summary. – Geneva: WHO, 2001. – 330 p.

COMPLICATIONS FOR CHILDREN AFTER BCG-VACCINATION

T.A. Bilomerya, H.M. Kolomyitseva, T.A. Kyrylova, L.V. Skrypka, N.V. Yurinok

SUMMARY. In-process presented complication for the children of early age at the use of BCG are vaccines of production of Russia and Denmark. It is set: BCG – a vaccination in the period of newborn's protects the children of early age from development of generalized forms of tuberculosis. At the use of BCG are vaccines (Denmark) amount of complications for children in 4 times anymore as compared to BCG – by a vaccine (Russia).

Key words: BCG-vaccines, complications.

Отримано 16.12.2010 р.

**М.В. Кучма, Н.Л. Солоніна, Н.О. Данкович, В.В. Пантьо, В.І. Різник,
О.А. Григорчук, Т.В. Давидова, В.В. Мізін**

РОЛЬ ВІТЧИЗНЯНИХ МІКРОБІОЛОГІВ У БОРОТЬБІ З ОСОБЛИВО НЕБЕЗПЕЧНИМИ ІНФЕКЦІЙНИМИ ХВОРОБАМИ (НА ПРИКЛАДІ ВЧЕННЯ ПРО СИБІРКУ)

Харківський національний медичний університет, Ужгородський національний університет,
Львівський національний університет ім. І. Франка

На прикладі вчення про сибірку означено роль вітчизняних вчених в боротьбі з інфекційними хворобами, підкреслено необхідність збереження та розвитку духовної та наукової спадщини наших великих попередників.

Ключові слова: наука, інфекційні хвороби, сибірка, біотероризм.

У 1849 р. Pollender при мікроскопії крові тварин, що хворіли на сибірку, виявив нерухомі нерозгалужені бацили, які Brauell (1857) означив за характерні для цього захворювання. Незалежно від Pollender в 1885 р. такі ж бацили спостерігав Davaine, який змодельював ними сибірку в експерименті. Пізніше Pasteur і Koch вирощували збудника сибірки на живильних середовищах, отримали їх у чистій культурі. Koch довів здатність цих мікробів до спороутворення. Ось таким чином в історії мікробіології з етіологічних позицій було започатковано вчення щодо небезпечної інфекційної хвороби тварин і людей – сибірської виразки, в просторіччі – «сибірки».

Протягом останніх півтора століть біологічна, ветеринарна і медична науки збагатились повноцінними даними щодо епідеміології, етіології, патогенезу, клінічних особливостей перебігу сибірки, її лікування, неспецифічного та специфічного запобігання. Але і на сьогодні хвороба не тільки агресивно проявляє себе як класичний зооантропоноз, але й як один із найбільш вірогідних інструментів і складових біологічного тероризму, що становить загрозу для всього людства. Важко означити інфекційний особливо небезпечний чинник з таким широким арсеналом розповсюдження в природі, здатний десятиріччями виживати в навколишньому середовищі, передаватись всіма відомими шляхами і механізмами, викликати тяжкі

ураження з інтоксикацією і летальними вислідами, як збудник сибірки. Епідеміологічні особливості сибірки дозволяють віднести її до інфекцій з природними осередками, а убиквітарність зумовлює постійну загрозу створення все нових і нових таких осередків. У сучасних умовах легкості пересування людей на великі відстані, вираженої міграції, пов'язаної зі стихійними лихами, екологічними катастрофами і війнами, навіть умовно локальними, трансформація сибірки в знаряддя біологічного тероризму на декілька порядків посилює небезпеку в масштабі планети. Актуальність проблеми сибірської виразки безсумнівна, а необхідність інтенсифікувати різні аспекти її дослідження з позицій найновітніших досягнень науки і техніки – нагальна.

Наша зацікавленість щодо цієї хвороби обумовлена декількома аспектами: необхідністю історичного аналізу становлення вчення про неї з метою об'єктивної та справедливої оцінки внеску вітчизняних науковців у проблему сибірки; філософського осмислення розвитку різних напрямків цього вчення протягом XVII-XX століть; чітким означенням перспективи об'єднання зусиль фахівців різних професій для успішної боротьби із сибірською виразкою.

Нашими попередніми дослідженнями поставлено під сумнів деякі історичні факти щодо однозначної оцінки внеску вчених різних країн у розвиток мікробіології взагалі і вчення про сибірську виразку зокрема. Так, мало кому відомо, що першим у світі клінічну картину сибірки у людей описав С.С. Андрієвський з Ніжинського повіту Чернігівської губернії в трактаті «О сибирской язве» (1788) [1]. Він же перший встановив шляхи розповсюдження цієї хвороби та розробив дієві неспецифічні профілактичні заходи. 18.07.1786 р.

експериментально при самозараженні український вчений довів заразливість сибірки. До речі, це був перший в історії людства задокументований дослід на собі з метою доказу інфекційної природи захворювання. М.Л. Гамалія із Золото-ніського повіту Полтавської губернії в 1792 р. узагальнив свої спостереження над сибіркою в опублікованій праці «О сибирской язве и ее народном лечении, с прибавлением о скотном падеже и о осторожностях, бываемых во время падежа» [2]. В 1793 і 1794 рр. В.Г. Жуковский (з Київської губернії) опублікував свої праці «Про сибірку» [3]. Щодо загальних підходів у боротьбі з інфекційними хворобами в ті часи, то праці українців П.З. Кондоїди (1738) [4], І.М. Полетики (1770) [5], П.С. Симонтовського (1793) [6], Д.С. Самойловича (1794; 1798; 1799) [7, 8] – про чуму, Я.Т. Сандул-Стурза (1792) [9] – про лепру, Е.О. Мухіна (1802) – про віспу натуральну тощо підтверджують, що внесок вітчизняних вчених у становлення і розвиток епідеміології, мікробіології та інфекційних хвороб незрівнянно вищий, ніж це подається в сучасних наукових працях, підручниках і посібниках. Навіть біля витоків мікробіологічної науки після Левенгука, Спаланцані та Ліннея ще задовго до Muller, Buffon, Nidgem, Shures M. Тереховський з Гадяча Полтавської губернії в дисертації «De Chao infusorio Linnae» (1775, Страсбург) довів, що анімалькули є мікроскопічно малими живими тваринами і не зароджуються з нічого. Фактично саме він поставив крапки в суперечці Nidgem і Spallanzani, Muller і Buffon, а не Пастер у своїх дослідках стосовно самозародження. Досліди останнім було виконано значно пізніше, але хто ж з мікробіологів, епідеміологів та інфектологів знає сьогодні про видатного нашого попередника – Мартина Тереховського? Навіть у новітніх підручниках для студентів медичних і ветеринарних навчальних закладів з вказаних предметів, на жаль, ім'я його не згадується.

Історія науки – один із найважливіших чинників людської культури – допомагає правильно зрозуміти й оцінити попередні та сучасні етапи її розвитку, а також прогнозувати майбутнє. Історія медицини як науки і практичної спеціальності служить імпульсом у нових пошуках і дослідженнях, є орієнтиром у діяльності вчених при розробці і формуванні принципово нових наукових напрямків та їх практичної реалізації. Історія медицини містить широку та масштабну панораму динаміки медичних знань, накопичує і зберігає інформацію про шляхи їх досягнення, форми і способи відкриття,

освоєння, узагальнення та усвідомлення всього нового. Яскравий приклад – історія боротьби з інфекційними хворобами. Історія медичної мікробіології розкриває біологічні характеристики, суть і функції патогенних мікробів – збудників інфекційних захворювань, патогенез і перебіг інфекційного процесу, визначає взаємини між мікробами й організмом людини та тварин у певних умовах зовнішнього і соціального середовища.

Збереження духовної та наукової спадщини вельми важливо сьогодні для становлення і розвитку нашої незалежної держави. Історія медицини буває фактами, що відкриття наших науковців нерідко приписувались вченим інших країн. Так, у музеї Лондонської медицини фігурують матеріали, що інфаркт міокарда при житті вперше діагностував у 1912 р. американський терапевт Д.Б. Херрік, хоча фактами підтверджено, що ще в 1909 р. цей діагноз уперше в світі обґрунтовано й описано засновником київської школи терапевтів, професором Київського університету В.П. Образцовим разом із своїм учнем М.Д. Стражеско. Капсула нирки морфологічно в деталях вивчена полтавчанином О.М. Шумлянським, сучасником М.М. Тереховського, й оприлюднена в його докторській дисертації («Про будову нирок») у 1798 р. у Страсбурзькому університеті. Але ж в міжнародній термінології вона означена як капсула Боумена – *capsula glomeruli* (капсула ниркового клубочка), хоча він зробив лише аналогічний опис капсули та її функцій, тим паче значно пізніше (тільки в 40-х роках XIX ст.).

М.Ф. Гамалія експериментальним шляхом дійшов висновку, що резервуаром та переносником збудника висипного тифу є воші. Але ж Нобелівську премію «за встановлення переносника висипного тифу – одержної воші» в 1928 р. отримав французький мікробіолог Шарль Ніколь.

Першовідкривачем вірусів і засновником важливого розділу мікробіології – вірусології – є ботанік Д.Й. Івановський (1892) [10], учень Л.С. Ценковського. Вивчаючи мозаїчну хворобу тютюну, він установив, що збудник останньої, на відміну від бактерій, невидимий при найсильнішому на той час збільшенні мікроскопа і здатний проникати крізь фільтри. Д.Й. Івановський першим сформулював уявлення про ще невідомий патоген, один з яких обумовлює тютюнову мозаїку. Нобелівську ж премію отримав голландець М.В. Бейерінк (1898) як творець нової теорії про віруси.

Перші спостереження над формами, що фільтруються, зробив М.Ф. Гамалія в 1909 р. [11]. Він виявив просвітлення культури паличок сибір-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ки в дистильованій воді, руйнування бактерій і здатність цієї рідини протягом 6-12 год знищувати свіжі культури сибірки. Спостереження М.Ф. Гамалей – перша і важлива сторінка вчення про бактеріофагію. Результати британського вченого Фредеріка Туорта (1915) [12] та французького мікробіолога Фелікса де Ерреля (1917) [13] є прямим продовженням наукового напрямку у вивченні феномена, відкритого М.Ф. Гамалеею. До речі, ще раніше, І.І. Мечников (1890) зробив припущення, що лізис бактерій спричиняється невидимими живими антагоністами. І все ж таки першість у відкритті явища бактеріофагії світовою спільнотою приписано британцю і французу.

У науковій літературі є величезний масив інформації щодо предмету нашого дослідження – вчення про сибірську виразку (антракс). Проте його історія і особливо внесок вітчизняних учених у дослідження цього захворювання і боротьбу з ним залишаються все ще недостатньо означеними, а чимало загальновідомих фактів вельми суперечливі.

Немає ще повного монографічного вітчизняного дослідження, в якому була б широко і об'єктивно розкрита історія відкриття та боротьби з інфекційними захворюваннями, включаючи сибірку. У фундаментальних працях про антракс, наприклад В.В. Архімова, Н.Н. Гінзбурга, О.М. Левіної (1975), П.М. Бургасова, Г.І. Рожкова (1984) [14], М.Г. Іпатенко, В.А. Гаврилова, В.С.Зелевукіна та ін. (1996), С.Г. Колесова, Г.В. Дунаєва, Х.Х. Абдуліна (1996), М.В. Літусова, Н.Т. Васильєва, П.Г. Васильєва (2002) [15], Б.Л. Черкаського (2002) та ін. наведено лише окремі, далеко не повні, і не завжди історично доведені дані.

В історії мікробіології формування знань про сибірку займає особливе місце, оскільки саме ця галузь інфектології глибоко і різнобічно вплинула на розвиток наукового мислення в генезі загальної патології, мікробіології, епідеміології, епізоотології, імунології, вакцинології тощо. У процесі боротьби із сибіркою людство прагнуло і навчилося удосконалювати протиепідемічні заходи щодо багатьох інших інфекцій, накопичувало теоретичні знання, удосконалювало і створювало нові методи дослідження, на їх основі формувало наукове мислення і підходи до практичної реалізації заходів протидії небезпечним хворобам.

Сибірка століттями була стихійним лихом, знищуючи величезну кількість сільськогосподарських тварин – економічну основу держав. Вона також спричинила тяжкі захворювання людей, нерідко

з летальним вислідом. За даними відомого дослідника в галузі зоонозних захворювань М.М. Марі (1916) [16], на антракс у Росії з 1896 по 1913 рр. захворіло 268 тис. людей, близько четвертої частини з них померло. Убогість і нецтво населення сприяли розповсюдженню підступної інфекції.

Сибірка (Anthrax) є гострим інфекційним захворюванням, характеризується тяжкою інтоксикацією організму, гарячкою, септицемією, виникненням набряків і карбункулів, ураженням кишечника, нерідко – легень. Хворіють багато видів сільськогосподарських і диких тварин, а також людина. Захворюваність на антракс тварин і людей продовжує залишатись серйозною проблемою і сьогодні в багатьох країнах, незалежно від рівня їх розвитку.

Лише на території СНД зареєстровано близько 72 тис. осередків сибірки. Основна їх кількість зосереджена в Російській Федерації й Україні (90 %) (М.Г. Іпатенко та ін., 2006). У природних осередках антраксу періодично виникають епізоотичні та епідемічні спалахи з частими випадками загибелі людей і масовим ураженням тварин.

Згідно з даними Міжнародного епізоотичного бюро (МЄБ) і Всесвітньої організації охорони здоров'я, за останні 15 років у світі зареєстровано понад 150 тис. спалахів сибірки, щорічно від неї гине більше 2 млн тварин, хворіють більше 40 тис. людей. У 1979-1980 рр. у Зімбабве відбулася масштабна епідемія сибірської виразки, де було зареєстровано більше 6 тис. випадків захворювання людей (М. Turner, 1980; J.C. Devies, 1983).

Постійне розширення масштабів специфічної імунізації тварин було вирішальною причиною істотного зниження їх захворюваності на антракс. У колишньому СРСР щорічно щепили проти сибірки більше 270 млн сільськогосподарських тварин. Масова вакцинація тварин значно знизила захворюваність антраксом і людей, але все-таки повною мірою не усунула загрозу нових спалахів цієї інфекції, потенційна можливість якої існує постійно, при тому в зовсім нових ракурсах прояву в останні роки, біотероризму передусім.

Незважаючи на багаторічну історію активного вивчення антраксу і величезну кількість наукових праць з проблеми сибірки, вона продовжує перебувати у центрі уваги дослідників різних професій. Це пов'язано як із соціально-економічними наслідками антраксу, так і з недостатнім вивченням різних аспектів цього біологічного феномена.

Продовжують залишатись спірними, дискусійними і поки що не вирішеними багато питань, що становлять значний теоретичний і практичний інтерес.

Виділимо лише деякі з них: проблема природних осередків сибірки; роль дикої фауни і ґрунту в збереженні збудника в природних умовах; особливості атипових і локальних форм прояву хвороби. Вимагають свого вирішення питання шляхів еволюції антраксу та перспективи його ліквідації; доля *B. anthracis*, що попадає після загибелі господаря в ґрунт; вірулентність і мінливість бацил при тривалому перебуванні в організмі тварин; культурально-морфологічні і вірулентні їх властивості; тривалість природного і штучного імунітету; проблема специфічної профілактики сибірки; створення принципово нових вакцинних штамів із заданими властивостями на основі досягнень генної інженерії, молекулярної біології та біотехнологій.

Таким чином, проблема антраксу та його збудника як біологічного виду ще далека від вирішення. І нині, і в найближчій перспективі *B. anthracis*, активно розповсюджуючись в абіотичній сфері, є потенційною небезпекою для диких і сільськогосподарських тварин, а також для населення практично всіх країн світу.

Наш особливий інтерес до історії вчення про сибірку пов'язаний також з одним із найважливіших питань сучасної інфектології – можливістю і потенційною перспективою використання *B. anthracis* як біологічної зброї. Вивчення *B. anthracis* як можливого агента для конструювання біологічної зброї має майже сторічну історію (G.W. Christopher, T.J. Cieslak, J.A. Pavlin, 1997), а в сучасних умовах реалізації його потенціалу викликає особливу стурбованість.

Збудник антраксу має низку властивостей та характеристик, які відповідають вимогам біологічної зброї: патогенність, стійкість до несприятливих факторів зовнішнього середовища, епізоотичність та епідемічність, тривалість інкубаційного періоду. Інтенсифікація наукових досліджень і практичних розробок щодо запобігання захворюванню на сибірку людей і тварин дуже нагальна.

Таким чином, в історії вивчення кожного інфекційного захворювання відкриття його збудника особливим чином впливало на подальші успіхи в галузі активної боротьби з ним. Що ж до історії вивчення сибірки, то виявлення її збудника стало істотним етапом у боротьбі не тільки з антраксом, але й з цілою низкою інших інфекційних хвороб людей і тварин.

Історія медицини свідчить про те, що вітчизняні дослідники зробили істотний внесок у формування і розвиток мікробіологічної науки, особливо в галузі створення концепцій про інфекційні хвороби

(натуральна віспа, холера, чума, антракс тощо). Вони заклали основи сучасних поглядів на етіологію і патогенез сибірки, закономірності розповсюдження епідемій, природу імунітету. Українські вчені приділили дуже велику увагу розробці методології створення вакцин і способів найефективнішої вакцинації проти антраксу як в галузі медицини, так і ветеринарії. Високий професіоналізм, нетрадиційність мислення, висунення оригінальних ідей і гіпотез, патріотизм, мужність, самопожертва, безмежна відданість науці, виняткова працьовитість висунули вже в ті часи наших великих попередників на передові позиції боротьби з особливо небезпечними інфекціями.

З метою пізнання наукової істини, в ім'я боротьби за здоров'я людини вчені трудилися в небезпечних осередках епідемій. Нерідко з метою постановки експерименту вони заражали себе збудниками найнебезпечніших інфекцій (сибірки, чуми, холери, тифу та ін.). Героїчні досліди самозараження провели раніше згадані С.С. Андрієвський, Д.С. Самойлович, Я.Ю. Бардах, М.Ф. Гамалія, І.І. Мечников, Д.К. Заболотний, Г.М. Мінх, Й.І. Мочутковський, І.Г. Савченко, В.А. Хавкін та багато інших. Вже в наші дні (друга половина XX сторіччя) В.О. Знаменський інфікував себе масивним біоматеріалом від хворого на далекосхідну скарлатиноподібну лихоманку і цим довів етіологічну роль у цій хворобі палички псевдотуберкульозу.

Самовіддані дії вчених, їх вражаючі відкриття і досягнення, натхнення праця – приклад благородного та беззавітного служіння людству. На жаль, роль їх у розвитку вітчизняної та світової науки висвітлена недостатньо, а багато фактів елементарно забуто, начебто їх і не було. Ні в науковій, ні в навчальній літературі багато славних імен наших співвітчизників ще не зайняли гідного місця. Навіть з позицій сьогодення відсутня адекватна оцінка їх подвигу. Пора «збирати каміння»...

Література (наведені основні першоджерела)

1. Андреевский С.С. О происхождении заразительной болезни. – 1780 (ЦГИА СПб, ф. 1294, оп. 1, св. 4, д. 22).
2. Гамалея М.Л. О сибирской язве и ее народном лечении, с прибавлением о скотском падеже и о осторожностях, бываемых во время падежа. – Пермь, 1792. – 38 с.
3. Жуковский В.Г. О сибирской язве. – СПб, 1794. – 57 с.
4. Козлов В.К. Примечание о именуемой ветряной или воздушной сибирской язве. – 1796 (ЦГИА СПб, ф. 1294, оп. 1, св. 4, д. 17).
5. Кондоиди П.З. Об опасной болезни в Украине. – 1738 (ЦГИА СПб, ф. 1295, оп. 1, кн. 24, д. 3).
6. Полетика И.А. О моровой язве. – 1770 (ЦГИА СПб, ф. 1296, оп. 1, кн. 42, д. 263).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

7. Симонтовский П.С. О чуме в Оренбурге. – 1793 (ЦГИАСПб, ф. 1294, оп. 1, св. 1, д. 8).
8. Самойлович Д.С. О сущности моровой язвы. – 1794 (ЦГИАСПб, ф. 1296, оп. 10, кн. 16, д. 35).
9. Сандул-Стурдза Я.Т. О крымской народной болезни. – 1792 (ЦГИАСПб, ф. 1294, оп. 1, св. 8, д. 11).
10. Iwanowski D. Über die Mosaikkranheit der Tabakpflantye // Bull. Acad. Imp. Sci. St. Petersburg, 1892, N S. III. 35-65.
11. Гамалея Н.Ф. Бактериолизины – ферменты, разрушающие бактерии // Собрание сочинений. – М.: Медгиз, 1960. – Т. 4. – С. 256-260.
12. Twort E.W. An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses. – Lancet, 1915. – Vol. 189. – P. 1241-1248.
13. D'Herrele F. The bacteriophage and its behavior. – Baltimore: Williams and Wilkins Co., 1926. – P. 114.
14. Литусов Н.В., Васильев Н.Т., Васильев П.Т. Патоморфогенез сибирской язвы. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
15. Бургасов П.Н., Рожков Г.Н. Сибиреязвенная инфекция. – М.: Медицина, 1984. – 212 с.
16. Мари Н.Н. Сибирская язва у людей в России // Архив ветеринарных наук. – 1916. – С. 89-122.
17. Самойлович Д.С. Избранные произведения. – М.: Медгиз, 1949. – 314 с.

18. Spallanzani L. Saggio di osservazioni, microscopiche concernenti il sistema della generatione dei Signori di Needham e Buffon. – Modena, 1765. – 300 p.

19. Железняков И. О сибирской болезни. – 1765 (ЦГИФСПб, ф. 1294, оп. 1, св. 4, л. 2).

ROLE OF LOCAL MICROBIOLOGISTS IN COMBATING INFECTIOUS PARTICULARLY DANGEROUS DISEASE (FOR EXAMPLE OF ANTHRAX DOCTRINE)

M.V. Kuchma, N.L. Solonina, N.O. Dankovych, V.V. Pantyo, V.I. Riznyk, O.A. Hryhorchuk, T.V. Davydova, V.V. Mizin

SUMMARY. On the example of the doctrine of anthrax reveals the role of local scientists in the fight against infectious diseases, stressed the need for conservation and development of spiritual and scientific heritage of our great predecessors.

Key words: science, infectious disease, anthrax, bioterrorism.

Отримано 31.10.2010 р.

© Копча В.С., Бурак Н.Т., 2011
УДК 616.371-002.5-06:615.372

В.С. Копча, Н.Т. Бурак

СКАЗ ЛЮДИНИ: ПЕРИПЕТІЇ СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Буцацька ЦРЛ Тернопільської області

Наведено відомості про епідеміологію, патогенез, клініку сказу у тварин і людей, а також екстрену специфічну профілактику цієї хвороби. На прикладі двох клінічних випадків підтверджено, що альтернативи екстреній імунпрофілактиці сказу немає. Навіть запізніле використання антирабічної вакцини у разі украй тяжких поранень, завданих скаженим собакою, може врятувати життя хворого, а відмова від щеплення таїть смертельну загрозу для пацієнта.

Ключові слова: сказ, екстрена специфічна профілактика.

Сказ (гідрофобія) – гостра інфекційна хвороба з групи зоонозів, спричинена нейротропним рабдовірусом, яка виникає за відсутності своєчас-

ної специфічної профілактики і характеризується смертельним ураженням центральної нервової системи.

Сказ був відомий людям задовго до нашої ери і описаний у різних прадавніх книгах. Різноманітні рекомендації стосовно запобігання і лікування сказу – знищення скажених тварин, припікання розпеченим залізом місць укусу в людей – ефекту не давали. Значна кількість людей, покусаних скаженою твариною, була приречена на смерть. До 80-х років XIX століття люди не мали надійного засобу захисту від цієї страшної хвороби. Великому вченому Луї Пастеру належить честь створення вакцини проти сказу (антирабічної вакцини – усталений, проте не зовсім коректний термін, логічно

вакцина мала б називатися рабічною), успішно застосованої вперше 6 липня 1885 р. Тоді завдяки вакцинації був врятований хлопчик, укушений скаженим собакою. Проте і в наш час неприпустимо зневажливо ставитися до небезпеки: від сказу щорічно гине більше 100 людей, а число вимушено щеплених досягає мільйонів.

В останні роки в Україні значно погіршилася епізоотична ситуація зі сказу. Активні осередки природного типу цієї інфекції існують на всій території нашої держави, більшість яких реєструється в Чернігівській, Сумській, Полтавській, Харківській, Хмельницькій та Луганській областях. Відзначається підвищена захворюваність на сказ серед собак, котів і сільськогосподарських тварин, що, передусім, є показником епізоотичного неблагополуччя серед диких тварин. Ускладнює ситуацію зростання в населених пунктах кількості безпритульних собак і котів, незадовільний стан боротьби з ними, неповне охоплення профілактичними щепленнями домашніх тварин, порушення правил утримання їх власниками. Все це є передумовою формування осередків сказу міського типу. У зв'язку з погіршенням епізоотичної ситуації зі сказу збільшилась загроза виникнення і розповсюдження цієї інфекції серед населення. Так, у нашій країні за медичною допомогою з приводу укусів тваринами щороку звертається близько 110 тис. осіб, з них майже 20 тис. отримують антирабічні щеплення. Протягом останніх років реєструються поодинокі випадки захворювань на сказ серед людей, виникнення яких було пов'язане з несвоєчасним зверненням потерпілих від укусів тваринами за медичною допомогою [1]. Однак трапляються ще й суб'єктивні та об'єктивні помилки, передусім несвоєчасне призначення антирабічних щеплень чи, навіть, відмова від специфічної профілактики сказу, що, зрозуміло, може мати фатальний вислід.

СКАЗ ТВАРИН

В Україні є осередки сказу двох типів: природні, в яких вірус підтримується головним чином у популяції червоної лисиці, передаючись також вовкам, енотоподібним собакам та ін.; а також антропогенні, де вірус циркулює в популяції бродячих собак. У Росії є осередок ще одного типу, де вірус підтримується в популяції песців (полярний, або арктичний, сказ).

У природних осередках Європи передусім хворіють лисиці, енотоподібні собаки, вовки, шакали, куниці, борсуки; в Північній Америці – лисиці, скунси; в Центральній і Південній Америці – летючі

миші-вампіри; в Азії – вовки, лисиці, шакали, еноти і багато інших хижаків. У природних осередках собаки і кішки, що заражаються від диких тварин, формують міські та сільські осередки. Зараження домашніх тварин стається звичайно при їх безпосередньому контакті з хворими представниками дикої фауни і бездоглядними собаками й кішками. Домашні тварини, як і людина, заражаються через укус або при ослиненні пошкодженої поверхні зовнішнього покриву. Вірус сказу недовго перебуває на місці проникнення, потім периневрально заноситься у спинний і головний мозок, де розмножується, а звідти потрапляє в слинні залози. Потім він виходить у протоки слинних залоз і на поверхню слизової оболонки, контамінуючи слину. Вірус проникає також в слізну рідину, легені, надниркові залози, нирки, скелетні м'язи, підшлункову залозу, молочні залози (виділяється з молоком). Симптоми сказу з'являються лише після розповсюдження вірусу по всьому організму тварини. Появі симптомів передують прихований (інкубаційний) період. Його тривалість від 14 днів до 3 міс. Прийнято вважати, що у заражених сказом собак і котів вірус опиняється в слині за 8-10 днів до появи клінічних ознак. У цей період тварина вже небезпечна. Собаки хворіють на буйну або тиху (паралітичну) форми сказу. При буйній формі хвороба триває 6-11 днів, як правило, перебігає в три стадії. У першій стадії тварина уникає людей, ховається в темному місці, не відгукується на команди або, навпаки, пеститься до господаря і знайомих людей, намагається лизнути. Цей період особливо небезпечний для зараження, оскільки ознаки хвороби неочевидні, а слина собаки вже містить вірус. У другій стадії тварина збуджена, люто хапає предмети, заковтуючи ґрунт, ганчірки, палиці, прагне зірватися з прив'язі. Хапальні рухи такі сильні, що можливі руйнування зубів і навіть переломи щелепи. Собака кидається без страху на все, може куснути й господаря (кусає несподівано, без попереднього погрозового ричання). Якщо ж хвора собака утікає, то вона здатна пробігти велику відстань, нападаючи на тварин і людей.

Навіть для неспеціаліста помітні класичні для сказу ознаки паралічу гортані – це хриплий гавкіт, схожий на завивання: собака намагається, але не може проковтнути воду. З ротової порожнини виділяється слина. При цьому напади збудження змінюються періодами спокою. В останній стадії собака частіше лежить і гине в стані паралічу. Тиха форма триває 2-4 доби. За повної відсутності агресивності

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

у собак швидко розвиваються паралічі мускулатури нижньої щелепи, глотки, задніх кінцівок. Відзначається слинотеча й утруднене ковтання. Основні ознаки тихого сказу: зміна поведінки – вимушені рухи, відсутність апетиту, поїдання неїстівних предметів, хитка хода. У кішок сказ частіше перебігає в буйній формі до 6 діб. Цьому передують зміна поведінки – неспокій, відсутність чи спотворення апетиту, слинотеча, утруднене ковтання.

СКАЗ ЛЮДИНИ

Людина звичайно заражається при укусах, рідше – від слини хворої на сказ тварини. Фактор передачі – слина, з якою вірус проникає в рану, а потім по периферичних нервах досягає центральної нервової системи. Можливе зараження при контакті із забрудненою вірусом шкірою тварини, а також аерозольний (у печерах, населених кажанами).

Природна сприйнятливість людей, мабуть, складає близько 50 % при укусах сказаним вовком і біля 30 % при укусах хворим на сказ собакою. На сказ захворюють в основному мешканці сіл. Хворіють частіше чоловіки. Літньо-осіння сезонність заражень пов'язана зі збільшенням контактів з бродячими і дикими тваринами в цей період року. Інкубаційний період звичайно триває від 10 діб до 2 міс., хоча може скорочуватися до 5 діб й подовжуватися до року й більше, що передусім залежить від локалізації укусу (чим ближче до голови, тим інкубація коротша).

Перші ознаки хвороби майже завжди виявляються в місці укусу у вигляді свербіння, болю, а також болючості за ходом найближчих до місця укусу нервових шляхів. Хворі відчують безпричинний страх, тугу, тривогу, з'являється підвищена чутливість до звукових і світлових подразників, незначне підвищення температури тіла. Стадія передвісників триває 1-3 доби, після чого настає стадія розвинутої хвороби, що характеризується нападами гідрофобії: болюче, судомне скорочення м'язів глотки й гортані при спробі пити і навіть при звуках води, що ллється; аерофобії, фотофобії, акустикофобії, іноді причиною болю стають подихи вітру, яскраве світло, шум. Якщо хворий не помирає у цей період від паралічу дихального або судинорухового центру, що нерідко розвивається раптово, то хвороба за 1-3 доби до смерті переходить в останню паралітичну стадію, що завжди закінчується смертю.

Для запобігання захворювань на сказ проводять наступні профілактичні заходи: регулювання густини популяції диких тварин; вилов бездом-

них собак і кішок; дотримання правил догляду за домашніми собаками і кішками (реєстрація, застосування намордників, утримування на прив'язі тощо); обов'язкова щорічна профілактична імунізація проти сказу домашніх тварин, передусім собак; контроль за перевозками домашніх тварин; пероральна імунізація диких тварин. Необхідна лабораторна служба, що забезпечує швидку й ефективну діагностику сказу у тварин і людей. Курс профілактичної імунізації проти сказу проводиться особам, професійно пов'язаним з ризиком зараження сказом (собаколови, працівники ветеринарних діагностичних лабораторій, мисливці та ін.), і складається з трьох внутрішньом'язових введення вакцини. Одноразова повторна імунізація рекомендується через рік і далі кожні три роки, якщо особа продовжує перебувати в зоні високого ризику. Собаки, кішки й інші тварини, що покусали людей або тварин, підлягають негайній доставці власником (організацією, господарством) або спеціальною бригадою з вилову бродячих тварин до найближчої ветеринарної лікувальної установи для огляду й утримання під наглядом спеціалістів протягом 10 днів. В окремих випадках за наявності захищеного двору або надвірного приміщення, що надійно закривається, після дозволу ветеринарної лікувальної установи, як виняток, така тварина може бути залишена під розписку у власника, який зобов'язується утримувати її на надійній прив'язі в ізольованому приміщенні протягом 10 днів і представляти для ветеринарного огляду в терміни, вказані ветеринарним лікарем, що здійснює нагляд за твариною. Результати нагляду за карантинною твариною реєструють у спеціальному журналі й письмово повідомляють медичну установу, в якій щеплять постраждалу людину. Всі лікарняні, амбулаторно-поліклінічні установи при звертанні укушених, подряпанних, ослинених будь-якою твариною осіб, а також людей, які були травмовані при обробці туш, при розтині трупів тварин, що загинули від сказу, або при розтині трупів людей, померлих від сказу, зобов'язані негайно надати першу медичну допомогу постраждалому й направити його в травматологічний пункт (кабінет), а за його відсутності – в хірургічний кабінет для призначення і проведення курсу антирабічних щеплень.

Як це передбачено наказом МОЗ України від 15.04.2004 № 205 «Про удосконалення заходів профілактики захворювань людей на сказ» (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 757 від 29.11.2007) [1] та «Інструкцією щодо застосу-

вання вакцини антирабічної культуральної концентрованої очищеної інактивованої сухої (КоКАВ)», затвердженою МОЗ України 16.11.2004 р. [2, 3], перша медична допомога особі, яка постраждала, включає ретельне промивання рани, подряпини, садна, заслинених місць струменем води з милом, обробку країв рани 70 % етиловим спиртом або 5 % розчином йоду, накладання стерильної пов'язки. Краї рани протягом 3 діб не висікають і не зашивають, за винятком ушкоджень, що потребують спеціальних хірургічних втручань за життєвими показаннями.

Нині в Україні зареєстровані та використовуються такі препарати:

- вакцина КоКАВ;
- вакцина інактивована антирабічна ВЕРО-РАБ;
- антирабічний імуноглобулін (АІГ) гомологічний та гетерологічний (із крові коня).

Курс антирабічних щеплень призначають у разі ймовірного або наявного інфікування людини відповідно до діючих інструкцій. Відтак доцільно розрізняти щеплення за безумовними та умовними показаннями.

Імунізацію за безумовними показаннями призначають при укусах, завданих явно сказаними, дикими та невідомими тваринами, а також тоді, коли діагноз сказу у тварини залишився нез'ясованим. При визначенні дози, тривалості курсу щеплень враховують характер контакту (ослинення, укуси різного ступеня тяжкості) і місце рани.

Вакцинацію проводять за спеціальною схемою: по 1,0 мл КоКАВ у 0-й (день введення першої дози вакцини), 3-й, 7-й, 14-й, 30-й і 90-й дні внутрішньом'язово тільки у дельтоподібний м'яз плеча (дітям до 5 років – у верхню частину передньобокової поверхні стегна). Курс із перших п'яти щеплень повинен в 100 % випадків забезпечити вироблення організмом специфічних антитіл вище захисного рівня (1:80) до 45-ї доби від початку імунізації. Віддалена (бустерна) доза КоКАВ вводиться потерпілому на 90-й день для підтримання титру антитіл протягом року [3]. У тяжких випадках, а також у разі небезпечної локалізації укусів (максимально іннервовані ділянки тіла – обличчя, голова, кисті та пучки пальців, промежина) вакцинацію комбінують із введенням АІГ. Це пов'язано з можливістю скорочення інкубаційного періоду до 7 діб – менше, ніж час необхідного спостереження за підозрілою твариною і час вироблення поствакцинного імунітету. Потерпілому вводять людський АІГ у дозі 20 МО на 1 кг маси тіла (гетерологічний –

40 МО/кг) та антирабічну вакцину за вище наведеною схемою.

Умовні показання виникають при тяжких укусах, завданих здоровими тваринами, – за локалізацією (перераховані раніше максимально іннервовані ділянки тіла), а також за поширеністю (множинні) і глибиною. Якщо протягом 10-денного терміну спостереження в тварини не виникло ознак захворювання, щеплення припиняють. Таким чином, умовний курс складається з 3 ін'єкцій вакцини: у 0-й, 3-й і 7-й день. Якщо ж тварина захворіла або загинула (зникла) з будь-якої причини, переходять на безумовний (6 ін'єкцій) курс вакцинації, що створює основу для надійного імунітету. При поодиноких укусах у кінцівки, тулуб, завданих здоровими тваринами, які перебувають під ветеринарним спостереженням, і за відсутності епізоотологічних даних про сказ щеплення за умовними показаннями не проводять [4].

Щоправда, іноді обставини складаються так, що доводиться серйозно відступати від наведеної схеми. Наводимо витяг з медичної карти стаціонарного хворого № 02/10407.

Хворий К.М.П., 45 р., 27.10.2008 р. був госпіталізований у край тяжкому стані в хірургічне відділення однієї з ЦРЛ Тернопільської області з приводу обширної кусаної рвано-скальпованої рани (завданої собакою) передньої черевної стінки з її дефектом, евентрацією тонкої кишки та її розривом, посттравматичною ампутацією статевих членів та яєчок; численними кусаними ранами обох кистей та обличчя.

Постраждалий живе на околиці села поблизу лісу, де водяться лисиці, численність яких цього року дуже зросла. За декілька годин до ушпиталення на пацієнта кинувся власний дворівний собака (порода ротвеллер), спущений господарем з ланцюга. Видимої провокації для нападу з боку постраждалого не було. Через якийсь час сусіди, увагу яких привернув шум, забили собаку, оскільки той оскаженіло продовжував завдавати нові рани хворому, в якого розвинувся больовий шок. Машиною швидкої допомоги постраждалий був доставлений у райлікарню, хірурги якої відзначили наявність гігантської рани передньої черевної стінки розміром 25×15 см з переходом на промежину, відсутність статевих членів і обох яєчок. Рана була суцільно забруднена ґрунтом. Її дном була очеревина (розмір 10,0×8,0 см) з видимою перистальтикою кишечника. З рани випав відрізок тонкої кишки, розірваної в декількох місцях.

27.10 здійснено первинну хірургічну обробку рани, лаваж черевної порожнини з резекцією 2,5 м тонкої кишки і накладанням ентеро-ентерального анастомо-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

зу, пластику передньої черевної стінки, дренажу черевної порожнини, формування кукси статевого члена. Проводилися протишокові заходи, замісна гемотрансфузія. З метою екстреної імунізації пацієнта правця хворому введено 3 000 МО протиправцевої сироватки та 1 мл правцевого анатоксину. 30.10 пацієнт отримав першу ін'єкцію 1 дози КоКАВ, а 2.11 – другу. У цей період АІГ введено не було через його відсутність.

Голову собаки сільський фельдшер доставив у Тернопільську обласну ветеринарну лабораторію, в якій після мікроскопічного дослідження гіпокампа тварини було виявлено тільця Бабеша-Негрі і в такий спосіб остаточно доведено сказ собаки.

1.11 хворого переведено в Тернопільську обласну комунальну клінічну лікарню, де у цей же день під внутрішньовенним наркозом проведено ретельний туалет рани з повторним видаленням з неї сторонніх тіл (солома, трава) і накладено ліофілізовані ксенодермотрансплантати товщиною 0,2-0,3 мм (ксенопластика).

Загальний аналіз крові (крайні коливання в динаміці хвороби): гем. 79,4-85,5 г/л; ер. 2,14-2,74 Т/л; КР 0,9-1,1; лейкоц. 12,8-15,5 Г/л, п. 6-9 %, еоз. 3-4 %, с. 62-70 %, л. 17-29 %; ШОЕ 4-57 мм/год.

Загальний аналіз сечі стабільно засвідчував помірну протеїнурію, значну лейкоцит-, еритроцит- і бактеріюрію. Напередодні виписування загальний аналіз сечі практично нормалізувався.

Біохімічний аналіз крові, коагулограма, показники кислотно-лужного стану крові, ЕКГ, рентгенограма органів грудної порожнини – без суттєвих відхилень від норми.

2.11 хворий був консультований інфекціоністом, який, враховуючи небезпечну локалізацію та тяжкість укусів скаженої собаки, доповнив безумовний курс вакцинації від сказу призначенням 3 000 МО (15 мл) гетерологічного АІГ (активність АІГ становила 200 МО в 1 мл) внутрішньом'язово (з розрахунку 40 МО/кг маси тіла, введено за методом Безредка) та рекомендував продовження активної імунізації пацієнта на 7-й, 14-й, 30-й і 90-й дні. На щастя, зазначений імунізаційний курс вдалося відшукати лише в одній з інших лікарень Тернополя. Таким чином, тільки на 7-у добу після отриманих укусів пацієнт отримав пасивну імунізацію проти сказу. Препарат був уведений без ускладнень.

7.11 здійснено автодермопластику вільнорозщепленими клаптями гранулюючих ран передньої черевної стінки. Трансплантати прижилися добре. Надалі некротизовані ділянки рани поволі очищалися, сечовий катетер функціонував стабільно.

Завершальний етап перебування у стаціонарі хворий провів в урологічному відділенні, де лікувався з 17.11 до 2.12 від гострого висхідного пієлонефриту. Виписаний після повного загоєння рани, щоправда, зі значними рубцями та утрудненим сечовипусканням.

Як відомо, кусані рани підлягають тільки первинному туалету рани без висікання і зашивання її країв. Однак, як видно з наведеного витягу, іноді виникають ситуації, коли альтернативи серйозній хірургічній операції немає. До того ж через скрутне становище з імунізаційними препаратами доводиться відступати від обов'язкової схеми пасивно-активної профілактики сказу. У нашому випадку введення АІГ було здійснено не у день звертання, а тільки на 7-у добу після травми й попередніх 2 уведення КоКАВ. На щастя, розвитку сказу людини вдалося уникнути, однак використана схема активно-пасивної (а не належної пасивно-активної) імунізації, звичайно, не може бути рекомендованою, оскільки імунізаційний, введений так пізно, з одного боку, частково нейтралізує необхідне антигенне подразнення вакцини, а з другого – не гарантує достатньо раннє створення пасивного імунітету, потрібного для подовження ймовірного інкубаційного періоду сказу з метою досягнення захисного титру власних антитіл.

Ми стали свідками й іншого випадку, коли через формальний підхід до виконання інструкції, затвердженої МОЗ України 16.11.2004 р., хворий не отримав належної екстреної профілактики сказу і загинув.

Хворий В.К., 61 р. (медична карта стаціонарного хворого № 1231), мешканець одного із сіл Тернопільської області, 22.06.2010 р. був ушпиталений в інфекційне відділення районної лікарні зі скаргами на загальне нездужання, серцебиття, пітливість, відчуття тривоги, тривоги і безвихідної туги, кошмарні сновидіння, виникнення думок про смерть, неможливість пити через панічну боязнь води.

З анамнезу було з'ясовано, що 2 тижні тому чоловік був укушений за ліву кисть і голінь «циганським» собакою, який прибився до двору господаря. Ймовірно, укусу був спровокований пацієнтом, оскільки той намагався виштовхати тварину, розмахуючи руками і ногами. У цей же день постраждалий звернувся за медичною допомогою, оскільки рана лівої кисті виявилася циркулярною й доволі глибокою. Після огляду хворого та з'ясування обставин поранення травматолог здійснив туалет рани (промив струменем води з милом), наклали навідні шви і стерильну пов'язку. З метою екстреної активної профілактики правця було введено 0,5 мл правцевого анатоксину.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Собака, який завдав поранення, був встановлений і переданий під нагляд місцевого ветеринара. Цей спеціаліст спостерігав за твариною протягом 10 діб, після чого видав довідку, скріплену печаткою, згідно з якою протягом часу спостереження собака залишався клінічно здоровим. Відтак, до екстреної профілактики сказу лікар не вдавався, чітко дотримуючись відповідного пункту інструкції [2]: «Категорія ушкодження 3а – ослинення пошкоджених слизових оболонок, будь-який укус голови або обличчя, шиї, пальців, кисті рук, промежини, геніталій, широкий або глибокий укус будь-якої локалізації, множинні (2 і більше) укуси, нанесені домашніми тваринами – тварина в момент укусу і протягом 10 діб спостереження здорова – вакцинація не призначається». Щоправда, з'ясувати достеменно, чи перебував у цей час пес на прив'язі та в який спосіб здійснювалося спостереження, не вдалося. Однак стало відомо, що відразу після припинення нагляду собака був вбитий господарем-ромом (мотиви знищення тварини незрозумілі) і закопаний у невідомому місці.

При огляді пацієнта привертала увагу втомлене і дещо збуджене обличчя, посилене потіння, сухість язика і слизових оболонок ротової порожнини, мідріаз, наявність почервоного й набряклого циркулярного рубця навколо лівої кисті (мал. 1). Дихання часто переривалося глибокими зітханнями, серцева діяльність прискорена, пульс пришвидшений до 120 ударів за 1 хв, артеріальний тиск 130 і 90 мм рт. ст.



Мал. 1. Рубець після рани, завданої скаженим собакою.

Попри усталену думку про водоострах (гідрофобію) у хворих на сказ, у пацієнта виникав панічний страх води тільки у склянці чи ложці, які пропонувалося притулити до уст (мал. 2), або при зануренні рук у воду. При цьому хворий міг вільно опустити ноги у тазик з водою, що не супроводжувалося жодним дискомфортом.

Зважаючи на анамнестичні та клінічні дані, було встановлено діагноз: сказ, типова форма, стадія збудження.

Пацієнт отримував тільки патогенетичну (регід-ратаційну, дезінтоксикаційну) і симптоматичну терапію, спрямовану передусім на зменшення страждань.

На 4-у добу температура тіла підвищилась до 39 °С й водночас розвинулися порушення функції тазових органів (нетримання сечі й калу), а згодом – висхідні паралічі типу Ландрі. Упродовж 27.06-29.06 пацієнт перебував у сопороозному стані, що супроводжувався галюцинаціями, маренням, олігурією і 30.06. настала смерть від паралічу серця.



Мал. 2. Гідрофобія у хворого на сказ.

Загальний аналіз крові: гем. 140,4 г/л; ер. 4,14 Т/л; КР 1,1; лейкоц. 15,2 Г/л, п. 5 %, еоз. 4 %, с. 55 %, л. 36 %; ШОЕ 10 мм/год.

Загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, ЕКГ, рентгенограма органів грудної порожнини – без суттєвих відхилень від норми.

При патологоанатомічному дослідженні мозку діагноз сказу підтверджений знаходженням тілець Бабеша-Негри у гіпокампі.

Із наведеного витягу видно, що лікарі формально дотримались нині чинної «Інструкції щодо застосування вакцини антирабійної культуральної концентрованої очищеної інактивованої сухої (КоКАВ)», затвердженої МОЗ України 16.11.2004 р., опираючись на довідку ветеринара про клінічне здоров'я собаки упродовж 10 діб після завдання укусу постраждалому. Адже, на жаль, в останніх офіційних нормативних документах [1-3] не згадується про умовний та безумовний курси анти-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

рабічних щеплень. Натомість схема лікувально-профілактичної імунізації передбачає початок вакцинації не негайно, а тільки після появи ознак сказу тварини, її загибелі чи зникнення упродовж 10-денного періоду спостереження. Як бачимо, таке спрощення може супроводжуватися фатальними наслідками для пацієнта, оскільки не зобов'язує лікаря до негайного введення вакцини з моменту звернення (як це передбачав умовний курс). Остаточні сумніви розвіює й примітка: «День початку вакцинації не завжди буває першим днем укусу або першим днем звернення...» [2].

У наведеному випадку саме за таких обставин і також з огляду на епізоотологічні дані про сказ тварин на території області пацієнт потребував негайного початку умовного курсу вакцинації, а, враховуючи небезпечну локалізацію (кисть) та тяжкість (поширеність і глибина) укусу, – ще й пасивної імунізації шляхом введення АІГ. До того ж, попри наявність згаданого документу від ветеринара, незрозумілі мотиви вбивства собаки господарем відразу після 10-денного спостереження за твариною. У зв'язку з цим, мабуть, варто розглянути доцільність подовження рекомендованого періоду нагляду за твариною, яка завдала укусу людині. Так, М.Б. Тітов та співавт. (1995) недвозначно вказують на потребу карантинувати тварини упродовж 14 днів [5]. Щоправда у сусідній Польщі цей термін становить всього 5 днів [6]. Зазначені рекомендації особливо доцільні передусім на епізоотично неблагополучних стосовно сказу територіях.

Відомо, що від людини до людини сказ передається винятково рідко і у світовій практиці описано лише декілька таких випадків. Так, В.А. Постовіт, працюючи в 1951 р. в клініці інфекційних хвороб Київського медичного інституту, став свідком того, як 19-річна санітарка Т. заразилася первинно-паралітичною формою сказу, доглядаючи за хворим на сказ. Зараження відбулося через ослинення кисті Т., на якій було невелике екзематозне ураження. Спочатку Т. працювала без гумових рукавичок і слина хворого потрапила на ранову поверхню її руки, коли вона змінювала білизну і витирала слину, що рясно витікала з рота хворого. У загиблого діагноз сказу був підтверджений виявленням тілець Бабеша-Негрі, тож Т. почала отримувати курс антирабічних щеплень, які проте не запобігли розвитку захворювання і настанню трагічного висліді. Діагноз сказу у Т. також був підтверджений виявленням тілець Бабеша-Негрі [7].

Висновки

1. Доцільно доповнити «Інструкцію щодо застосування вакцини антирабічної культуральної концентрованої очищеної інактивованої сухої (КоКАВ)», затверджену МОЗ України 16.11.2004 р., відомостями про умовний та безумовний курс антирабічної вакцинації, які були у попередньому, вже не чинному, документі (наказ МОЗ УРСР від 12.08.75 № 415 «Про заходи профілактики сказу серед людей в Україні»). При цьому слід наголосити на негайному початку умовного курсу вакцинації, а не після появи клінічних ознак сказу у тварини.

2. Варто додатково вивчити можливість подовження періоду заразності собак і котів понад 10 днів до появи клінічних ознак сказу з огляду на термінову потребу встановлення в такому разі тривалішого періоду спостереження за твариною, яка завдала укусу людині.

Література

1. Наказ МОЗ України від 15.04.2004 № 205 «Про удосконалення заходів профілактики захворювань людей на сказ». – http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040415_205.html
2. Організація та надання антирабічної допомоги. – <http://www.mif-ua.com/frmtxt/blanki/imunoprof/143-146.pdf>
3. Тлумачення положень інструкції щодо застосування вакцини антирабічної культуральної очищеної концентрованої інактивованої сухої (КоКАВ). – <http://likar.org.ua/content/view/695/153/lang,ru/>
4. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ, 2007. – 500 с.
5. Інфекційні хвороби: Підручник / За ред. М.Б. Тітова. – Київ: Вища школа, 1995. – 567 с.
6. Choroby zakaźne i pasożytnicze / Pod red. Z. Dziubka. – Warszawa: Wydawnictwo Zekarskie PZWL, 2000. – 534 s.
7. Постовит В.А. Руководство по инфекционным болезням. – СПб: Сотис, 1997. – 504 с.

RABIES OF MAN: PERIPETEIAS OF SPECIFIC PROPHYLAXIS

V.S. Kopcha, N.T. Burak

SUMMARY. Information is resulted about epidemiology, pathogenesis, clinic of rabies in animals and people, and also emergency specific prevention of the disease. It is confirmed on the example of two clinical cases, that alternative urgent immunoprophylaxis of hydrophobia is not. Even the belated use of antirabies vaccine in case very serious injury caused by rabid dog can save life of a patient, and refusal of vaccination carries a mortal threat to a patient.

Key words: rabies, emergency specific prevention.

Отримано 12.11.2010 р.

Ж.О. Ребенко

РОНКОЛЕЙКІН – УНІВЕРСАЛЬНИЙ ЗАСІБ АКТИВНОГО ІМУНОВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ

Мінськ (Білорусь)

Використання з лікувальною метою імунореставраційних засобів дозволяє досягти одужання шляхом відновлення порушених хворобою природних сил за допомогою переважно функціонального впливу, а не дії хіміотерапії. Мова йде про стимуляцію природних захисних реакцій шляхом підвищення імунної опірності організму. Перевага імуноактивної терапії сумнівів не викликає, тому що практично всі інфекційні, онкологічні й радіаційні захворювання супроводжуються вторинною недостатністю імунітету. Отже, стани вторинної імунної недостатності, властиві цим захворюванням, є прямими показаннями до імунореставраційної терапії. Професійно виконана імунореставраційна терапія є високо ефективною, максимально щадною, фінансово необтяжливою і не вимагає для своєї реалізації тривалого часу.

Ключові слова: імунореставраційна терапія, ронколейкін.

У всіх випадках вторинної імунної недостатності спостерігається дефіцит Т-клітинної ланки імунітету і нестача ендогенної продукції інтерлейкіна-2 (ІЛ-2). Останній забезпечує розмноження усіх Т-клітин, оскільки є ключовим чинником проліферації Т-лімфоцитів. ІЛ-2 не тільки відновлює кількість клітин, що забезпечують природну і набуту імунологічну резистентність організму, але і збільшує їх функціональну активність, зокрема цитотоксичність специфічних і натуральних кілерів, а також активованих моноцитів. Отже, для лікування вторинної імунної недостатності найбільш адекватним препаратом має бути функціональний аналог інтерлейкіну 2 (ІЛ-2) [1-3].

Тому в 1995 р. в Санкт-Петербурзькій лабораторії біохімічної генетики був отриманий повний структурний аналог ендогенного ІЛ-2, здатний заповнювати дефіцит ІЛ-2 і відтворювати його імуноактивні дії. Вказаний препарат надалі був названий «ронколейкіном». Відновлюючи вміст Т-клітин, ронколейкін (ІЛ-2) підвищує активність протибактерійного, противірусного, протигрибкового і протипухлинного імунітету [1, 3].

Як і більшість цитокінів, ронколейкін не має абсолютних протипоказань, що дозволяє використовувати його в дозах, що значно перевищують фізіологічні. Відносними протипоказаннями при використанні ронколейкіну є вагітність, декомпенсована серцева і нирково-печінкова недостатність, а також онкометастази в головний мозок.

Ронколейкін випускається у вигляді порошку в ампулах по 1 мг (1 000 000 МО), 0,5 мг (500 000 МО), 0,25 мг (250 000 МО). Доза 0,5 мг є цілком адекватною при лікуванні таких інфекційних захворювань, як сепсис, герпетичний енцефаліт та ін., тобто найбільш тяжких і небезпечних. Перед використанням ронколейкін розчиняється в 0,9 % фізрозчину з додаванням 5-8 мл 15 % сироваткового альбуміну. При розчиненні вмісту ампули ронколейкіну в 400 мл 0,9 % фізрозчину (об'єм крапельниці) з додаванням 15 % сироваткового альбуміну активність ронколейкіну зростає до 10 разів [3, 4].

Проте знаходження 5-8,0 мл 15 % альбуміну може виявитися достатньо копіткою справою, а вводити ронколейкін буває необхідно *ex tempore*, тому нам частіше доводилося використовувати ронколейкін без додавання 15 % альбуміну, проте при цьому клінічно помітної зміни терапевтичної дії ронколейкіну ми не спостерігали.

Використовуються всі можливі й доступні способи введення ронколейкіну.

1. Найбільш ефективним є внутрішньовенне введення.

При тяжких захворюваннях ронколейкін вводиться внутрішньовенно краплинно, протягом 4-6 год. Побічні дії при внутрішньовенному введенні ронколейкіну не зареєстровані. Короткочасний гриппоподібний синдром, який може спостерігатися при такому введенні ронколейкіну, є не побічною, а прямою дією препарату. Він не вимагає додаткового лікування і минає без наслідків [1, 3].

2. Застосовується також підшкірне введення.

Після розчинення вмісту ампули в 2-3 мл фізіологічного розчину препарат вводять в 2-3 точки

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

підшкірно. Необхідно підкреслити інтенсивну болючість при підшкірному введенні.

3. Допустиме місцеве застосування у вигляді введення в порожнини (плевру, сечовий міхур та ін.).

4. Пероральний прийом практикується при лікуванні діарейних інфекцій, особливо при їх тривалих формах, а також для лікування інших нетяжких, але суб'єктивно досить неприємних захворюваннях, наприклад, при юнацькому вугровому висипу [1-3].

Ронколейкін може застосовуватися *per os* при всіх показаннях, перерахованих в п.п. 1-4. У цих випадках використовуються ті ж дозування і терміни введення. Результативність перорального застосування ронколейкіну, звичайно, нижча, але саме застосування елементарно спрощується.

Ронколейкін (ІЛ-2) перереєстрований у Республіці Білорусь у 2003 р. і, згідно з наказом МОЗ РБ № 43 від 17.09.2003 р., включений в «Протоколи (стандарти) дослідження і лікування хворих в амбулаторних і стаціонарних умовах». Проте дія ронколейкіну ефективніша, якщо керуватися не заздалегідь призначеними стандартами («Протоколами лікування»), а клінічним станом хворого.

Так, якщо при герпетичній інфекції захворювання проявляється поодинокими везикулами на губах 1-2 рази в півріччя, то, хоча «Герпетична інфекція» включена в «Протоколи лікування», показань для застосування ронколейкіну немає. Тоді як при щомісячних загостреннях і, особливо при небезпечних ускладненнях герпінфекції, наприклад, при герпетичному енцефаліті, використання ронколейкіну стає обов'язковим і екстремним. Тобто терапевтичне використання ронколейкіну ефективніше, якщо відповідає клінічному стану хворого.

Лікування герпесвірусної інфекції утруднене тим, що після зараження герпетичні віруси довільно персистують в організмі інфікованого в стані латенції, зберігаючи здатність до реактивації і рецидивування недуги. Противірусні хіміопрепарати (ацикловір, фамвір та ін.) не запобігають рецидивам захворювання і не володіють необхідною імунокоригуючою дією, тоді як ронколейкін сприяє корекції імунних порушень як у фазу реактивації, так і фазу латенції. Тому використання ронколейкіну доцільно на різних стадіях герпесвірусної інфекції – як у гострому її періоді, так і на стадії латентності. Отже, показання до терапевтичного застосування ронколейкіну при герпесвірусній інфекції визначаються не стандартно, тобто не

діагнозом «Герпетична інфекція», а винятково клінічним станом хворого [3, 5].

Тільки при сепсисі ронколейкін необхідно застосовувати у всіх випадках без винятку, тому що сепсис розвивається при інтенсивному і вкрай небезпечному пригніченні імунної системи, особливо при найбільш злоякісних його формах: синус-тромбоз сепсис, менінгосепсис, гінекологічний післяабортний сепсис, рановий посттравматичний сепсис. Діагноз «сепсис» одночасно означає як назву захворювання – «сепсис», так і вказівку на небезпечну імунну недостатність у зв'язку із сепсисом. Саме тому сепсис повинен використовуватися як пряме показання для терапевтичного застосування ронколейкіну (ІЛ-2). Серед показань до застосування ронколейкіну має бути названий також і інфекційно-токсичний («сепсисний») шок [2, 6-8]. У всіх інших випадках, крім сепсису, показання до застосування ронколейкіну визначаються не стільки діагнозом, скільки клінічною ситуацією.

Ронколейкін, як неважко переконалися, має вельми привабливу терапевтичну універсальність: підвищує захисну (протективну) і відновну (репараційну) функції імунітету, відновлює кількість імунних клітин і їх належну функціональну активність, що сприяє одужанню, зокрема в таких випадках, які до застосування ронколейкіну були абсолютно летальними [1-3, 6-14].

Ми успішно використовували ронколейкін при лікуванні найрізноманітніших, як у край тяжких, так і менш тяжких, але суб'єктивно досить серйозних захворювань.

Клінічні приклади.

1. Хвора Р., 4 роки. У 2005 р. перенесла гострий діарейний сальмонельоз. З калу виділена *S. enteritidis*. Захворювання закінчилося повним клінічним одужанням, але сальмонела продовжувала виділятися, незважаючи на повторні курси цілеспрямованої антибіотикотерапії, через що перехворіла на могла відвідувати дитячий садок.

Ронколейкін застосований *per os* у дозі 0,5 мг разово. Виділення *S. enteritidis* припинилося. Яких-небудь побічних явищ при цьому у хворі не відмічено.

2. Декілька випадків рясного вугрового висипу на шкірі обличчя у молоді чоловічої і жіночої статі. Наявність вказаного висипу сприймалася пацієнтами настільки боляче, що викликало тривогу їх батьків, які і зверталися за медичною допомогою.

Ронколейкін використаний *per os* по 0,5 мг/добу тричі з інтервалом 3-5 діб. Використовувався також антибіотик місцевої дії мупіроцин (бактробан) для

обробки висипань на обличчі. В одних випадках висип зникав повністю, в інших зменшувався настільки, що майже не турбував пацієнтів. Загострення наступало як через 3, так і через 6 місяців. Тому лікування доводилося повторювати.

Через декілька років висип на обличчі не з'являвся або майже не з'являвся, можливо тому, що пацієнти до цього часу вже вичерпали свій юнацький вік.

Побічних впливів ронколейкіну у хворих не відмічено.

3. Хвора Л., 27 років, пацієнтка психіатричної лікарні. У 2003 р., перебуваючи в лікарні, захворіла на кір, що ускладнився коровим енцефалітом. При огляді – мозкова кома з повною відсутністю свідомості. Внутрішні органи без патологічних змін.

Хвора перебуває в реанімаційному відділенні, отримує синдромальну терапію, проте стан її не поліпшується, через що адміністрація лікарні побоюється летального вислід.

До лікування, що проводиться, додатково призначений ронколейкін тричі по 0,5 мг/добу у 400,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду при повільному вливанні протягом 4 год, з інтервалом в одну добу. Після першого вливання ронколейкіну у хворої почали з'являтися ознаки свідомості. Після другого вливання хвора опритомнила, але залишалась неадекватною. Після третього вливання свідомість ясна. Наступило клінічне одужання від корового енцефаліту.

4. Хворий Т., 19 років, військовослужбовець (рядовий). Ушпиталений в окружний військовий клінічний госпіталь 28.11.97 р. на 3-й день хвороби.

Стан під час ушпиталення дуже тяжкий. У прострації. У правому кутку рота кірочка на місці гнійника та інфільтрат в тканинах 1,5×1,5 см з різким набряком і деформацією правої половини обличчя. Повіки правого ока різко набряклі, розплющити око не може.

Задишка, число дихальних рухів 35/хв. Пульс 115/хв, АТ 100/65 мм рт. ст. Температура тіла 39,2 °С. Виражений менингеальний синдром. Визначається гепатолієнальний синдром.

Діагноз під час ушпиталення: гострий сепсис, септикопемія (менингіт, двобічна інфільтративна пневмонія, правобічний плеврит) – синус-тромбоз сепсис.

Лікування: цефтриаксон 2,0 в/м 1 раз/добу з 28.11.97; ронколейкін 1 мг (1 млн МО) в/в краплинно 2 рази з інтервалом 3 доби. Настало повне одужання.

29.12.97 переведений у відділення реабілітації.

Представлений випадок є прикладом високо-ефективної терапії «синус-тромбоз сепсису» за допомогою етіотропного (антибактерійного та імуновідновлювального) протисепсисного лікування.

Оснóву терапії представленого випадку склали цефтриаксон і ронколейкін.

Слід підкреслити, що до винаходу ронколейкіну синус-тромбоз сепсис належав до абсолютно летальних захворювань [7, 8].

5. Хворий К-ч С.Н., 40 років. Історія хвороби № 15083. Діагноз: хронічний гепатит С з високою клінічною і біохімічною активністю. ХГС діагностований у хворого в 1993 р.

При огляді в 2000 р. скаржиться на слабкість, тупі болі в правому підребер'ї.

Об'єктивно: гепатомегалія – печінка щільна, край печінки болючий, визначається на рівні пупка. АлАТ в 3 рази вище за нормальні значення. Фіброз печінки 3 ступеня.

Генотип HCV 1b.

Лікування: 1. Курс нативного інтерферону протягом 12 міс. Ремісія не отримана.

2. Курс інтрону А з рибавірином протягом 12 міс. Поліпшення не наступило. Зберігаються колишні скарги і попередні клінічні й біохімічні показники. У 2001 р. призначений ронколейкін у вигляді 20 в/в інфузій, по 4 год кожна інфузія. Лікування проводилося впродовж 2,5 місяців.

При огляді в 2001 р. скарг немає, самопочуття задовільне. Зберігається ПЛР+ на HCV, тому повторно проводилося по 8 в/в вливань ронколейкіну в попередньому дозуванні протягом 3 років. Наступила стійка ремісія.

При огляді в 2004 р. скарг не має, самопочуття задовільне. Об'єктивно: печінка нижче за реберну дугу на 1-1,5 см з помірним ущільненням, край печінки безболісний. Біохімічні показники стійко нормальні. Зберігається ПЛР+ на HCV. Хворий приступив до роботи з повним робочим днем і працює вже протягом 5 років. Зважаючи на стійку ремісію, що наступила, активне лікування в даний час не проводиться.

ІЛ-2 є регуляторним цитокіном, здатним відновлювати порушення Т-клітинного імунітету, тому препарат ронколейкін як аналог ІЛ-2, є найбільш перспективним імуномодулятором у комбінованій терапії хворих на хронічний гепатит С (ХГС). Терапевтичний ефект ронколейкіну при ХГС справляє ще переконливіше враження при врахуванні віддалених результатів. Так, через рік після лікування ХГС ронколейкіном у комбінації з інтерфероном α2a (ІФН-α2a) число хворих з нормальною АлАТ і негативацією ПЛР майже в 2 рази перевищило їх кількість порівняно з термінами безпосередньо після закінчення лікування [12, 15]. Подібний стан спостерігався і в наведеному вище випадку.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Наведені приклади наочно представляють універсальність терапевтичної дії ронколейкіну як активного імунореставраційного засобу.

Багаторічний досвід застосування ронколейкіну для лікування не тільки сепсису, гнійно-запальних, інфекційних захворювань і злоякісних пухлин, а також і інших захворювань підтвердив його високу ефективність, безпеку, терапевтичну надійність і універсальність [1, 3, 6, 9, 12, 16-19].

При тяжкій механічній травмі (вогнепальні та вибухові поранення), коли відбувається тотальне пригнічення функцій імунітету, ронколейкін використовувався як засіб превентивної протишокової, а також і імуновідновлювальної терапії у вигляді 2 внутрішньовенних вливань по 0,5 мг (500 000 МО) в 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду з 15 % альбуміном через 2-4 доби в кожному випадку. Летальність знизилася на 30 %. Жоден з постраждалих не загинув від сепсису, тоді як у контрольній групі летальність від сепсису склала 85,7 %, що підкреслює як протишовкову, так і імунореставраційну дію ронколейкіну [3, 20].

Хронічний перебіг туберкульозного процесу обумовлений дією туберкульозного збудника з характерною для туберкульозу вторинною імунною недостатністю. У подальшому безпосереднім наслідком і чинником розвитку прогресуючого туберкульозу легень стає вторинна імунна недостатність. При хронічно прогресуючому туберкульозі легень протективна і репаративна недостатність імунітету набуває стійкого характеру, посилюється у міру прогресу і розповсюдження туберкульозного процесу і виявляється порушенням клітинної ланки імунітету. Отже, для терапевтичного використання ронколейкіну при туберкульозі є прямі і конкретні показання.

Ронколейкін дозволяє практично в 2 рази підвищити ефективність лікування хворих з вперше виявленим інфільтративним деструктивним туберкульозом легень. Специфічна протитуберкульозна терапія у поєднанні з ронколейкіном має на третину більшу ефективність, ніж аналогічна терапія без імунокорекції ронколейкіном [10, 11, 21].

При ВІЛ-інфекції найкращі результати отримані при антиретровірусній хіміотерапії в комбінації з імунотерапією ІЛ-2 та ІФН. При порівнянні ІЛ-2 та ІФН результат з ІЛ-2 виявився достовірно кращим. Комбінована антиретровірусна терапія з імунотерапією препаратами ІЛ-2 має достовірну перевагу порівняно з ізольованим антиретровірусним лікуванням як щодо прогнозу ВІЛ-інфекції, так і ускладнень і побічних ефектів у процесі лікування.

Застосування ронколейкіну при ВІЛ-інфекції на стадіях 2А-3Б безпечно для хворого і переноситься пацієнтами без серйозних побічних реакцій. Введення ронколейкіну можливе підшкірним і внутрішньовенним способом, що створює додаткові переваги при лікуванні ВІЛ-інфікованих як в амбулаторних, так і лікарняних умовах [22, 23].

Онкологічні захворювання виникають, як відомо, у зв'язку з недостатністю протипухлинного імунітету. Необхідність в онкологічних хворих оперативних втручань, хіміо- і променевої терапії, гормональної і глюкокортикоїдної терапії приводить до посилення імунної недостатності, що викликає загрозливу небезпечних інфекційних ускладнень і рецидиву пухлини або появи нової пухлини. Імунні розлади при злоякісних пухлинах носять комбінований характер, характеризуються зниженням кількісних і функціональних показників переважно Т-клітинної ланки імунітету і тому вимагають спеціальної компенсації імуноактивними препаратами.

Ключовим медіатором імунної відповіді у протипухлинному захисті організму є ІЛ-2. Його дія проявляється активацією проліферації Т-лімфоцитів, стимуляцією цитолітичної активності НК-клітин, секрецією γ -інтерферону, колонієстимулюючих факторів, активацією продукції В-клітинами імуноглобулінів, фактору некрозу пухлин та ін. Тому рекомбінантний ІЛ-2 (ронколейкін) виявився високо ефективним при комплексному лікуванні імунозалежних пухлин, зокрема, нирково-клітинного раку та окремих видів пухлин мозку.

Застосування ронколейкіну виявилось дуже ефективним при поверхневому раку сечового міхура, метастатичних ураженнях плеври, інших злоякісних ураженнях (недрібноклітинний рак легень, рак молочної залози, яєчників, стравоходу, а також при запальних процесах у плеврі після променевої терапії). Ронколейкін з успіхом використаний також для лікування гемобластом, меланом, зокрема увеальних меланом, колоректального раку і онко-гематологічних захворювань. Хоча зарубіжні та вітчизняні формулювання показань для лікування злоякісних пухлин дослівно не збігаються, використання ронколейкіну як обов'язкового засобу протипухлинної терапії сумнівів не викликає ані в західній, ані у вітчизняній медицині.

Застосування ронколейкіну для лікування онкологічних захворювань достовірно сприяє зменшенню метастазування, поліпшенню якості й тривалості життя онкологічних хворих [16, 17, 24, 25].

Дуже ефективною виявилася терапевтична дія ронколейкіну при одному з найбільш поширених сучасних захворювань – позалікарняній пневмонії (ПП). Так, у хворих на ПП, які отримували ронколейкін на тлі загальноприйнятої терапії, у 2 рази швидше відбувалося зниження температури тіла до нормальних значень, нормалізація аускультативної легеневої симптоматики до 5-6-го дня, тоді як у групі порівняння – до 9-го дня. Ознаки інтоксикації до 3-го дня зникали у 80 % хворих, які отримували ронколейкін, і лише у 6,7 % пацієнтів групи порівняння. В основній групі спостережуваних хворих, які отримували ронколейкін, інтерстиціальні та інфільтративні зміни в легенях підлягали зворотному розвитку до 14-16-го дня лікування у 76,7 %, тоді як у групі порівняння тільки у 26,7 %. Включення ронколейкіну в комплексну терапію привело до зниження летальності хворих на ПП у 2 рази (летальність основної групи – 13 %, групи порівняння – 26 %) і на 3,2 ліжко-дня вдалося скоротити терміни лікування хворих на ПП у стаціонарі [26].

Універсальна терапевтична дія ронколейкіну наочно проявляється при його використанні в педіатричній практиці.

Так, у новонароджених з хірургічним сепсисом введення ронколейкіну привело до зниження летальності в 2005 р. в 2,7 разу, а в 2006 р. – в 2,8 разу відносно групи порівняння, в якій ронколейкін не використовували.

При пневмоніях різної (бактерійної, хламідійної, мікоплазмової і змішаної) етіології використання ронколейкіну приводило до прискорення нормалізації температури тіла, зникнення інтоксикації, аускультативної і рентгенологічної симптоматики в легенях і сприяло зниженню летальності в 5 разів.

У дітей, які часто хворіють на запальні інфекції респіраторного тракту, а також гнійні синусити, виявлена наявність вторинного імунodefіциту, тому імункорекція ронколейкіном була використана як патогенетично обґрунтована. У лікованих ронколейкіном в 6-10 разів скоротився період субфебрилітету, достовірно знизилася число рецидивів захворювання і в 2-3 рази знизився дисбаланс імунологічних показників.

Терапія ронколейкіном виявилася високо-ефективною при лікуванні псевдотуберкульозної інфекції (безрецидивне одужання в 100 % випадків проти групи порівняння, де у 20 % хворих спостерігалися рецидиви).

При гострих кишкових діарейних інфекціях – сальмонельозі, шигельозі Флекснера і Зонне, стафілококовому ентероколіті – позитивний ефект від застосування ронколейкіну спостерігався вже в 1-у добу лікування, зокрема у вигляді запобігання хронізації вказаних інфекцій. Препарат добре переноситься дітьми різного, у тому числі і раннього, віку.

Вельми ефективною виявилася імункоригуюча терапія ронколейкіном дітей, що хворіють на серозний менінгіт, герпесвірусні інфекції та вірусні гепатити. Лікування дітей від 3 до 16 років, хворих на ГВ з прогресивним перебігом, дозволяє досягти повної первинної ремісії в 100 % випадків, у хворих на ГС первинна біохімічна ремісія отримана в 85 %, вірусологічна ремісія – в 70 % випадків. Ронколейкін вводили внутрішньовенно 2 рази на тиждень протягом 8 тижнів у 200 мл фізіологічного розчину натрію хлориду [9, 12, 15].

Як універсальна лікувальна дія ронколейкіну може служити його ефективне використання для імунотерапії гінекологічних захворювань: безпліддя, аденоміозу, зовнішнього генітального ендометріозу, рецидивних вульвовагінальних кандидозів, уrogenітального жіночого хламідіозу і мікоплазмозу, дисплазій шийки матки [27, 28].

Таким чином, терапевтична універсальність ронколейкіну сумнівів не викликає. Отже, мова йде тільки про те, як найдоцільніше використовувати ронколейкін для досягнення максимально ефективної терапевтичної дії.

При спеціальному вивченні терапевтичної дії ронколейкіну легко переконатися в тому, що його лікувальна універсальність найнаочніше і переконливо виявляється при суто індивідуальному використанні залежно від клінічної своєрідності кожного випадку. Обов'язковість «Протоколів лікування» – примусова міра, повернення до лікування хвороби за трафаретом і відмова від прогресивної вітчизняної медичної традиції «лікувати не хворобу, а хворого». Тобто мова йде про те, що «поганий лікар лікує хворобу (за трафаретом), а добрий – хворого (індивідуально, персонально)».

Література

1. Гусева С.А., Курищук К.В. Клинико-иммунологические аспекты использования ронколейкина (интерлейкина-2) в клинической практике. – Киев: Логос, 2002. – 67 с.
2. Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая эффективность, иммунокорригирующая и клиническая эффективность. – СПб, 2002. – 86 с.
3. Попович А.М., Егорова В.Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения. – СПб: Новости правопорядка, 2006. – 40 с.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

4. Рекомбинантный интерлейкин-2 человека / Бабченко И.В., Егорова В.Н., Лебедев М.Ф. и др. – СПб: ООО «Биотех», 2001. – 48 с.
5. Серебряная Н.В., Егорова В.Н. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции: Пособие для врачей. – СПб: Новая альтернативная типография, 2007. – 28 с.
6. ИЛ-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса / Гринёв М.В., Громов М.И., Цыбин Ю.Н. и др. // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 6. – С. 25-28.
7. Ребенко Ж.А., Белега С.П. Современная терапия сепсисных заболеваний – сепсиса // Медицинский вестник Украины. – 2002. – № 5. – С. 6-7.
8. Ронколейкин (ИЛ-2) – новейшее средство иммунотерапии инфекционных болезней / Ребенко Ж.А., Дорофеев В.М., Лукьянов Н.В. и др. // Эпидем., диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекц. болезней: Матер. Респ. научн.-практ. конф., Белоруссия, Гомель, 13-14 декабря 2001 г. – С. 259-263.
9. Интерлейкин-2: Опыт клинического применения в педиатрической практике / Егорова В.Н., Бабченко И.В., Дегтярёв М.В., Попович А.М. – СПб: Альтер Его, 2008. – 44 с.
10. Комплексное лечение туберкулёза лёгких с применением ронколейкина / Елькин А.В., Кноринг Б.Е., Иванова Л.А. и др. – СПб: издание СПб ГУ, 2002. – 103 с.
11. Исследование эффективности и переносимости ронколейкина при лечении прогрессирующего туберкулёза лёгких / Елькин А.В., Арчакова Л.И., Басек Т.С. и др. – СПб: изд-во «Политехника-сервис», 2008. – 44 с.
12. Журкин А.Т., Фурсов С.П., Маркова В.М. Влияние интерлейкина-2 на иммунологические и биохимические показатели больных гепатитом С // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 5. – С. 28-31.
13. Иммунотерапия в гинекологии: Сб. статей. – СПб: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. – 64 с.
14. Ронколейкин: иммунотерапия инфекционных заболеваний / Лобзин Ю.В., Козлов В.К., Журкин А.Т. и др. // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 2. – С. 19-35.
15. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л. Применение ронколейкина в комплексной терапии хронического гепатита С: Методические рекомендации. – Гомель: «Альтернативная Полиграфия», 2004. – 50 с.
16. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. – Киев: Наукова думка, 1998. – 320 с.
17. Современные тенденции в иммунотерапии злокачественных опухолей / Молчанов О.Е., Попова И.А., Козлов В.К., Карелин М.И. – СПб, 2001. – 85 с.
18. Эффективность ронколейкина в комплексной терапии врождённой пневмонии у недоношенных детей / Никулин Л.А., Боровиков О.В., Левченко Л.А. и др. // Медицинская иммунология. – 2001. – Вып. 3, № 1. – С. 95-98.
19. Скороходкина О.В., Горбунова Н.В., Дычек А.В. Отечественный препарат ронколейкин в комплексной терапии ожоговой болезни // Медицинская иммунология. – 2000. – Вып. 2, № 2. – С. 233.
20. Цитокиновая терапия при травме и посттравматических гнойно-септических осложнениях / Попович А.М., Симбирцев А.С., Соловьёв А.Г., Смирнов М.Н. // Медицинская иммунология. – 2000. – Вып. 2, № 2. – С. 231.
21. Будрицкий А.М., Самцов В.С., Кучко И.В. Применение ронколейкина в комплексном лечении больных распространённым туберкулёзом лёгких // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 3. – С. 75.
22. Козлов В.К., Егорова В.Н. Патогенез ВИЧ-инфекции. Возможности иммунотерапии цитокинами. – СПб, 2001. – 30 с.
23. Попович А.М. Иммунотерапия при ВИЧ-инфекции рекомбинантными интерлейкинами-2. – СПб: изд-во «Знаменитые университеты», 2004. – 64 с.
24. Попович А.М., Смирнов М.Н., Карелин М.И. Иммунотерапия ронколейкином в онкологии // Ронколейкин – рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний: Матер. симпозиума, 23-25 мая 2000 г. – С. 8-12.
25. A pilot study of interleukin-2 for adult patients with acute myelogenous leukemia in first complete remission / Cortes J.E., Kantarjian H.M., O'Brien S. et al. // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – P. 1506.
26. Мусалимова Г.Г., Карзакова Л.М., Саперов В.Н. Внебольничные пневмонии: Пособие для врачей / Общая ред. Чучалина А.Г. – СПб: «Новости правопорядка», 2006. – 60 с.
27. Козлов В.К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата ронколейкин: Пособие для врачей. – СПб, 2001. – 24 с.
28. Brune M., Hellstrand K. Resmission maintenance therapy with histamine and interleukin-2 in acute myelogenous leukemia // Brit. J. Haematol. – 1996. – Vol. 92. – P. 620.

RONKOLEUKIN – UNIVERSAL MEAN OF ACTIVE IMMUNE RENEWAL TREATMENT

Zh.O. Rebenok

SUMMARY. The use with the medical purpose of immune renewal facilities allows to attain convalescence by proceeding in the natural forces broken illness by mainly functional influence, but not action of chemotherapy. Speech goes about stimulation of natural protective reactions by the increase of organism immune resistance. Advantage of immune renewal therapy of doubts does not cause, because practically all of infectious, oncologic and radiation diseases are accompanied the second insufficiency of immunity. Consequently, the states of the second immune insufficiency, peculiar this disease, are direct testimonies to immune renewal therapy. This therapy is professionally executed highly effective, maximally sparing, financially non difficult and does not require great while for the realization.

Key words: immune renewal treatment, ronkoleukin.

Отримано 23.04.2010 р.

Г.М. Гевко

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ

Васильківська ЦРЛ Київської обл.

Огляд літератури присвячений хронічному гепатиту С (ХГС). Розглянуто специфіку патогенезу та особливості вірусу, які зумовлюють його персистенцію в організмі. Проаналізовано роль цитокінів у механізмі імунної відповіді при ХГС. Обґрунтована можливість застосування рекомбінантних препаратів інтерлейкіну-2 у терапії таких хворих.

Ключові слова: цитокіновий статус, хронічний гепатит С, лікування, рекомбінантний інтерлейкін 2.

Як відомо, вірусні гепатити займають одне з перших місць в інфекційній патології людини після грипу і респіраторних вірусних захворювань [1]. Гепатити В, С і D – найтяжчі форми гепатитів, що ведуть до хронізації з наступним формуванням цирозу печінки, первинного раку печінки і часто призводять до летальних вислідів [2]. Причому в хронічну форму найчастіше переростає гепатит С (ГС) [3], адже при гепатиті В хронізація процесу досягає 10 %, при гепатиті D – 10-15 %, при ГС – 70 % [1, 2].

Близько 15 % населення світу виявилось інфікованим ГС, з яких у 90 % клінічних симптомів немає [3]. Фактично більшість людей не знає про свою недугу, поки медичні аналізи не виявлять інфікування. Таким чином, від моменту зараження і до встановлення діагнозу часто минають роки, протягом яких печінка повільно руйнується [3, 4].

Досі не розроблена специфічна профілактика ГС. Основними проблемами на шляху розробки вакцини є наявність гіперваріабельних ділянок у геномі HCV, висока частота мутацій вірусу і слабка гуморальна відповідь на вакцину [1, 2].

Термін «вірус гепатиту С» об'єднує гетерогенну групу вірусів, що містять РНК. Їхня класифікація заснована на генетичній подібності. Найбільш визнана номенклатура (Simor, 2002) розрізняє шість основних генетичних груп і ряд виділених підтипів, що мають найбільшу подібність [5]. Типи нумеруються, починаючи з одиниці, а підтипом призначають букви а, b і с відповідно до року [1, 3].

Нині визначено 6 основних генотипів і понад 100 субтипів HCV. Генотипи 1a, 1b, 2a, 2b, 3a і 3b складають більше 90 % HCV-ізолятів, отриманих у Північній і Південній Америці, Європі, Росії, Китаї, Японії й Австралії/Новій Зеландії. Генотипи 4, 5a і 6 відповідно реєструються в Центральній і Південній Африці, Південно-Східній Азії. У Росії і країнах СНД зареєстрована перевага генотипу 1b (не менше 68,9 %) [6]. Вважається, що пацієнти, інфіковані генотипом 1 (особливо 1b), гірше відповідають на лікування порівняно з пацієнтами, інфікованими іншими генотипами вірусу [5, 6].

HCV належить до родини флавівірусів, є невеликим (30-40 нм в діаметрі), покритим оболонкою вірусом. Геном представлений одноланцюговою позитивно зарядженою РНК, яка кодує 3 структурні та 5 неструктурних білків вірусу [1, 3, 5]. До структурних належить нуклеокапсидний білок (С-core) і глікопротеїни оболонки (Е1-Е2). Неструктурним є комплекс білків з ферментативною активністю (NS1, NS2, NS3, NS4, NS5). Найбільш консервативні С-протеїн і NS5, гіперваріабельні білки зовнішньої оболонки Е1, Е2 і NS1. До структурних і неструктурних білків виробляються антитіла (анти-HCV), які можна виявити у крові [6, 7].

HCV вирізняється високим ступенем мінливості з утворенням мутантних штамів, які і забезпечують тривале персистування вірусу шляхом його «вислизання» від імунної відповіді [2, 7, 8]. При HCV мінливість вірусу стає перманентною. Найбільш лабільними є його поверхневі антигени, які є основною мішенню для імунної відповіді. Здатність до зміни різна у різних генотипів вірусу [5, 7]. Особливо високою варіабельністю з великою швидкістю мутації вирізняється генотип 1b. Завдяки великій кількості варіантів збудників репродукція HCV відбувається у вигляді величезної кількості близьких, але імунологічно розмежованих штамів (квазірізновидності), які володіють значними можливостями адаптації та уникають

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

імунного нагляду [3, 6]. При цьому швидкість мутації значно перевищує швидкість реплікації вірусу, що і визначає його багаторічне персистування [7-9]. При такій мінливості вірусу утворення нових антигенних варіантів випереджає механізм їх нейтралізації. Утворені віруснейтралізуючі антитіла є високоспецифічними і не здатні нейтралізувати нові вірусні варіанти, що не тільки створює умови для «імунного вислизання», але і не виключає можливість повторного інфікування [6, 9]. Ще одним механізмом вірусної персистенції при HCV може бути здатність збудників до позапечінкової реплікації, зокрема в циркулюючих макрофагах-моноцитах. У цьому випадку віруси стають недосяжними для імунного контролю [9]. Персистенція вірусів в організмі є найважливішою ланкою патогенезу хронічних вірусних гепатитів [5].

Імунопатогенез розвитку ХГС досі остаточно не вивчений. Причини нездатності імунної відповіді контролювати цю інфекцію слід шукати як серед особливостей вірусу, так і хазяїна. Фактори вірусу спрямовані на пригнічення реалізації імунної відповіді [10]. Важливим моментом є те, що антигени HCV характеризуються слабкою імуногенністю [11]. Низький рівень реплікації вірусу, що спостерігається при ХГС в гепатоцитах, обумовлює низьку експресію головного комплексу гістосумісності (МНС) на поверхні інфікованих клітин (нижче порогу індукції Т-клітинної відповіді) [2, 11]. При ХГС виявлена унікальна спроможність HCV до швидкої зміни антигенної структури, коли вірус існує одночасно в цілій серії близьких, але імунологічно розмежованих штамів (квазіштамів). Це перевищує спроможність імунокомпетентних клітин розпізнавати антигени, що безупинно оновлюються, а імунітет є частковим [10, 11].

Однак більшість авторів однією з причин хронізації інфекції вважають неповноцінність імунної відповіді. При потрапленні вірусу чи іншого чужорідного тіла в клітини макроорганізму однією з перших захисних ланок є природні кілери (NK), які розпізнають і знищують інфіковані клітини [12]. Реалізація функцій NK стосовно клітин-мішеней обумовлена експресією на їхній поверхні CD16⁺-трансмембранного глікопротеїду, що бере участь у механізмах передачі сигналу усередину клітини. CD16⁺-лімфоцити здатні до лізису інфікованих клітин. Активовані Т-лімфоцити починають активно продукувати інтерлейкін 2 (ІЛ-2), що зумовлює підвищення активності CD16⁺-лімфоцитів. CD16⁺-лімфоцити здатні також уражати клітини, навантажені імуноглобулінами G. Це називають антитіло-

залежною клітинно-опосередкованою цитотоксичністю [13]. А активовані NK продукують і секретиують γ -інтерферон (ІФН- γ), який контролює ефективність клітинної імунної відповіді [12, 14].

Для гострого ГС характерне підвищення в крові рівня CD16⁺-лімфоцитів, а при хронічному – рядом авторів [15, 16] встановлено зниження їх вмісту, зменшення популяції внутрішньопечінкових NK і їх активності [12], що, вірогідно, відіграє роль у персистенції вірусу в організмі. Важливою особливістю є те, що для ХГС характерна персистенція вірусу не тільки в гепатоцитах, але і в гранулоцитах кісткового мозку, мононуклеарних клітинах крові [17, 18]. Це теж є фактором, що дозволяє вірусу уникнути імунного нагляду, більше того, клітини імунної системи можуть бути причиною повторного інфікування клітин печінки [12].

Антигенпрезентуючі клітини (АПК) здійснюють процесинг антигену і його презентацію CD4⁺-лімфоцитам, які розпізнають лише ті антигенні детермінанти, які вбудовані в молекули МНС II класу [10, 15]. Проте мутації епітопів HCV, які є мішенню для цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ), можуть призводити до порушення процесингу й їх презентації [13, 16], а наявність вірусу в АПК, у тому числі в макрофагах, порушує спроможність їх до презентації вірусу CD4⁺-лімфоцитам і веде до зниження активації останніх [17]. Вбудовування клітинних контактів супроводжується активацією Т-хелперів (Тх), при цьому ініціюється синтез ІЛ-2 і починають експресуватися на CD4⁺-лімфоцитах рецептори для ІЛ-12 [14], який є найважливішою сполучною ланкою між механізмами неспецифічного захисту й адаптивною імунною відповіддю [15, 18]. Цей цитокін може індукувати проліферацію Т-лімфоцитів незалежно від дії ІЛ-2, служить потужним стимулом продукції Тх 1-го типу й γ -ІФН NK клітинами, що, у свою чергу, потенціює синтез ІЛ-12 макрофагами.

ІЛ-12 спрямовує диференціювання CD4⁺-лімфоцитів у бік Тх 1-го типу, відповідальних за активність клітинної імунної відповіді [17, 19], підсилює цитотоксичну активність NK клітин і їхню проліферацію, пригнічує IgE, є антагоністом ІЛ-10 й ІЛ-4 [11, 13]. Варто зазначити, що при ХГС експресія моноцитами/макрофагами ІЛ-12 знижена [10].

CD4⁺-лімфоцити мають домінуючу роль у процесі імунної відповіді [16]. Серед їх субпопуляцій (залежно від типу цитокінового профілю) виділяють 2 основні типи клітин. Т-хелпери 1-го типу (Тх-1) секретиують γ -ІФН й ІЛ-2, стимулюючи NK, мак-

рофаги, Т-клітинну відповідь і цитотоксичну Т-лімфоцитарну активність, Т-хелпери 2-го типу (Тх-2) – інтерлейкіни 4, 5, 10, 13 та інші, стимулюючи В-клітинну відповідь [18, 20]. Цитокинам, які продукуються Тх-1, приділяється провідна роль у здійсненні регуляції протівірусного імунітету [20, 21]. Таким чином, Т-лімфоцити відіграють суттєву роль у регуляції імунної відповіді.

Баланс між Тх-1 і Тх-2 підтримує ІЛ-12, який спроможний не тільки впливати на вміст Тх-1, але й стимулювати їхню проліферацію як паракринний фактор [20, 22].

Для початку гострої фази ГС характерна сенсibilізація Т-лімфоцитів до різних антигенів HCV [16, 20]. Аналіз Т-клітинної відповіді у пацієнтів у гострій фазі виявив відмінності в інтенсивності Тх-відповіді. Рання інтенсивна Т-клітинна відповідь на NS3 білок у гострій фазі частіше супроводжується видужанням [21, 22]. У деяких пацієнтів, які часто мали нормальну або низьку активність АлАТ, виявлялась інтенсивна Тх-відповідь на широкий спектр вірусних білків і підвищений рівень цитокінів Тх-1-клітин [20, 22, 23]. Згодом у них відбулася елімінація вірусу. У хворих, в яких гепатит набував хронічного перебігу, в гострій фазі гепатиту вірус-специфічна Тх-відповідь була слабшою і її продуктом були цитокини Тх-2 типу [23, 24].

Одним з найважливіших цитокінів, секретованих Тх 1-го типу, є ІЛ-2 – пара- і аутокринний регулятор процесів проліферації й диференціювання практично всіх видів імунокомпетентних клітин, насамперед Т-лімфоцитів [16, 20]. ІЛ-2 регулює експресію на цитоплазматичних мембранах клітин рецептора ІЛ-2R й інших молекул, а також впливає на функціональну активність Т-хелперів, макрофагів, В-лімфоцитів [19]. Раніше ІЛ-2 був відомий як Т-клітинний ростовий фактор. Зв'язування ІЛ-2 з його специфічними рецепторами (ІЛ-2R), експресованими на різних клітинах імунної системи, викликає клональну експансію антигеноспецифічних CD8⁺-лімфоцитів, підвищує функціональну активність нормальних кілерів, приводить до активації макрофагів. Останні, у свою чергу, не тільки розпізнають і переробляють антиген, але й активують МНС DR антигени й здійснюють функції презентації антигену [17, 20, 23].

Цитокини перебувають у тісному взаємозв'язку, можуть індукувати або пригнічувати продукцію інших цитокінів [17, 20]. Наприклад, ІЛ-2 відомий як потужний індуктор синтезу γ -ІФН, який характеризується антагоністичними відносинами з ІЛ-4 у механізмах реципрокної регуляції [19]. При цьо-

му існує прямий і зворотний зв'язок між синтезом ІЛ-2 й γ -ІФН. У той час як ІЛ-2 активує імунні реакції, інший цитокін – трансформаційний фактор росту (TGF- β 1) – пригнічує їх [25]. Зменшення кількості HCV-RNA у сироватці крові супроводжується зниженням рівня ІЛ-4 й ІЛ-10. Зниження вмісту ІЛ-4 у сироватці крові хворих, які пройшли курс лікування, може служити предиктором формування первинної ремісії [15]. У той же час, високий рівень ІЛ-4 при зниженні рівня ІЛ-2 у сироватці крові свідчить про можливий дисбаланс субпопуляцій Тх-1 і Тх-2 на користь другого типу [25, 26], з яким пов'язують тривале персистування HCV в організмі.

Імунний цитоліз, індукований Т-клітинною цитотоксичністю, спрямованою проти вірусу й інфікованих вірусом клітин, посідає важливе місце в елімінації вірусу [19]. Для диференціювання CD8⁺-лімфоцитів у ЦТЛ, здатні здійснювати клітинговий ефект і проліферацію останніх, необхідне розпізнавання антигену, наявність часу для створення клону специфічних Т-кілерів, аутокринне й паракринне забезпечення CD8⁺-лімфоцитів ІЛ-2, основним продуцентом якого є Тх-1 [8, 12, 20, 26].

Клітини організму, що містять молекули МНС 1-го класу, презентують інформацію про антигени збудника CD8⁺-лімфоцитам. ЦТЛ можуть мати як протективний, так і пошкоджувальний ефект, залежно від мікрооточення й функціональної спроможності [23, 25]. Наслідком взаємодії ЦТЛ й інфікованої клітини є загибель клітини-мішені шляхом апоптозу, що розвивається в результаті надходження в клітину молекул гранзимів, які секретуються Т-кілерами. Гранзими проникають у клітину-мішень крізь пори, які утворюються в її мембрані при полімеризації молекул перфोरину, що також секретуються кілерами [20, 22, 25]. ЦТЛ CD8⁺-лімфоцити тільки запускають цитологічну реакцію, але не беруть участі у безпосередньому руйнуванні клітин-мішеней. Кілерна клітина може брати участь у послідовному руйнуванні декількох клітин-мішеней, залишаючись при цьому неушкодженою і функціонально активною [12, 20]. Порушення генерації сигналів призводить до дефектів активації клітин [26]. ЦТЛ викликають апоптоз інфікованих клітин не тільки за допомогою перфорин-гранзимного комплексу, але й через систему Fas/Fas L внаслідок взаємодії розчинного й експресованого на активованих лімфоцитах Fas L з Fas-рецептором клітин-мішеней [21, 23]. Важливим моментом є те, що активація Т-лімфоцитів у умовах недостатнього вмісту або за відсут-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ності ІЛ-2 призводить до їхнього апоптозу [26]. Таким чином, важлива ланка захисного механізму імунної системи виявляється не ефективною.

У хворих на гострий ГС перші ознаки гуморальної імунної відповіді у вигляді антитіл до структурних білків вірусу визначаються порівняно пізно – через 6-8 тижнів після інфікування; антитіла до неструктурних білків визначаються ще пізніше [12, 24]. До NS3-протеїну антитіла утворюються рідше, ніж до АТР/геліказного домену [22]. Часто в одужуючих пацієнтів наприкінці гострої фази відбувається зниження титру анти-NS3 антитіл, що передує зникненню власне вірусу. Відповідно, тривало високі титри антитіл до NS3 у гострій фазі гепатиту С можна розглядати як сурогатний маркер хронізації. Антитіла до NS4 білка в гострій період інфекційного процесу можуть виявлятися як у високих, так і у низьких титрах і не залежать від прогнозу недуги. Антитіла до NS5 у високих титрах наприкінці гострої фази розглядаються як несприятлива ознака [24, 26]. Найчастіше фактори гуморальної імунної відповіді (специфічні антитіла) не виконують віруснейтралізуючої функції і не спроможні еліминувати вірус або захистити anti-HCV-позитивних осіб від повторного інфікування [23, 25]. Інфекційний процес, незважаючи на циркуляцію в крові anti-HCV, активно триває й може призводити до значних морфологічних змін у печінці хворих [27, 28]. Недосконалість гуморального імунітету при HCV-інфекції може бути зумовлена резистентністю вірусних варіантів до нейтралізації антитілами, запізненим синтезом вірусоспецифічних антитіл, низькою імуногенністю білків HCV та низьким титром антитіл. Припускається, що центральна роль в елімінації HCV належить Т-клітинній ланці противірусної відповіді [25]. Таким чином, гуморальна імунна відповідь при HCV-інфекції не забезпечує контроль над інфекційним процесом [28]. Більше того, активація гуморальної ланки імунної відповіді при ХГС сприяє включенню автоімунітопосередкованого механізму пошкодження різних органів-мішеней, передусім – печінки [29].

Одним з найбільш несприятливих вислідів ХГС є фіброз і наслідок його прогресування – цироз печінки. Фіброгенез – це універсальний процес, основу якого становить надлишкове відкладення протеїнів позаклітинного матриксу (ПКМ), в тому числі й колагену [12, 15]. Клітинами-продуцентами всіх компонентів ПКМ є зірчасті клітини Іто, які розташовуються під ендотелієм у просторі Діссе й беруть участь у регуляції кровообігу в си-

нусоїдах і в нормі є основним депо вітаміну А [8, 10, 18]. Клітинам Іто належить визначальна роль у синтезі фіброзної тканини та в її руйнуванні [17, 20]. У здоровій печінці синтез, відкладення й видалення ПКМ є суворо регульованим процесом.

Фіброз є результатом повторюваного у часі процесу пошкодження-відновлення печінкових клітин. Після гострого пошкодження (наприклад, вірусного гепатиту) клітини паренхіми регенерують і заміщають некротизовані гепатоцити [6, 13, 16]. Цей процес асоціюється із запальною відповіддю й обмеженим накопиченням білків екстрацелюлярного матриксу. У разі персистенції шкідливого чинника регенерація сповільнюється і гепатоцити заміщуються надмірною кількістю білків ПКМ, включаючи фібрилярний колаген [7, 12].

Пошкодження печінки активує функцію зірчастих клітин, на їх поверхні збільшується кількість рецепторів до цитокінів, що стимулюють проліферацію і фіброгенез [2, 28]. У просторі Діссе формується патологічний колагеновий матрикс, що перешкоджає нормальному обміну речовин між кров'ю синусоїдів і гепатоцитами. Фіброз у початкових стадіях є зворотним процесом та після утворення фіброзних септ, що не містять клітин, стає незворотним [27].

Цитокіни відіграють важливу роль у процесі фіброгенезу. Індуктором синтезу цитокінів може виступати будь-який антиген, у тому числі HCV. Внаслідок дії якого макрофаги печінки секретують цитокіни різноспрямованої дії – туморнекротизуючий фактор α (TNF- α), ІЛ-1, ІЛ-6, TGF- β 1. Висока концентрація TNF- α у сироватці крові хворих на хронічні гепатити опосередковано підсилює апоптоз гепатоцитів, що, у свою чергу, сприяє активації зірчастих клітин Іто і трансформації їх у міофібробласти [19, 25, 29]. TNF- α разом з інтерлейкіном-1 β , не тільки активують проліферацію зірчастих клітин Іто, але й посилюють ефекти трансформаційного фактору росту β 1 (TGF- β 1) – потужного стимулятора синтезу колагену [27-29].

Крім TGF- β 1 проліферацію фібробластів стимулює ІЛ-4 [26, 28]. Системи цих цитокінів перебувають у тісному взаємозв'язку. TGF- β 1 синтезується макрофагами печінки, ендотелієм синусоїдів, зірчастими клітинами Іто, сприяючи міграції останніх у зону ушкодження та їхньої проліферації, тобто регуляція фіброгенної активності зірчастих клітин Іто здійснюється як за паракринним, так і аутокринним механізмом [26, 27]. TGF- β 1 може блокувати запальну реакцію, одночасно розгальмовується синтез колагену й забезпечується ре-

моделювання ПКМ [12]. Відтак у просторі Діссе формується патологічний колагеновий матрикс [19, 29].

Фіброгенез урівноважується процесами фібринолізу за рахунок посилення дії матричних металопротеїназ (ММП) (котрі також синтезуються активованими зірчастими клітинами) – родини цинкзалежних ендопептидаз, що відіграють провідну роль у перетворенні позаклітинного матриксу [27, 30]. На цей процес впливає цілий ряд регуляторів: γ -ІФН, ІЛ-6, простагліцин, простагландини Е2, Е1. Під дією γ -ІФН зменшується рівень ІЛ-4 й TGF- β 1 [28, 31]. ІЛ-6 пригнічує продукування макрофагами печінки ІЛ-1 й TNF- α , бере участь в активації ММП [28, 29, 32].

Значне зростання вмісту TNF- α і TGF- β 1, порівняно з контрольними даними, характерне при перевазі процесів фіброзування у хворих на ХГС [25]. Виявлено пряму кореляцію між підвищенням вмісту TGF- β 1 у сироватці крові та індексом гістологічної активності в тканині печінки у хворих на ХГС [15, 17, 33]. Можна зробити висновок, що реплікація HCV стимулює у хворих на ХГС коекспресію TGF- β 1 і, таким чином, відіграє роль у створенні умов для гепатокарценогенезу [22, 23].

Відповідно до сучасних уявлень про патогенез ХГС, стандартні підходи до лікування таких хворих [34] полягають у призначенні інтерферону (ІФН) та рибавіріну. Ефективність препаратів ІФН для лікування ХГС зумовлена їх здатністю пригнічувати реплікацію вірусу в інфікованих клітинах, здійснювати імуномодулюючий вплив та виявляти антифібротичний та протипухлинний ефекти.

На сьогодні широко застосовуються пегільовані препарати ІФН – пег-ІФН- α 2а та пег-ІФН- α 2b [35, 36]. Вони володіють більш високою противірусною активністю, низькою антигенністю і здатні до тривалої циркуляції в крові у потрібній концентрації, що дозволяє здійснювати ін'єкції 1 раз на тиждень. Незважаючи на це, стабільні результати лікування препаратами інтерферону при ХГС вдається досягти не більш ніж у 20-30 % хворих [35, 37]. До того ж ці препарати характеризуються токсичністю і рядом серйозних побічних ефектів. До найбільш поширених побічних реакцій, що спостерігаються на фоні прийому ІФН, належать грипоподібні симптоми; зміни з боку ЦНС (депресія, іноді – із суїцидальними тенденціями, зміни настрою, агресія тощо) навіть в осіб, у яких психічних змін не було до початку лікування; висип і свербіж; нейтропенія і тромбоцитопенія; анорексія; алопеція; порушення функції щитоподібної

залози [38-40]. Характерні побічні реакції при застосуванні рибавіріну: гемолітична анемія, нудота, шкірна екзантема, кашель, задишка, свербіж, діарея, безсоння, тератогенні й ембріотоксичні ефекти [39-41]. Також серед недоліків препаратів варто згадати їх високу вартість [41, 42].

Стратегія застосування лікарських засобів при інфекційних захворюваннях традиційно орієнтована на використання всього арсеналу сучасних хіміотерапевтичних препаратів як засобів етіотропної терапії. Повсюдне використання цих лікарських засобів, що широко і не завжди адекватно використовувались упродовж декількох останніх десятиліть, призвело до суттєвої трансформації інфекційних патогенів, різкого підвищення резистентності до їхнього впливу як на індивідуальному, так і на популяційному рівнях, зростання кількості та тяжкості ускладнень [30].

Спроби подолання згаданих проблем шляхом оптимізації тільки етіотропної терапії не приводять до однозначних результатів. Тому використовуються відповідні засоби, що передбачають розробку принципів і способів лікування інфекційних хворих із застосуванням комбінацій етіотропних і патогенетичних засобів. Один з практично реалізованих напрямків – вплив на реактивність організму з метою підвищення його стійкості до потенційних патогенів, так як неминучим наслідком інфекційного процесу, а часто і попереднім станом макроорганізму, є та чи інша форма імунної недостатності [16, 19, 22]. Описано різні шляхи компенсації дисфункції імунореактивності: фітотерапія та інші способи немедикаментозного впливу, лікувальні вакцини і варіанти неспецифічної імунотерапії, а також методи корекції дисбіозу. У кожному конкретному клінічному випадку різноманітність можливих підходів і методів створює труднощі в їх практичній реалізації [23, 25]. Альтернативою може бути імунотерапія з використанням універсальних засобів медикаментозної корекції. Найбільш перспективним варіантом імунотерапії є засоби імунореабілітації, що дозволяють відновлювати здатність імунної системи здійснювати регуляторні та захисні функції. Вдалим прикладом подібних засобів виявилися рекомбінантні препарати родини цитокінів [33, 34]. Рекомбінантні цитокіни – інтерферони, інтерлейкіни, ростові та колонієстимулюючі фактори – доволі широко застосовуються в комплексі з етіотропними препаратами як засоби імунотерапії при різних патологічних станах, які супроводжуються імунною недостатністю [14, 15, 32, 33]. Виконуючи

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

функції регуляторних біомолекул, цитокіни забезпечують дистантні міжклітинні взаємодії як усередині самої імунної системи, так і між основними інтегративними системами організму: імунною, нервовою, ендокринною [9, 10, 12].

Цитокіни мають такі особливості:

- виробляються клітинами, різними за морфологією і функціональною активністю;
- виявляють мінімум системних проявів у стані спокою;
- характеризуються постійною готовністю до інтенсифікації у відповідь на активацію (основна умова функціонування);
- здатні до авто-і паракринного регулювання;
- характерне дублювання і перекривання ефектів окремих компонентів мережі для забезпечення її надійності;
- позбавлені специфічності до конкретного антигену, хоча виробляються, в тому числі, у відповідь на антигенну стимуляцію;
- відрізняються універсальністю позитивних ефектів при нормальній продукції і здатністю викликати важку системну патологію при надмірній активації цитокінової мережі [28-30, 32, 33].

При інфекційному процесі цитокінова мережа різко активується, реалізуючи механізми природної резистентності спочатку в місці проникнення патогена (місцева запальна реакція), а при їх неефективності – на системному рівні (системна гострофазова відповідь) [31, 32]. Дещо пізніше включаються специфічні чинники та механізми імунореактивності, у запуску й координації яких вирішальне значення також мають цитокіни, зокрема ІЛ-2 [33, 34]. Багаторазово зростає і навантаження на цитокінову мережу, пов'язане із забезпеченням адекватного гемопоезу і функцій інтегративних систем [31, 33].

При імунній недостатності позитивні імунокоригувальні ефекти від введення цитокінів зумовлені їх біологічною функцією ендогенних регуляторів [29, 33].

Кінцевий результат біологічного ефекту цитокінів визначається їхнім кількісним вмістом, тимчасовою послідовністю синтезу різних цитокінів, взаємодією між собою й з іншими біологічно активними речовинами, такими як гормони [35]. За даними літератури [27, 29], такі фізіологічні й патологічні процеси, що відбуваються в печінці, як ріст і регенерація печінкової клітини, запальний вірусний процес, фіброз і цироз печінки контролюються саме цитокінами. Дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга – ключова

ланка імунних порушень при захворюваннях печінки [16, 30]. Цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями й специфічним імунітетом, діючи в обох напрямках [29].

ІЛ-2 – одна з ключових ланок цитокінової мережі, яка забезпечує всю гамму міжклітинних взаємодій при реалізації імунореактивності. Він продукується CD4-позитивними лімфоцитами: T_H0 і T_H1 у відповідь на антигенну стимуляцію або під впливом активаційного сигналу з боку ІЛ-1 [22, 23, 31]. ІЛ-2 є перш за все Т-клітинним ростовим фактором. Цей цитокін активує процеси проліферації і диференціювання Т-лімфоцитів та природних кілерів, регулює експресію на цитоплазматичних клітинних мембранах рецептора ІЛ-2 (ІЛ-2R) та інших молекул і рецепторів клітинної адгезії, а також продукцію самого ІЛ-2, γ -ІФН та інших цитокінів [18, 20, 25, 28]. Він проявляє різноманітні прямі та опосередковані ефекти відносно функціональної активності різних клітин: Т-хелперів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, природних кілерів, моноцитів, В-лімфоцитів, гранулоцитів [16, 20, 31]. Як результат впливу ІЛ-2 на перераховані типи клітин забезпечуються його основні регуляторні ефекти.

Спектр імунотропної активності ІЛ-2 привертає увагу до цього цитокіну як потенційного засобу корекції імунної недостатності, що супроводжує інфекційний процес [34]. Причому ІЛ-2 виявляється не лише потужним ендогенним індуктором процесу відновлення кількості витрачених при боротьбі з інфекцією клітин, але і біорегулятором, що має визначальне значення для підвищення їх функціональної активності: цитотоксичності специфічних і природних кілерів, активованих моноцитів, а також здатності активованих В-лімфоцитів секретувати імуноглобуліни всіх класів [32, 43].

Рекомбінантний ІЛ-2 – повний структурний і функціональний аналог ендогенного ІЛ-2, що характеризується тим самим спектром біологічної активності [41]. Протягом ряду років його успішно застосовують на клінічних базах кафедр інфекційних хвороб провідних медичних установ як засіб імунотерапії при інфекційній патології: сепсис різної етіології, мікотичні інфекції, гострі кишкові інфекції, ерсиніози, генералізована хламідійна інфекція, рецидивний герпес, туберкульоз та ін. [42, 43]. Останнім часом з'явилися публікації про успішне застосування препарату в терапії хворих на ХГС [30, 41].

В умовах вторинного імунодефіциту (що характерно для ХГС) продукція ендогенного ІЛ-2 може виявитися недостатньою або ж не буде забезпе-

чена необхідна швидкість напрацювання цього цитокіну [33, 42, 44]. За цих обставин введення з метою замісної терапії рекомбінантного ІЛ-2 забезпечує імуностимулювальний ефект, що компенсує прояви імунної недостатності і дозволяє імунній системі ефективно реагувати на вірус. Крім того, дуже важлива здатність ІЛ-2 як регуляторного цитокіну відновлювати порушені взаємовідносини між субпопуляціями імункомпетентних клітин, зокрема між Тх1 і Тх2 лімфоцитами [43, 45], що в підсумку регулює баланс проти- та прозапальних цитокінів. Результатом буде оптимізація всієї системи імунореактивності, що відповідає на інфекційний патоген і обмежує такий небажаний прояв ХГС, як автосенсибілізація [41, 45], яка, як відомо, є важливою ланкою патогенезу обговорюваного захворювання.

Таким чином, можна зробити висновок, що нарізла потреба у пошуку альтернативних підходів до лікування хворих на ХГС. На нашу думку, перспективним напрямком такої терапії є вплив на основні патогенетичні ланки недуги за допомогою рекомбінантних препаратів родини цитокінів, оскільки часто саме дефіцит продукції одного з інтерлейкінів чи надмірний синтез іншого стає причиною неефективної протидії імунної системи при гепатиті С. Застосування рекомбінантного препарату дасть можливість «природно», без грубого втручання в тонкі механізми імунітету, оптимізувати активність імунної відповіді та реакцію на етіотропну терапію.

Незважаючи на цікавість наукового світу до цитокінів та спроби їх застосування із замісною метою, порушена тема потребує подальшого ґрунтовного дослідження. Основним постає питання про вибір конкретного цитокіну для імункорекції, адекватне формулювання клінічних показань до його використання та розробку стратегії застосування при ХГС чи іншій патології.

Література

1. Гепатит С: Епідеміологія, діагностика, клініка, лікування: Методичні рекомендації / Л.Л. Громашевська, А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський та ін. – К.: МОЗ України, АМН України, УЦНМІ та ПЛР, 2007. – 34 с.
2. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.
3. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы / Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и др. // Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 53-63.
4. Хронический вирусный гепатит – одна из наиболее важных проблем современной медицины / Серов В.В., Апросина З.Г., Крель П.Е. и др. // Архив патологии. – 2004. – Т. 66, № 6. – С. 6-11.
5. Chevaliez S., Pawlotsky J. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 17, N 13. – P. 2461-2466.
6. Гриза П.В. Гемотрансмісивна передача гепатитів В та С: проблеми та шляхи вирішення // Гепатологія. – 2009. – № 1. – С. 66-73.
7. Dubuisson J. Hepatitis C virus proteins // World J. Gastroenterol. – 2007. – Мшд. 17, N 13. – P. 2406-2415.
8. Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2003. – 349 с.
9. Moradpour D., Penin F., Rice C. Replication of hepatitis C virus // Nat. Rev. Microbiol. – 2007. – Vol. 6, N 5. – P. 453-463.
10. Собчак Д.М., Монакова Э.А. Показатели иммунитета у больных хроническим гепатитом С при различной гистологической активности // Клини. медицина. – 2004. – № 4. – С. 49-52.
11. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help / Grakoui A., Shoukry N., Woollard D. et al. // Science. – 2003. – N 24. – P. 659-662.
12. Рябоконь О.В. Клініко-патогенетична оцінка імунних і нейроендокринних змін та їх медикаментозна корекція при хронічному гепатиті С: Автореф. дисс. ... д.мед.н. – Київ, 2006. – 26 с.
13. Strader D.B. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, N 4. – P. 1147-1171.
14. Покровский В.И., Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П. Хронический гепатит С: современные представления о патологии и морфогенезе. Концепция антивирусной стратегии гепатоцитов // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2003. – № 135. – С. 4-11.
15. Иммунный статус больных с различными исходами острого гепатита С / Ющук Н.Д., Дудина К.Р., Знойко О.О. и др. // Терапевт. архив. – 2005. – № 11. – С. 32-37.
16. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77-79.
17. Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Северин Е.С. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 5. – С. 7-13.
18. Bruno S., Facciotto C. The natural course of HCV infection and the need for treatment // Ann. Hepatol. – 2008. – Vol. 2, N 7. – P. 114-119.
19. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / Ивашкин В.Г., Маммаев С.Н., Лукина Е.А. и др. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. – 2001. – № 3. – С. 24-29.
20. Субпопуляции лимфоцитов и уровень провоспалительных цитокинов в крови больных вирусным гепатитом С и сочетанным вариантом С + В / Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Кожевникова В.С., Мальтийский М.Л. // Журн. микробиол. – 2002. – № 1. – С. 42-48.
21. Abayli B., Canatario lu A., Akkiz H. Serum profile of T helper 1 and T helper 2 cytokines in patients with chronic hepatitis C virus infection // Turkish J. Gastroenterology. – 2003. – N 14. – P. 7-11.
22. Изучение показателей Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета у больных с хроническим гепатитом С / Никитин В.Ю., Жданов К.В., Гусев Д.А. и др. // Terra Medica nova. – 2004. – № 1. – С. 15-19.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

23. Иммунорегуляторные Th1- и Th2-цитокины при хронических инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С / Приймаги Л.С., Тифанова В.Т., Талло Т.Г. и др. // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 4. – С. 37-40.

24. Корочкина О.В., Бузина А.Б. Прогностическое значение динамики антительного ответа на HCV в оценке эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // Мир вирусных гепатитов. – 2005. – № 2. – С. 2-3.

25. Exley M.A., Koziel M.J. To be or not to be NKT: natural killer T cells in the Liver // Hepatology. – 2004. – N 5. – P. 1033-1038.

26. Carreno V. Occult hepatitis C virus infection: a new form of hepatitis C // World J. Gastroenterol. – 2006. – N 12. – P. 6922-6925.

27. Телегін Д.Є. Сучасні можливості моніторингу фіброгенезу в менеджменті хронічного гепатиту С: www.telegin.org.ua/page_83.htm

28. Цитокиновый профиль при хроническом гепатите С / Скляр Л.Ф., Никифоров Н.Д., Маркелова Е.В., Попов А.Ф. // Клин. медицина. – 2005. – № 10. – С. 40-44.

29. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // Аллергология и иммунология. – 2003. – № 2. – С. 5-14.

30. Ронколейкин: Иммунотерапия инфекционных заболеваний / Лобзин Ю. В., Козлов В. К., Журкин А.Т. и др.: www.nature.web.ru/db/msg.html-mid=1165478&uri=2.html

31. Симбирцев А.С. Цитокины: новые подходы к диагностике и терапии // Аллергология и иммунология. – 2003. – № 2. – С. 62-63.

32. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР Медицина, 2005. – 356 с.

33. Иммунорегуляторные цитокины и хронизация вирусного гепатита С: клинико-иммунологические параллели / Наследникова И.О., Белобородова Е.В., Рязанцев Н.В. и др. // Клин. медицина. – 2005. – № 9. – С. 40-44.

34. Кетлинский С.А. Перспективы клинического применения рекомбинантных цитокинов // Вестн. РАМН. – 2003. – № 2. – С. 11-18.

35. Gish R. G. Treating hepatitis C: the state of the art // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2004. – N 33. – P. 1-9.

36. Эффективность и безопасность 48-недельной комбинированной терапии пэг-интерфероном α -2a и рибавирином у первичных больных хроническим гепатитом С. Многоцентровое российское исследование / Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Сторожаков Г.И. и др. // Клин. фармакол. – 2007. – Т. 1, № 16. – С. 22-26.

37. Randomized, controlled trial with IFN-alpha combined with ribavirin with and without amantadine sulphate in non-responders with chronic hepatitis C / Teuber G., Pascu M., Berg T. et al. // J. Hepatol. – 2003. – N 9. – P. 606-613.

38. Мамаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии // Клин. лаб. диагност. – 2002. – № 7. – С. 15-18.

39. A randomized controlled trial of pegylated interferon α -2a (40 KD) or interferon α -2a plus ribavirin and amantadine vs interferon α -2a and ribavirin in treatment patients with chronic hepatitis C / Mangia A., Ricci G.L., Persico M. et al. // J. Virol. Hepatol. – 2005. – N 12. – P. 292-299.

40. The cytokine secretion of peripheral blood mononucleocytes from patients infected with HCV / Dong Y., Zhang H., Chen H. et al. // Science. – 2004. – N 20. – P. 331-333.

41. Скляр Л.Ф., Иванис В.А., Маркелова Е.В. Иммунотерапия Ронколейкином хронического вирусного гепатита С: www.biotech.spb.ru/main.php-menu=books&list=find&id=363.

42. Cytokine profile of peripheral blood mononuclear cells from patients with different outcomes of hepatitis C virus infection / Gramenzi A., Andreone P., Loggi E. et al. // J. Virol. Hepatol. – 2005. – N 12. – P. 525-530.

43. Centers for Disease Control (CDC). Fact Sheet. Viral Hepatitis C. Available at: www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/fact.htm.

44. Welker M.-W., Zeuzem S. Occult Hepatitis C: How Convincing Are the Current Data // Hepatology. – 2009. – N 49. – P. 665-675.

45. Esteban J.I., Sauleda S., Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe // J. Hepatol. – 2008. – N 48. – P. 148-162.

CITOCINE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND ITS CORRECTION

Н.М. Евко

SUMMARY. Review of literature is dedicated to chronic hepatitis C (CHC). It was considered the specificity of the pathogenesis and characteristics of the virus, which determine its persistence in the body. In this article was analyzed the role of cytokines in the mechanism of immune response of patients with CHC. It was justified the possibility of the use of recombinant interleukin-2 in the treatment of such
Key words: cytokine status, chronic hepatitis C, treatment, recombinant interleukin 2.

Отримано 30.01.2011 р.

Ю.Ю. Рябоконь, Б.Б. Самура, Ю.О. Шатовський
НСV-АСОЦІЙОВАНА В-КЛІТИННА НЕХОДЖКІНСЬКА
ЛІМФОМА

Запорізький державний медичний університет, Запорізький обласний клінічний онкодиспансер

Наведені дані сучасної літератури про механізми розвитку, клінічні та патоморфологічні особливості НСV-асоційованої В-клітинної неходжкінської лімфоми і власне клінічне спостереження.

Ключові слова: НСV-інфекція, В-клітинна неходжкінська лімфома.

Особливістю НСV-інфекції є не тільки високий ризик хронізації (близько 90 %) з подальшим розвитком цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, але й значна частота (40-45 %) позапечінкових проявів захворювання [1, 2]. НСV здатний вражати не тільки гепатоцити. Реплікація НСV виявляється в мононуклеарних клітинах крові, клітинах кісткового мозку, в лімфоїдній тканині лімфатичних вузлів і селезінки, ендотелії судин [3-5]. Хворі на ХГС мають значно більший ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань, а у ряду хворих ця патологія домінує в клінічній картині та визначає прогноз захворювання [3].

Провідною ланкою в багатосхідчастому патогенезі розвитку злоякісних НСV-асоційованих лімфом є лімфотропність вірусу та можливість його тривалої реплікації в В-лімфоцитах людини [6, 7]. За даними молекулярно-генетичних [8] та епідеміологічних [2, 9] досліджень показано, що генетичний матеріал НСV виявляється в геномі пухлинних клітин В-клітинної злоякісної лімфоми, що підтверджує участь вірусу в формуванні цієї патології.

Реплікація НСV в В-лімфоцитах обумовлює розвиток ряду імунологічних захворювань, насамперед змішаної криоглобулінемії (КГЕ), мембрано-проліферативного гломерулонефриту, пізньої шкірної порфірії, аутоімунного тиреоїдиту, червоного плоского лишая, синдрому Шегрена [10-12]. Серед всіх позапечінкових проявів хронічної НСV-інфекції найбільш часто виявляється змішана КГЕ – лімфопроліферативне захворювання, що характеризується утворенням криоглобулінів та розвитком поліорганних уражень [12]. За даними авторів

[13, 14], у хворих на ХГС з наявністю змішаної КГЕ в 40 % випадків в кістковому мозку виявляється моноклональна В-клітинна лімфопроліферація. Клональна експансія В-лімфоцитів як в інфільтра-тах печінки, так і в лімфатичних вузлах і кістковому мозку може вважатися початком розвитку В-клітинної неходжкінської лімфоми (НХЛ), яку більшість дослідників асоціюють з інфікуванням НСV та розвитком КГЕ [13, 14].

Дослідження останніх років продемонстрували, що в В-лімфоцитах периферичної крові в результаті тривалої персистенції НСV виникає транслокація з переміщенням гену Bcl-2 з 18-ої хромосоми в регіон 14-ої хромосоми, яка відповідає за синтез важких ланцюгів імуноглобулінів, що призводить до підвищеної експресії продукту гену Bcl-2. При цьому відомо, що онкогенна роль білка Bcl-2 полягає в інгібуванні процесів апоптозу та накопиченні патологічно триваложивучих неопластичних лімфоцитів [15, 16].

В розшифровці механізмів активації та проліферації В-лімфоцитів, продукції автоантитіл, а також В-клітинної злоякісної лімфопроліферації має велике значення ідентифікація мембранного білка CD81, що зв'язується з білком E2 НСV. Білок CD81 на поверхні В-лімфоцитів є необхідним компонентом В-клітинного рецепторного комплексу CD81/CD19/CD21, що приймає участь у контролі за клітинною проліферацією. Припускають, що зв'язування білка E2 НСV з CD81 у складі цього комплексу знижує поріг активації В-лімфоцитів, що призводить до клональної проліферації та продукції автоантитіл [1, 17, 18].

У сучасній літературі продемонстровані певні відмінності НСV-асоційованих В-клітинних НХЛ від неходжкінських лімфом без інфікування НСV. Так, більшість НСV-асоційованих В-клітинних НХЛ є екстранодальними, характерна значна частота маніфестації захворювання з ураженням селезінки, печінки, лімфатичних вузлів нижче діафрагми. Первинне ураження селезінки виявляється в де-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

бюті захворювання у 65 % хворих, печінки – у 45 %, кільця Пирогова – у 20 % пацієнтів. На відміну від HCV-асоційованої В-клітинної НХЛ, у групі хворих з НХЛ без інфікування HCV частота зазначених вище уражень не перевищує 19 % [19-21]. HCV-асоційовані лімфоми – це периферичні В-клітинні пухлини: фолікулярна лімфома, лімфома маргінальної зони, дифузна крупноклітинна і лімфоплазмочитарна лімфоми. Незалежно від гістологічного варіанту лімфоми морфологічно всі HCV-асоційовані В-клітинні НХЛ характеризуються наявністю лімфоїдних пухлинних клітин моноцитоподібної форми з вираженою базофільністю цитоплазми, розщепленими ядрами з наявністю в них 1-2 нуклеол [20, 21].

Наявність маркерів HCV-інфекції реєструється в 3 рази частіше у пацієнтів з В-клітинною НХЛ, порівняно з загальною популяцією [22]. Більше 20 % хворих з В-клітинними НХЛ є HCV-інфікованими [8]. Захворюваність на НХЛ має чітку тенденцію до зростання протягом останніх років. У розвинутих країнах вона збільшилася на 50 % за останні 20 років та перевищує за темпами росту лімфому Ходжкіна [23].

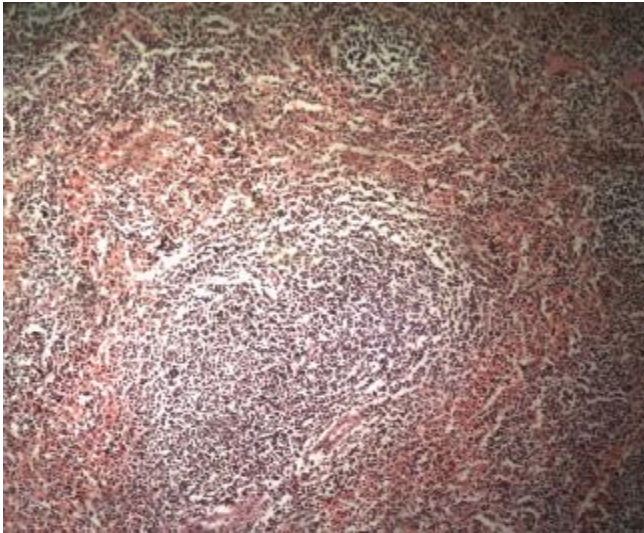
З урахуванням росту захворюваності на НХЛ, значну роль HCV в розвитку В-клітинних НХЛ, що підтверджують дані сучасної літератури, наводимо власне клінічне спостереження.

Хвора Ч., 1981 р.н., діагноз хронічного гепатиту С (HCV-RNA 1b генотип) та В-клітинної НХЛ було встановлено в 2008 р. З анамнезу стало відомим, що за 2 місяці до проходження профілактичного огляду у пацієнтки з'явилися скарги на слабкість, підвищену втому, субфебрилітет, тяжкість в лівому підребер'ї і за грудиною. На момент проходження медичного огляду з приводу працевлаштування було звернуто увагу на наявність анемії (еритроцити 2,2 Т/л; вміст гемоглобіну 110 г/л), вираженого лімфоцитозу (70 %) та прискореної ШОЕ (75 мм/год), у зв'язку з чим хвора була спрямована до гематолога. При огляді у гематологічному відділенні (стаціонарне лікування жовтень–грудень 2008 р.) відзначена блідість шкірних покривів, наявність телеангіоектазій, збільшення розмірів живота за рахунок спленомегалії, що займала всю черевну порожнину до малого тазу. Розміри печінки були збільшені на 1 см, при пальпації відзначалася її щільно-еластична консистенція. В стаціонарі були підтверджені виявлені гематологічні зміни: еритроцити 2,0 Т/л; вміст гемоглобіну 73 г/л, лімфоцити 72 %, тромбоцитопенія 95 Г/л, прискорена ШОЕ – 68 мм/год. У пунктаті кісткового мозку (26.11.2008 р.) зазначена достатня

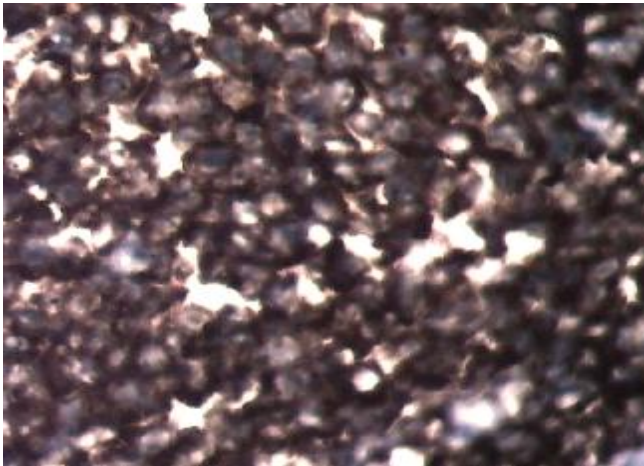
клітинність кістковомозкового пунктату, еритропоез за нормобласним типом, гранулоцитарний росток без особливостей, мегакаріоцити виявлені в функціонально активному стані. Проте зазначено збільшення кількості лімфоцитів до 40 % (в нормі 1-12 %). У той же час при біохімічному дослідженні виявлено підвищення показника тимолової проби до 27 од. на тлі незмінених показників вмісту білірубину та активності АлАТ у сироватці крові. Проведене УЗ-дослідження підтвердило значне збільшення розмірів селезінки до 208´81 мм, незначне збільшення розмірів печінки до 151´83 мм та виявило наявність дифузних змін ехогенності печінкової паренхіми. До того ж, за результатами УЗ-дослідження у воротах селезінки виявлені збільшені до 10-12 мм в діаметрі лімфатичні вузли, а також поодинокі портальні лімфовузли до 5-7 мм в діаметрі.

З урахуванням вищезазначених змін хвора була обстежена на маркери вірусних гепатитів, за результатами цього дослідження було діагностовано «Хронічний гепатит С (anti-HCV IgG+, anti-HCVcor IgM+, HCV-RNA+ 1b генотип), мінімальної активності». Проте для визначення генезу спленомегалії та гематологічних змін було потрібно подальше обстеження. Була проведена спленектомія з подальшим гістологічним та імуногістохімічним дослідженням тканини селезінки (від 21.11.2008 р.). Морфологічно показано, що в лімфоїдних фолікулах селезінки структура частково порушена, виявлено інфільтрацію В-клітин маргінальної зони з розповсюдженням на міжфолікулярні простори і частково синуси (мал. 1). Імуногістохімічне дослідження показало позитивну мембранну реакцію на CD20 пухлинних лімфоцитів (мал. 2). Висновок: гістологічна картина та імунофенотип відповідає зрілій В-клітинній НХЛ з маргінальної зони селезінки.

У подальшому з кінця 2008 року по теперішній час хвора триразово отримувала курси поліхіміотерапії. Зберігаються виражена слабкість, важкість в правому підребер'ї, пітливість. Протягом останніх 1,5 років ХГС перебігає з підвищеною активністю АлАТ в сироватці крові в межах 1,6-3,1-1,8 ммоль/(л´год), показник тимолової проби залишається також високим і коливається в межах 25,0-15,6 од. Протягом останнього року розміри печінки збільшені на 1,5 см, відзначаються множинні телеангіоектазії. В гемограмі залишається виражена анемія: еритроцити 2,3 Т/л; вміст гемоглобіну 76 г/л, лімфоцити в межах 58-64 %, збільшилася кількість тромбоцитів до (184-205) Г/л, прискорена ШОЕ 68 мм/год. З листопада 2010 р. хворій розпочато курс інтерферонотерапії.



Мал. 1. Морфологічна картина HCV-асоційованої зрілої В-клітинної НХЛ з маргінальної зони селезінки у пацієнтки Ч., 1981 р.н. (забарвлення гематоксилін-еозином, ×400).



Мал. 2. Імуногістохімічне дослідження HCV-асоційованої зрілої В-клітинної НХЛ з маргінальної зони селезінки у пацієнтки Ч., 1981 р.н. (×800).

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої Ч., 1981 р.н., зріла В-клітинна НХЛ та ХГС були діагностовані одночасно. Маніфестація захворювання з ураження селезінки, В-клітинна НХЛ, що діагностовано з маргінальної зони селезінки, свідчать про високу імовірність асоціації НХЛ з хронічною HCV-інфекцією.

Дані сучасної літератури демонструють в багатьох наукових дослідженнях докази ролі HCV у формуванні В-клітинних НХЛ [24, 25]. Зокрема

підтвердженням ролі HCV у розвитку НХЛ є ефективність противірусного лікування: повна ремісія лімфоми реєструвалася лише у HCV-інфікованих пацієнтів після курсу інтерферонотерапії, тоді як у хворих на НХЛ без інфікування HCV ефекту від лікування інтерферонами не було [7].

Висновки

1. В останні роки спостерігається ріст захворюваності на В-клітинні НХЛ, у формуванні яких HCV займає одне з провідних місць.

2. У клінічному спостереженні продемонстровані клінічні (маніфестація захворювання з ураження селезінки) та патоморфологічні (лімфома маргінальної зони селезінки) особливості HCV-асоційованої В-клітинної НХЛ.

Література

1. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.
2. Medina J., Garcia-Buey L., Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease-aetiopathogenesis and management. Spain // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20, N 2. – P. 129-141.
3. De Rosa G., Gobbo M.L., De Renzo A. High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy // Am. J. Hematol. – 1997. – Vol. 55. – P. 77-82.
4. Crovatto M., Zorat F., Pussini E. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus // Haematologica. – 2000. – Vol. 85, N 4. – P. 356-361.
5. Guida M., Delia G., Benvenuto S. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders // Leukemia. – 2002. – Vol. 10. – P. 2-10.
6. Quinn E.R., Chan C.H., Hadlock K.G. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin's lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis // Blood. – 2001. – Vol. 98, N 13. – P. 3745-3749.
7. Hermine O., Lefrere F., Bronowicki J.P. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347, N 2. – P. 89-94.
8. Collier J.D., Zanke B., Moore M. Association between hepatitis C and B-cell lymphoma // Hepatology. – 1999. – Vol. 29, N 4. – P. 1259-1261.
9. Morgensztern D., Rosado M., Silva O. Prevalence of hepatitis C infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma in South Florida and review of the literature. USA. // Leuk. Lymphoma. – 2004. – Vol. 45, N 12. – P. 2459-2464.
10. Bellentani S., Miglioli L., Bedogni G. Epidemiology of hepatitis C virus infection. Italy // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2005. – Vol. 51, N 1. – P. 15-29.
11. De Vita S., de Re V., Gasparotto D. Oligoclonal non-neoplastic B-cell expansion is the key feature of type II mixed cryoglobulinemia: clinical and molecular findings do not support a bone marrow pathologic diagnosis of indolent B-cell lymphoma // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 94-102.
12. Mazzaro C., Tirelli U., Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas 10 years later // Digestive and Liver Disease. – 2005. – Vol. 37. – P. 219-226.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

13. High prevalence of HCV infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma: comparison with birth cohort- and sex-matched blood donors in a Japanese population / Imai Y., Ohsawa M., Tanaka H., Tamura S. // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35, N 4. – P. 974-976.
14. Kitabayashi K., Hasegawa T., Ueno K. Primary hepatic non-Hodgkin's lymphoma in a patient with chronic hepatitis C: report of a case // *Japan Surg. Today*. – 2004. – Vol. 34, N 4. – P. 366-369.
15. Musto P. Hepatitis virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: more than a simple association // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79, N 9. – P. 5477-5488.
16. Ramos-Casals M., Trejo O., Garcia-Carrasco M. Triple association between HCV infection, systemic autoimmune diseases and B-cell lymphoma // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 495-499.
17. Turner N.C., Dusheiko G., Jones A. Hepatitis C and B-cell lymphoma // *Ann. Oncology*. – 2003. – Vol. 14. – P. 1341-1345.
18. Pileri P., Uemastu Y., Campagnoli S. Binding of hepatitis C virus to CD81 // *Science*. – 1998. – Vol. 282. – P. 938-941.
19. Шерстнев В.М. Клинические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С: Автореф. дис ... канд. мед. н. – 14.00.05. – Внутренние болезни. – Москва, 2009. – 22 с.
20. Sanjose S., Nieters A., Goedert J.J. Role of hepatitis C virus infection in malignant lymphoma in Spain // *Int. J. Cancer*. – 2005. – Vol. 111, N 1. – P. 81-85.
21. Zuckerman E., Zuckerman T., Sahar D. Bcl-2 and immunoglobulin gene rearrangement in patients with hepatitis C virus infection // *Br. J. Haematol.* – 2001. – Vol. 112. – P. 364-369.
22. Shariff S., Yoshida E.M., Gascoyne R.D. Hepatitis C infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in British

Columbia: a cross-sectional analysis // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10, N 8. – P. 961-964.

23. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы // Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – С. 724-770.

24. Knight G.B., Gao L., Gragnani L. Detection of WA B-cells in hepatitis C virus infection: a potential prognostic marker for cryoglobulinemic vasculitis and B-cell malignancies // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62, N 7. – P. 2152-2159.

25. Geri G., Terrier B., Semoun O. Surrogate markers of B-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, N 12. – P. 2177-2180.

HCV-ASSOCIATED B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Yu.Yu. Ryabokon, B.B. Samura, Yu.O. Shatovsky

SUMMARY. *In work the data of the modern literature on mechanisms of development, clinical and pathomorphologic features HCV-associated B-cell non-Hodgkin's lymphoma are cited. Clinical observation shows clinical (manifestation of disease from a lien lesion) and pathomorphologic (lymphoma of a marginal zone of a lien) features HCV-associated B-cell non-Hodgkin's lymphoma.*

Key words: *HCV-associated B-cell non-Hodgkin's lymphoma, diagnostics.*

Отримано 20.01.2011 р.

© Рахімов Р.А., 2011
УДК 616-036.22+616.921.5

Р.А. Рахімов

УДОСКОНАЛЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ГРИПОМ І ГОСТРИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Науково-дослідний інститут вірусології (Ташкент, Узбекистан)

Проаналізовані зміни епідемічної обстановки у світі стосовно грипу і деяких високопатогенних гострих респіраторних інфекцій. Визначені завдання епідагляду за грипом у сучасних умовах і необхідність удосконалення системи нагляду. Викладені заходи, спрямовані на удосконалення і підвищення ефективності системи епідеміологічного нагляду за грипом в Узбекистані.

Ключові слова: *грип, гострі респіраторні інфекції, епідеміологічний нагляд.*

Грип і гострі респіраторні інфекції (ГРІ) є одною з актуальних проблем охорони здоров'я, обумовленою їх широким розповсюдженням і соціально-медичними наслідками.

Класична епідеміологія розглядає грип як антропонозну інфекцію. З цієї ж позиції розглядається епідемічний процес і його складові частини [1, 2]. Розвиток вірусології дозволив розширити уявлення про різноманіття шляхів циркуляції в природі вірусів грипу, а також про можливість зміни ними біологічних хазяїв і можливості переходу вірусу від людини до тварин і назад [3, 4]. Крім того, можливий «ефект бумеранга», коли люди самі можуть заражати домашніх тварин і птахів вірусом звичайного сезонного грипу, потім, у свою чергу, інфікуватись від них цим же вірусом, але вже генетично модифікованим. Необхідно взяти до уваги, що хоча за ступенем епідемічності такі випадки не зіставні з інтенсивним розповсюдженням вірусів грипу в соціальному середовищі, випадки зміни біологічних хазяїв мають важливе значення в процесах змін мутантів вірусів. Крім створення загрози здоров'ю і життю деяких груп населення, ці процеси стимулюють формування епідемічних варіантів вірусів і навіть пандемічних штамів. Крім того, зараження свійських птиць або тварин грипом може викликати епізоотію серед них, що окрім виникнення загрози здоров'ю людей, спричиняє значні економічні збитки внаслідок загибелі птахів і тварин або масового превентивного їх забою.

Проте, при розробці системи епідеміологічного нагляду і протиепідемічних заходів при грипі тварини і птахи реально не розглядалися як джерела збудника і сприйнятливі організми стосовно людини.

Періодично відзначається поява нових високпатогенних респіраторних інфекцій (атипова пневмонія, пташиний грип A/H5N1, новий пандемічний грип A/H1N1), тісно пов'язаних з тваринним світом, що оточує нас [5, 6]. Епізоотична і епідемічна обстановка у світі стосовно пташиного грипу залишається напруженою, оскільки періодично продовжують реєструватися випадки захворювання як серед птахів, так і серед людей.

Сучасна глобальна епідемічна обстановка з грипу ставить перед охороною здоров'я нові завдання. У цих умовах вельми важливе удосконалення системи епідеміологічного нагляду, здатної стати засобом забезпечення достовірної оцінки епідемічної обстановки, визначення пріоритетів при розробці заходів боротьби із сезонним грипом і контролю появи нових респіраторних інфекцій [7].

Повноцінний комплексний епідеміологічний нагляд за захворюваністю на грип і ГРІ надає

фундаментальну інформацію для визначення груп підвищеного ризику, оцінки епідемічної обстановки, якісного прогнозування захворюваності, обґрунтованого планування тактики профілактичних і протиепідемічних заходів.

Відомості, отримані при епідеміологічному нагляді, є джерелом інформації про інтенсивність епідемічного процесу, його динаміку, територіальний розподіл і структуру (вікову, соціальну, клінічну, етіологічну) для розробки і коректування цілеспрямованих профілактичних і протиепідемічних заходів.

Останні ініціативи ВООЗ визначають необхідність посилення епідеміологічного нагляду за грипом. Виділено декілька пріоритетних видів діяльності, включаючи посилення епідеміологічного нагляду, поглиблення знань про грип і підвищення рівня готовності до змін епідемічної обстановки [7].

За цих умов значущість епідеміологічного нагляду значно зростає, разом з тим ускладнюються його завдання. По-перше, необхідне вивчення інтенсивності епідемічного процесу за місцем і часом, ідентифікація груп населення, більш схильного до захворювання і співвідношення тимчасових тенденцій захворюваності зі змінами чинників ризику в сезонний і міжсезонний періоди. По-друге, нагляд проводиться з метою виявлення раптових групових випадків захворювань або спалахів і проведення епідеміологічного розслідування безпосередньо кожної події. По-третє, система має бути спрямована на оперативне виявлення клінічно тяжких випадків захворювання, визначення їх епідемічності і подальшу етіологічну ідентифікацію. По-четверте, система епідеміологічного нагляду за грипом має бути розроблена з урахуванням можливості антропозоонозного розповсюдження збудника.

Для достовірності результатів епідеміологічного нагляду необхідно забезпечити високий ступінь чутливості і специфічності методу виявлення хворих, які підлягають обліку, і надійність системи збору і передачі даних [7].

Раніше використана в країні система епіднагляду полягала в обліку сумарної кількості виявлених хворих на грип і ГРІ, а також несистемному лабораторному обстеженні невеликої частини хворих (менше 1 % від загальної кількості пацієнтів). Останніми роками діагностика грипу проводилася, в основному, за результатами лабораторного обстеження хворих, що привело до гіподіагностики грипу. Частка грипу в загальній сумі ГРІ за декілька років знизилась з 7-15 % до 0,2-0,3 %.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Аналіз результатів використання такої системи показав її низьку ефективність і нездатність вирішення завдань епідеміологічного нагляду в сучасних умовах. При епіднагляді не враховували хворих на ГРІ нижніх дихальних шляхів і тяжкі гострі респіраторні інфекції (ТГРІ), а також летальні випадки грипу і ГРІ. Не було єдиних критеріїв, що визначають нозологічні форми захворювань дихальних шляхів, які підлягають обліку в системі епіднагляду.

Обстановка, що склалася в світі, визначила гостру необхідність модернізації системи епідеміологічного нагляду за грипом в Узбекистані. На основі «Національної програми Республіки Узбекистан з контролю за грипом і підготовці до пандемії» і «Державної програми задля запобігання епідемій, епізоотій і епізофітій на території Республіки Узбекистан» була розроблена концепція модернізації системи епідеміологічного нагляду грипу і ГРІ. При її розробці враховували положення нових Міжнародних медико-санітарних правил (ММСП) і рекомендації ВООЗ [8, 9].

Концепція модернізації епідеміологічного нагляду за грипом і ГРІ

Метою модернізації було створення високочутливої і високоспецифічної системи виявлення й обліку максимально повної кількості випадків грипу, ГРІ і гострої пневмонії. Розроблений алгоритм оперативного виявлення випадків підозри на захворювання пташиным грипом А/Н5Н1 у разі їх появи на території країни. Облік летальних випадків і ТГРІ обумовлений тим, що крім надання важливої оперативної інформації для коректування роботи лікувальних установ, вони також є індикаторними захворюваннями щодо пташиного грипу А/Н5Н1 й інших вірогідних високопатогенних інфекцій органів дихання.

Впорядкування переліку гострих захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів, що підлягають обліку в системі епідеміологічного нагляду

Відповідно до нової концепції, перелік гострих респіраторних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, що підлягають обліку в системі епідеміологічного нагляду за грипом і ГРІ, наведений відповідно до МКХ-10 [10]. Випадки грипу і гострої пневмонії враховуються як окремі нозологічні форми захворювання. Інші гострі респіраторні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (за класифікацією МКХ-10), враховуються як одна зведена нозологічна форма – ГРІ.

Нагляд за появою нових гострих респіраторних інфекцій

Розпочатий нагляд для виявлення можливих випадків пташиного грипу А/Н5Н1 і нового пандемічного грипу А/Н1Н1-2009, які враховуються як окремі нозологічні форми захворювання (новий пандемічний грип А/Н1Н1-2009 тимчасово, до вичерпання його пандемічного потенціалу).

Нагляд за індикаторними захворюваннями щодо високопатогенних гострих респіраторних інфекцій

Розпочаті облік та епідеміологічне розслідування всіх тяжких і летальних випадків вищеперахованих захворювань (тяжкі гострі респіраторні інфекції – ТГРІ). Облік випадків ТГРІ обумовлений тим, що крім надання важливої оперативної інформації про ступінь патогенності циркулюючих збудників, вони також є індикаторними захворюваннями стосовно пташиного грипу А/Н5Н1 й інших високопатогенних захворювань органів дихання, у разі їх появи.

Облік появи нових джерел вірусів грипу, шляхів і факторів його передачі, контингентів ризику

При розробці модернізованої системи епідеміологічного нагляду та епідеміологічного розслідування випадків грипу і грипозоподібних захворювань почали враховувати нові категорії можливих джерел збудника (дикі й домашні птахи, тварини), пов'язані з цим додаткові шляхи і фактори передачі інфекції та контингенти ризику (особи, які були в близькому контакті з птахами і/або тваринами, а також особи, які приїхали з епідемічно неблагополучних з пташиного грипу або інших високопатогенних респіраторних інфекцій регіонів).

Зміна термінів проведення епідеміологічного нагляду

Раніше оперативний епідеміологічний нагляд за грипом в Узбекистані проводився зазвичай тільки в сезонний період захворюваності грипом (орієнтовно в період між 40-м тижнем поточного і 20-м тижнем наступного року). Проте, оцінка епідеміологічної обстановки у світі з пташиного грипу А/Н5Н1 і останнім часом стосовно нового пандемічного грипу А/Н1Н1 показала, що ризик занесення вірусу на територію країни зберігається цілорічно, незалежно від сезонного періоду. У зв'язку з цим ухвалено рішення про проведення епідеміологічного нагляду за грипом і ГРІ, включаючи ТГРІ, протягом всього року.

Стандартизація параметрів клінічної діагностики грипу, ГРІ і гострої пневмонії

Немає можливості повсюдно проводити специфічне лабораторне обстеження всіх хворих на гострі респіраторні захворювання. Для уніфікації виявлення й обліку хворих, з метою підвищення

чутливості та специфічності нагляду, на всі групи захворювань, що підлягають епідеміологічному нагляду, розроблені стандартні визначення випадку, засновані на наявності найбільш характерних клінічних симптомів захворювання. Відповідно до нової концепції, при виявленні у хворого клінічних симптомів, які відповідають стандартному визначенню випадку тієї або іншої респіраторної інфекції, хворому ставиться попередній діагноз, на підставі якого проводиться облік у системі епідеміологічного нагляду. За наявності у хворого певних стандартних клініко-епідеміологічних даних, додатково проводиться лабораторне обстеження.

При встановленні стандартного клініко-епідемічного визначення підозри на пташиний грип спільно з представниками ветеринарної служби проводиться епізоото-епідеміологічне розслідування, з лабораторним обстеженням на пташиний грип А/Н5N1 методом ПЛР.

При встановленні стандартного клініко-епідемічного визначення підозри на новий пандемічний грип або виявлення хворого на ТГРІ проводиться лабораторне обстеження на новий пандемічний грип А/Н1N1 методом ПЛР.

«Стандартне визначення випадку» не є клінічним керівництвом з діагностики і диференційної діагностики гострих респіраторних інфекцій і призначене тільки для оперативного виявлення й обліку хворих на гострі респіраторні захворювання, що підлягають епідеміологічному нагляду.

Створення двох взаємодоповнюючих систем епідеміологічного нагляду

Система нагляду заснована на 2 складових:

- загальний регіональний облік всіх випадків захворювання, що виявляються у всіх медичних установах, з вибірковою лабораторним обстеженням хворих, за клініко-епідеміологічними показаннями;
- дозорний епідеміологічний нагляд на базі 2-3 медичних установ 6 великих міст, розташованих у різних частинах країни, з лабораторним обстеженням вибіркового репрезентативних груп хворих на гострі респіраторні захворювання.

Забезпечення ефективності епідеміологічного нагляду

Для забезпечення ефективності та своєчасності проведення лікувальних і протиепідемічних заходів, враховуючи швидкий перебіг гострих респіраторних інфекцій, розроблено схему оперативного інформування про виявлених хворих у першу добу з початку захворювання і, за необхідності, екстреної госпіталізації. Основна функція своєчасного виявлення хворих на респіраторні

інфекції, встановлення попереднього діагнозу і подачі відомостей про виявлених хворих покладається на лікарів загальної практики.

Аналіз результатів модернізованого епідеміологічного нагляду за сезон 2009-2010 рр. показав його високий ступінь ефективності.

Література

1. Громашевский Л.В., Вайнтрах Г.М. Частная эпидемиология. – М.: Медгиз, 1947. – 380 с.
2. Жданов В.М. Курс эпидемиологии. – М.: Медгиз, 1958. – 271 с.
3. Распространение гриппа среди людей и домашних птиц в Узбекистане в 1975-1977 гг. / Ильина Т.С., Максумов С.С., Каримова Д.С. и др. // Мед. журнал Узбекистана. – 1980. – № 1. – С. 42-47.
4. Knowledge of zoonoses among those affiliated with the ontario swine industry: A questionnaire administered to selected producers, allied personnel, and veterinarians / Marvin D.M., Dewey C.E., Rajic A. et al. // Foodborne Pathogens and Disease. – 2010. – Vol. 7, N 2. – P. 159-166.
5. Львов Д.К. Новые и вновь возникающие вирусные инфекции // Врач. – 2000. – № 8. – С. 13-14.
6. Герман В., Бровко Л., Спасов А. Про прояви грипу птиці в кациних господарствах півдня України // Ветеринарна медицина (Харків). – 2003. – Вип. 81. – С. 88.
7. Global agenda on influenza surveillance and control. – Geneva: World Health Organization, 2009.
8. Государственная программа по предупреждению эпидемий, эпизоотий и эпизоотий на территории Республики Узбекистан. – Ташкент, 2006. – 141 с.
9. International Health Regulations. – Geneva: World Health Organization, 2005.
10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр, Т-1.

IMPROVEMENT OF EPIDEMIOLOGICAL CONTROL FOR INFLUENZA AND ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

R.A. Rakhimov

SUMMARY. The epidemic situation was analyzed by change in the world by the influenza and some high pathogenic acute respiratory infections. The problems were determined by the epidemiological control for influenza in modern situations and need of the improvement the system of a control. The arrangements were stated by improvement and increasing the effectiveness of the system of the epidemiological control for influenza in Uzbekistan.

Key words: *influenza, acute respiratory infections, epidemiological control.*

Отримано 24.12.2010 р.

Д.В. Самарін

ФАКТОРИ ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ, ЯКІ ЗАПОБІГАЮТЬ РОЗВИТКУ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

Проаналізовано сучасний стан вивчення факторів захисту організму людини, що запобігають розвитку гострих кишкових інфекцій.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, фактори захисту.

Особливостями нормального функціонування слизової оболонки травного каналу (ТК) є інтенсивний контакт з різноманітними антигенами, більшість з яких безпечна для людини, зокрема непатогенні представники нормальної мікрофлори, антигени їжі. Однак, на поверхню слизової оболонки ТК можуть потрапляти й збудники інфекційних захворювань [1]. Потрапляння збудників до кишечника людини не завжди призводить до виникнення кишкової інфекції. Часто збудник ефективно розпізнається та знищується захисними факторами організму без розвитку захворювання. У разі виникнення гострих кишкових інфекцій (ГКІ), фактори захисту організму впливають на їх перебіг та визначають прогноз.

До факторів захисту організму людини, які запобігають розвитку ГКІ, належать: низький рН шлункового соку, слиз, розчинні захисні фактори секретів слизових оболонок (лізоцим, лактоферин, похідні ліпідів), спрямований в один бік рух кишкового вмісту, імунна відповідь, грудне вигодовування (для немовлят), нормальна мікрофлора. Нормальне функціонування вказаних механізмів захисту істотно зменшує ймовірність розвитку ГКІ, тоді як їх порушення призводить до підвищення ризику розвитку кишкових інфекцій. Особи з недостатньою активністю факторів захисту є групою ризику розвитку ГКІ.

Низький рН шлункового соку згубно діє на багатьох збудників ГКІ [2]. Однак, деякі мікроорганізми, такі як шигели, в ході еволюціонування набули стійкості до шлункового соку [3]. Порушення кислотоутворення в шлунку спостерігається при розвитку атрофічного гастриту, застосуванні антацидних препаратів і такої рідкісної у дітей патології, як рак шлунку.

Слиз, який вкриває слизові оболонки людини, складається з глікопротеїну муцину, злущених клітин й складного набору вуглеводних похідних. Завдяки гелеподібній консистенції слиз захищає епітелій слизових оболонок від механічних подразників, є буфером, який стримує коливання рН на поверхні слизової оболонки при різких його змінах у просвіті кишки [4]. Особлива захисна роль слизу полягає в тому, що в ньому є розчинні рецептори адгезії до патогенних мікроорганізмів та їх токсинів, які складаються з вуглеводів. Ці рецептори здатні зв'язувати патогенні мікроорганізми, токсини, перешкоджаючи їх зв'язуванню з клітинами епітелію. Згодом заблоковані слизом патогени виводяться з організму [5, 6].

Розчинні захисні фактори – лізоцим, лактоферин, похідні ліпідів та інші, які присутні в секретах слизових оболонок, здатні згубно діяти на окремі види патогенних мікроорганізмів [7].

Спрямований в один бік рух кишкового вмісту – перистальтика. В нормальних умовах перистальтика спрямовує рух вмісту ТК від краніального кінця організму до каудального, що забезпечує існування в межах однієї травної системи ділянок із різними умовами рН, кількістю мікрофлори, складом ферментів, що є необхідним для нормального перебігу процесів травлення та всмоктування нутрієнтів. Завдяки ортоградному руху кишкового вмісту патогенні мікроорганізми не встигають розмножуватися в проксимальних відділах травної системи, прикріплюватися до кишкової стінки й спричиняти розвиток захворювання [8]. Ортоградний рух кишкового вмісту забезпечується перистальтикою, яка, власне, й сприяє пересуванню кишкового вмісту, та наявності сфінктерів, які перешкоджають його ретроградному руху.

На сьогодні описана велика кількість патологічних станів, що пов'язані з порушеннями направленості в один бік руху їжі в ТК, головними з яких є парез кишечника, порушення функціону-

вання баугінієвої заслінки. Відсутність перистальтики (парез кишечника) супроводжується активним розмноженням мікроорганізмів у тонкій кишці, що призводить до розвитку синдрому надмірного росту бактерій. Порушення функціонування баугінієвої заслінки (ілеоцекального сфінктера) найчастіше відбувається внаслідок оперативних втручань (інвагінація, заворот кишки тощо), в рідкісних випадках описані інші причини розвитку цього стану. При порушенні функціонування баугінієвої заслінки відбувається поширення нормальної мікрофлори з товстої на тонку кишку, що призводить до розвитку синдрому надмірного росту бактерій.

Імунна відповідь забезпечує знищення патогенних мікроорганізмів у разі розвитку ГКІ. Захист слизових оболонок забезпечується функціонуванням так званої спільної імунної системи слизових оболонок, яка функціонує практично автономно від системного імунітету [9]. При розвитку імунної відповіді на слизових оболонках спостерігається підвищення вмісту захисних факторів (у тому числі антитіл), переважно у секретах слизових оболонок. У той же час їх сироваткові рівні зростають незначно або навіть залишаються без змін. Імунокомпетентні клітини, які утворилися під час імунної відповіді в одному локусі слизових оболонок, мігрують між усіма іншими слизовими оболонками організму, в секретах яких можна знайти відповідні антитіла [10].

Особливістю, яка відрізняє місцевий імунітет від системного, є протизапальна спрямованість імунної відповіді, яка реалізована на слизових оболонках. Це пов'язано з тим, що розвиток запалення слизових оболонок є небезпечним процесом для макроорганізму у зв'язку з підвищенням проникливості для мікроорганізмів. Тому фактори місцевого імунітету, насамперед IgA, здатні знешкоджувати патогени, не індукуючи розвиток запалення. Складові системи клітинної ланки місцевого імунітету представлені у ТК у вигляді поодиноких клітин, розсіяних у підслизовому шарі стінки кишечника та у вигляді скупчень лімфоїдної тканини – мигдаликів, пейєрових бляшок.

Якщо під час ГКІ не відбувалося гематогенної дисемінації збудника, системна відповідь на цей патогенний мікроорганізм не виражена, а часто навіть відсутня. Цим можна пояснити той факт, що в більшості випадків ГКІ не вдається встановити зростання специфічних антитіл у сироватці крові. Вироблення захисних факторів специфічного імунітету відбувається лише після контакту з патогеном, тому при першому потрапленні збудника до

організму минає певний час від інфікування до розвитку захисту. При повторних контактах цей час скорочується.

Хоча імунна відповідь є потужним захисним фактором, який обмежує розвиток ГКІ, але деякі мікроорганізми в ході еволюції набули властивостей не лише уникати дії імунної системи, але й використовувати її для проникнення до організму людини [2, 3]. Зокрема сальмонели використовують поглинальні здатності М-клітин пейєрових бляшок для того, щоб потрапити до підслизового шару стінки кишки. Сальмонели після фагоцитівання здатні пригнічувати процеси внутрішньоклітинного перетравлення, спричиняючи незавершений фагоцитоз. Перебуваючи у фагоцитах, вони захищені від впливу інших захисних факторів організму. Є величезна кількість різноманітних серотипів у межах окремих видів мікроорганізмів, кожен з яких потребує специфічної імунної відповіді. Тому навіть невдовзі після перенесеної ГКІ, спричиненої тим чи іншим патогеном, при інфікуванні іншим серотипом людина може захворіти знову.

Грудне вигодовування для немовляти є не лише харчуванням, але й важливим фактором захисту [11]. У грудному молоці можна визначити численний набір розчинних (гуморальних) захисних факторів, клітинні елементи. Гуморальні захисні механізми представлені неспецифічними розчинними факторами (лізоцим, лактоферин, ліпідні похідні та ін.) та антитілами. У грудному молоці домінує секреторний IgA. Також є імунокомпетентні клітини (фагоцити, лімфоцити). Крім речовин, які мають безпосередню захисну дію, грудне молоко містить сполуки, які сприяють дозріванню та диференціюванню ентероцитів немовляти, забезпечують нормальний перебіг процесів формування місцевого захисту [12].

Відомо, що плазматичні клітини, які виробляють антитіла, здатні мігрувати організмом. Розвиток імунної відповіді в одній ділянці слизової оболонки супроводжується утворенням антитіл на інших ділянках. Якщо в матері новонародженої дитини розвивається ГКІ, й відповідно, на слизових оболонках ТК розпочинається імунна відповідь, плазматичні клітини мігруватимуть з кишечника в інші слизові оболонки. Одним із переважуючих у цій ситуації шляхів міграції буде міграція плазматичних клітин з кишечника до молочної залози. Відповідно в грудному молоці жінки з ГКІ будуть визначатися антитіла саме до тих збудників, які спричинили в неї це захворювання.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Новонароджена дитина, яка перебуває в тісному контакті з матір'ю й має високий ризик інфікування, буде захищена завдяки наявності специфічних антитіл до цього (актуального!) збудника. Якщо все-таки в дитини й виникне ГКІ, вона буде перебігати набагато легше, ніж якщо дитина не отримувала грудного вигодовування від своєї матері. Тому якщо в матері немовляти розвивається ГКІ, грудне вигодовування слід продовжувати, дотримуючись принципів особистої гігієни. Обмеження можуть бути пов'язані лише з необхідністю надання матері допомоги у зв'язку із загрозливими для життя станами [13].

Нормальна мікрофлора. Слизові оболонки ТК нерівномірно колонізовані бактеріями, які перебувають у сапрофітних та симбіотичних відносинах з організмом людини [14]. Нормальна мікрофлора людського організму перебуває у стані динамічної рівноваги, для якого характерні випадкові коливання чисельності окремих видів мікроорганізмів зі збереженням на практично сталому рівні їхньої загальної кількості [15]. Найбільші мікробна маса та видовий спектр мікроорганізмів представлені в ротовій порожнині та товстій кишці. У той же час у стравоході, шлунку, тонкій кишці практично відсутня постійна мікрофлора. Нормальну мікрофлору можна розділити на просвітну та пристінкову. Власне нормальною мікрофлорою, для якої характерний відносно постійний склад, є пристінкова флора, тоді як просвітна мікрофлора складається з мікроорганізмів, які відшарувалися від поверхні слизової оболонки, а також мікроорганізмів, які проходять по ТК людини транзитом. Протягом життя людини спостерігаються зміни як у якісному, так і у кількісному складі нормальної мікрофлори.

Серед бактерій, які існують на поверхні слизових оболонок ТК, домінують облигатно анаеробні організми, які в аеробних умовах, при контакті з киснем повітря, гинуть [16]. Співвідношення кількості анаеробних та факультативно аеробних мікроорганізмів вражає: так, на 100 облигатно анаеробних бактерій припадає лише 1 факультативно аеробний організм.

Варто зауважити, що для культивування анаеробів необхідне використання спеціальних пристроїв – анаеростатів, які є дорогими і складними в обслуговуванні. До того ж їх практично немає в закладах практичної охорони здоров'я. Забір матеріалу від хворого для дослідження складу нормальної кишкової мікрофлори повинен відбуватися в анаеробних умовах, наприклад, стериль-

ним катетером, уведеним у кишку з аспірацією в герметичну пробірку з живильним середовищем зі зниженим тиском, заповнену газовою сумішшю без кисню. Можна зробити висновок, що неможливо в умовах звичайної бактеріологічної лабораторії адекватно оцінити склад нормальної мікрофлори травного каналу.

Нормальна мікрофлора відіграє важливу роль у захисті організму людини від патогенних мікроорганізмів. Ця захисна роль нормальної мікрофлори реалізується завдяки конкуренції з патогенними мікроорганізмами за поживні речовини, вітаміни, мікроелементи; конкуренції за рецептори на поверхні ентероцитів. Деякі представники нормальної мікрофлори здатні продукувати речовини, які пригнічують ріст патогенних бактерій. Захисні можливості нормальної мікрофлори характеризуються існуванням так званої колонізаційної резистентності, яка полягає у тому, що нормальна мікрофлора активно витісняє чужорідні мікроорганізми.

Крім власне захисту представники нормальної мікрофлори сприяють нормальному перебігу процесів травлення, синтезують деякі вітаміни. Завдяки впливу нормобіоти кишечника в сироватці крові людини визначаються ізогемаглютиніни (антитіла до антигенів груп крові системи АВ0).

Слід застерегти читачів від сприйняття представників нормальної мікрофлори як абсолютно безпечних, не шкідливих для людини мікроорганізмів. На сьогодні описано багато випадків [17-20], коли представники нормальної мікрофлори спричиняли розвиток у людини тих чи інших патологічних станів, а саме представники нормальної мікрофлори є причиною розвитку синдрому надмірного росту бактерій, вони здатні спричинити сепсис, продукти їхнього метаболізму, які всмоктуються у кров, є токсичними для організму і тому погіршують перебіг фулмінантного гепатиту.

Нормальною мікрофлора може бути тільки тоді, коли вона не лише відповідає нормі за якісним і кількісним складом, але й перебуває у відведених їй природою місцях людського організму, за умови нормального функціонування імунної системи.

Таким чином, в організмі людини є різноманітний набір захисних факторів, що перешкоджають розвитку ГКІ. Дослідження функціонального стану факторів захисту організму дозволяє оцінити сприйнятливості людини до кишкових інфекцій, а їх модуляція може впливати на перебіг цих захворювань.

Література

1. Slack E., Hapfelmeier S., Stecher B. Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism // *Science*. – 2009. – Vol. 325, N 5940. – P. 617-620.
2. Bacterial killing in gastric juice – effect of pH and pepsin on *Escherichia coli* and *Helicobacter pylori* / Zhu H., Hart C.A., Sales D., Roberts N.B. // *J. Med. Microbiol.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1265-1270.
3. Gordon J., Small P.L.C. Acid Resistance in Enteric Bacteria // *Infect. Immunity*. – 1993. – P. 364-367.
4. Host immune response to antibiotic perturbation of the microbiota // *Mucosal Immunology*. – 2010. – Vol. 3. – P. 100-103.
5. Dimerization of the human MUC2 mucin in the endoplasmic reticulum is followed by a N-glycosylation-dependent transfer of the mono and dimers to the Golgi apparatus / Asker N., Axelsson M.A.B., Olofsson S.-O., Hansson G.C. // *J. Biol. Chemistry*. – 1998. – Vol. 273, N 30. – P. 18857-18863.
6. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases / McGuckin M.A., Eri R., Simms L.A. et al. // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2009. – Vol. 15, N 1. – P. 100-113.
7. Menard S., Forster V., Lotz M. Developmental switch of intestinal antimicrobial peptide expression // *J. Experim. Med.* – 2008. – Vol. 205, N 1. – P. 183-193.
8. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection / Deitch E.A., Bridges W.M., Ma J.W. et al. // *Am. J. Surgery*. – 1990. – Vol. 159, N 4. – P. 394-401.
9. Kaiserlian D., Cerf-Bensussan N., Hosmalin A. The mucosal immune system: from control of inflammation to protection against infections // *J. Leukocyte Biology*. – 2005. – Vol. 78. – P. 311-318.
10. Suzuki K., Meek B., Doietal Y. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2004. – Vol. 101, N 7. – P. 1981-1986.
11. Newburg D., Walker W.A. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk // *Pediatric research*. – 2007. – Vol. 61, N 1. – P. 2-8.
12. Claud E.C., Savidge T., Walker W.A. Modulation of human intestinal epithelial cell IL-8 secretion by human milk factors // *Pediatric Research*. – 2003. – Vol. 53. – P. 419-425.
13. Pickering L.K., Morrow A.L. Factors in human milk that protect against diarrheal disease // *Infection*. – 1993. – Vol. 21. – P. 355-357.
14. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine / Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A. et al. // *Science*. – 2001. – Vol. 291. – P. 881-884.
15. Diversity of the human intestinal microbial flora / Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. // *Science*. – 2005. – Vol. 308. – P. 1635-1638.
16. Hines J., Nachamkin I. Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 23, N. 1. – P. S97-S101.
17. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy / Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R. et al. // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 115, N 1. – P. 178-181.
18. Antony S.J. Lactobacillae: an emerging cause of infection in both the immunocompromised and the immunocompetent host // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2000. – Vol. 92. – P. 83-86.
19. Lactobacillae in three patients with AIDS / Horwath C.A., Furseth H.A., Larson A.M. et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 21. – P. 1460-1462.
20. Antony S.J., Stratton C.W., Dummer J.S. Lactobacillus bacteremia: description of the clinical course in adult patients without endocarditis // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 23. – P. 773-778.

PROTECTION FACTOR HUMAN BODY, PREVENTS THE DEVELOPMENT OF ACUTE ENTERIC INFECTIONS

D.V. Samarin

Analyzed the present state of the study factors of protection of the human body, prevents the development of acute intestinal infections.

Key words: acute intestinal infection, protective factors.

Отримано 30.12.2010 р.

М.М. Савула

ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ І ВАГІТНІСТЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Огляд присвячений проблемі поєданого захворювання ВІЛ/туберкульоз у вагітних. Висвітлено небезпеку цієї патології для здоров'я і життя матері та новонародженого, особливості діагностики, лікування і профілактики за даними літератури, а також згідно з рекомендаціями ВООЗ і чинними інструкціями.

Ключові слова: ВІЛ-асоційований туберкульоз і вагітність, діагностика, лікування і профілактика.

Захворюваність на туберкульоз, як і на ВІЛ-інфекцію, у жінок найвища в репродуктивному віці. Тому закономірно впливає проблема ВІЛ-асоційованого туберкульозу у вагітних і породіль. У країнах, де ВІЛ-інфекція давно набула значного поширення, таке поєднане захворювання вважають серйозною причиною материнської смертності і захворювання новонароджених. Це особливо стосується країн із значною розповсюдженістю туберкульозу і низьким рівнем економічного розвитку, зокрема низки країн Азії і Африки [1-5]. Згідно з цими даними, захворювання ВІЛ-інфікованої жінки на туберкульоз сприяє частішій (до 25-45 %) передачі ВІЛ-інфекції дітям, які зазвичай народжуються передчасно (66 %) з низькою масою тіла (49 %). Одночасно існує високий ризик передачі дітям туберкульозної інфекції. При спостереженні за 82 вагітними жінками з ВІЛ-асоційованим туберкульозом та їх дітьми в 11 ВІЛ-позитивних новонароджених встановлено вертикальну передачу туберкульозної інфекції. Всі ці діти померли до 10-го місяця життя [6].

У країнах пострадянського простору останніми роками ВІЛ-інфекція набула значного поширення. Так, у Росії з 1999 до 2005 рр. народжувало більше 27000 ВІЛ-інфікованих жінок [7], а до 2008 р. – 51920. Подібна тенденція відмічена і в Україні. Рівень поширення ВІЛ-інфекції серед вагітних зріс з 686 в 1998 р. [8] до 2769 – у 2006 р. У 2009 р. народилася 3741 дитина від ВІЛ-інфікованих матерів. У цьому ж році підтверджено ВІЛ-інфекцію у 86 дітей. На тлі епідемії туберкульозу частіше трапляються випадки ВІЛ-асоційованого туберкульозу серед вагітних.

Діагностика туберкульозу у ВІЛ-позитивних вагітних не відрізняється від його діагностики у ВІЛ-негативних осіб. Це й урахування контакту з хворим-бактеріовиділювачем, аналіз клінічних симптомів, мікроскопія і куль-

туральне дослідження харкотиння на мікобактерії туберкульозу, загальноприйняті лабораторні дослідження, рентгендіагностика, туберкулінові проби. Проте необхідно враховувати, що туберкульоз у III-IV стадіях ВІЛ-інфекції часто перебігає атипово, має схильність до генералізації, незвичну нижньочасткову локалізацію в легенях, рідше виявляють порожнини розпаду і бактеріовиділення, а проба Манту при зниженні CD4 до 200 клітин/мм³ і менше може бути негативною [9]. Рентгенологічне дослідження бажано проводити на малодозових цифрових апаратах з екранізацією живота [10]. Діагностика утруднена і через можливість приєднання інших ВІЛ-асоційованих захворювань. Враховуючи значну небезпеку ВІЛ-асоційованого туберкульозу для матері і дитини, у перелік обстеження жінок включений тест на вагітність [11].

У літературі є низка повідомлень про ВІЛ-асоційований туберкульоз у вагітних і породіль, його прогресуючий перебіг. 10 випадків смертей у вагітних і породіль з поєднанням ВІЛ-інфекції і туберкульозу у південному регіоні описали О.К. Асмолов і співавт. [12]. У 5 жінок причиною смерті був дисемінований туберкульоз легень, в 1 – інфільтративний, в 1 – фіброзно-кавернозний і у 3 – дисемінований туберкульоз з множинними локалізаціями процесу. У всіх випадках смерть жінок наставала після пологів, абортів чи викидня. При гістологічному дослідженні автоспійного матеріалу уражених органів виявлено переважання альтеративно-ексудативних специфічних змін з генералізацією процесу, а також ознаки бактерійно-грибкових уражень і сепсису.

Із 2 вагітних жінок з ВІЛ-асоційованим туберкульозом, описаних авторами із м. Луганська [13], одна померла на 20-му тижні вагітності від міліарного туберкульозу легень, друга – з вогнищевим туберкульозом легень, продовжує лікування після пологів. Трагічно завершилося захворювання у двох жінок, що лікувалися у Львівському тубдиспансері. Одна із них, яка вживала наркотичні речовини, народила семимісячну дитину і померла після пологів в результаті прогресування генералізованого туберкульозу, ускладненого кандидозом. Друга пацієнтка, з більш торпідним перебігом захворювання, народжувала на фоні ВІЛ/туберкульозу двічі і померла після других пологів [10].

Лікування туберкульозу у вагітних жінок з поєднанням туберкульозу і ВІЛ-інфекції має бути інтенсивним і повноцінним. Його проводять згідно із стандартними схемами ВООЗ. Одночасно необхідно враховувати певні протипоказання для окремих туберкулостатиків (зокрема аміноглікозидів) під час вагітності. Американська Торакальна Спілка і ВООЗ найбільш безпечними під час вагітності вважають ізоніазид, рифампіцин, етамбутол [14] і не рекомендують піразинамід. Вказують також на підвищену гепатотоксичність ізоніазиду у післяпологовий період [15]. Проте у випадку поєднаної інфекції ВІЛ/туберкульоз використовують всі необхідні (крім аміноглікозидів) медикаменти, які можуть поліпшити стан здоров'я хворої [11], зокрема вважають, що ефективність режиму, який включає піразинамід, перевищує ризик його несприятливої дії на плід [16]. При хронічному чи свіжому хіміорезистентному туберкульозі легень, коли доводиться застосовувати більш токсичні препарати II ряду, вагітним не призначають капреоміцин і етіонамід/протіонамід [10, 17].

Значно ускладнюється лікування за необхідності одночасного призначення вагітній і антиретровірусних (АРТ) і протитуберкульозних препаратів, тому що воно пов'язане з підвищеним ризиком медикаментозних ускладнень [18, 19]. У вагітних показання для призначення АРТ і протитуберкульозної терапії такі ж, як і у невагітних [11]. Для визначення тактики АРТ у вагітних з ВІЛ-асоційованим туберкульозом і профілактичного їх застосування у жінок та новонароджених підкреслюється важливість моніторингу CD4 клітин [20].

Найчастіше АРТ призначають хворим на активний туберкульоз після завершення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії. При цьому можливий синдром відновлення імунної системи – тимчасове загострення клінічних проявів захворювання. Одночасно слід пам'ятати, що дуже ефективний протитуберкульозний препарат рифампіцин активує систему цитохромів Р-450 печінки, які метаболізують інгібітори протеїнази і нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази. Це призводить до різкого зниження рівня цих препаратів у крові, неповного пригнічення реплікації вірусу та ризику формування медикаментозної резистентності. Тому у невагітних пацієнток, за необхідності використання цих антиретровірусних препаратів, зазвичай замінюють рифампіцин на рифабутин [9, 11]. Можливий вплив цього препарату на плід вивчений недостатньо. Ці особливості необхідно враховувати при плануванні комбінованої терапії вагітних.

Не менш важливе питання профілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих вагітних і у новонароджених.

Показання для хіміопрофілактики у ВІЛ-інфікованих вагітних не відрізняються від показань у невагітних і зумовлені високим ризиком виникнення у них туберкульозу [21-24]. Трьохмісячні курси двома протитубер-

кульозними препаратами або 6-12-місячні курси лише ізоніазидом призначають ВІЛ-інфікованим жінкам, у яких встановлено контакт з хворим на активну форму туберкульозу протягом останнього року; пацієнткам, у яких виявлено залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу. Хіміопрофілактику також призначають у випадках встановлення віражу туберкулінової проби, гіперергічної реакції на туберкулін або збільшення папули на 6 мм і більше порівняно з попереднім роком, а також при негативній реакції на туберкулін на фоні зниження CD4 до 200 клітин/мм³ і менше, коли виникає необхідність призначення антиретровірусної терапії. Відомості про чутливість до туберкуліну можна отримати за умови щорічного проведення туберкулінодіагностики. Вагітність не є протипоказанням для виконання туберкулінової проби і не спотворює її результатів [25]. Важливість хіміопрофілактики у ВІЛ-інфікованих осіб ілюструє положення про необхідність її проведення при латентному туберкульозі навіть у I триместрі вагітності у країнах з відносно невисоким рівнем захворюваності на туберкульоз, де показання для проведення превентивного лікування під час вагітності дуже обмежені [14].

Що стосується вакцинації БЦЖ новонароджених від ВІЛ-позитивних матерів, то згідно чинної у нас інструкції [26], її можливо виконувати лише після остаточного виключення ВІЛ-інфекції у дитини (не раніше 18 міс.) Грудне вигодовування немовлят також не рекомендовано ВІЛ-інфікованим матерям і матерям, хворим на активний туберкульоз. У той же час ВООЗ вважає, що в країнах зі значним поширенням туберкульозу вакцину БЦЖ можна вводити всім дітям, за винятком дітей з клінічними симптомами СНІДу, відповідно до національного календаря профілактичних щеплень [9]. Позитивний ефект від імунізації в таких країнах перевищує її можливі негативні наслідки. Цікавими є спостереження Lallement-le Couert S. із Конго і Уганди, де відмічено, що у разі щеплення БЦЖ ВІЛ-позитивних немовлят у перші дні після народження, кількість ускладнень не була більшою порівняно зі здоровими дітьми. На підставі цього вважають, що в період новонародженості, коли ще не сформувався імунodefіцит, вакцинація БЦЖ є безпечною і здатна запобігти розвитку генералізованої туберкульозної інфекції. В пізніші терміни вакцинації можливі частіші ускладнення, включно з дисемінацією вакцини БЦЖ. Деякі автори вважають також можливим вигодовування дитини ВІЛ-інфікованої матері зцідженим материнським молоком після його термічної обробки [19].

Завдяки широкому впровадженню останніми роками превентивного лікування, спрямованого на запобігання передачі ВІЛ-інфекції від матері дитині, кількість випадків зараження дітей від матерів різко знизилася. Тому, враховуючи високий ризик захворювання на туберкульоз, з 2007 р. в Росії дозволено (за відсутності

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

імунодефіциту) щеплення вакциною БЦЖ-М дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями [27].

У загальному вагітність і пологи погіршують перебіг як туберкульозу, так і ВІЛ-інфекції, тому висловлюються про небажаність виношування вагітності такими жінками [13]. Щодо контрацепції, то відомо, що рифампіцин і деякі антиретровірусні препарати сприяють зниженню естрогенів у крові, при цьому відповідно знижується ефективність гормональних контрацептивів, тому слід рекомендувати інші протизаплідні засоби [11].

Проблема ВІЛ-асоційованого туберкульозу і вагітності в найближчі роки, очевидно, залишиться актуальною, тому необхідне її подальше вивчення і вироблення чітких рекомендацій щодо виявлення, лікування і профілактики обох захворювань у вагітних жінок і новонароджених.

Література

1. In utero HIV infection in pregnancies complicated by tuberculosis in Durban, South Africa / Pillay T., Adhikari M., Coovadia H.M. et al. // Arch. Dis. Childhood Fetal and Neonatal Edition. – 2004. – Vol. 89. – P. 468-469.
2. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa / Khan M., Pillay T., Moodley J. et al. // AIDS. – 2001. – Vol. 14. – P. 1857-1863.
3. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations of resource settings / Pillay T., Khan M., Moodley J. et al. // Lancet Infect. Dis. – 2004. – Vol. 4, N 3. – P. 155-165.
4. Powrie R.O. Drugs in pregnancy. Respiratory disease // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2001. – N 6. – P. 913-936.
5. Thillagavathie P. Current issues in maternal and neonatal tuberculosis: impact of the HIV-1 epidemic // Semin. Neonatal. – 2000. – N 3. – P. 189-196.
6. Vertical transmission of mycobacterium tuberculosis in Kwa Zulu Natal: impact of HIV-1 coinfection / Pillay T., Sturm A.W., Khan M. et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 59-69.
7. Клевко Н.И., Аксенова В.А. Проблемы сочетания ВИЧ и туберкулезной инфекции у детей (эпидемиология, вакцинопрофилактика, диагностика и превентивное лечение // Probl. tub. i bol. legkikh. – 2008. – № 11. – С. 30-35.
8. Запорожан В.Н., Посохова С.Н. ВИЧ-инфекция и беременность // Мистецтво лікування. – 2004. – № 6 (12). – С. 25-27.
9. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. Туберкульоз. ВІЛ-інфекція та СНІД. – К.: Здоров'я, 2004. – 200 с.
10. Савула М.М., Сахелашвілі М.І., Сливка Ю.І. Туберкульоз і вагітність. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – 191 с.
11. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію / МОЗ України. – К., 2008. – 63 с.
12. Асмолов О.К., Павлова О.В., Котлярова П.Д. Клініко-морфологічні особливості перебігу туберкульозу у вагітних, які мешкають у південному регіоні України // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 2. – С. 168-169.
13. Долинська М.Г., М'якоткіна Д.Г. Вагітність і туберкульоз: найближчі і віддалені наслідки // Зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2009. – С. 239-241.
14. Bergeron K.G., Bonebrake R.G., Gray C.J. Tuberculosis in pregnancy: current recommendations for screening and treatment in USA // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. – 2004. – Vol. 2, N 4. – P. 589-598.
15. Moulding T.S., Redeker A.G., Kanal G.C. Twenty isoniazid associated death in one state // Rev. Respir. Dis. – 1989. – Vol. 140. – P. 700-705.
16. Division of Tuberculosis Elimination // National Center for HIV, STD and TB Prevention. – 2002.
17. Про затвердження стандарту медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз: Наказ № 600 від 22.10.2008. – Київ, 2008. – 116 с.
18. Недзельський Н. Жизнь с ВИЧ. Туберкулез и ВИЧ // Russian AIDS Banner Network /- AIDS. ru. – 2009.
19. Antiretroviral treatment changes in adults from Cote d'Ivoire: the roles of tuberculosis and pregnancy / Messou E., Anglaret X., Duvignac J. et al. // Pediatric AIDS Foundation, California, USA, 2008.
20. Adhikari M. Tuberculosis and tuberculosis/HIV co-infection in pregnancy // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2009. – Vol. 14, N 4. – P. 234-240.
21. Диференціальна діагностика та інші проблеми туберкульозу в клінічних ситуаціях / Савула М.М., Фомічова Н.І., Кравченко Н.С. і ін. / За ред. В.І. Петренка, М.М. Савули. – Тернопіль: ТДМУ, 2009. – 244 с.
22. Vo Q.T., Stettler W., Crowley K. Pulmonary tuberculosis in pregnancy // Prim. Care Update Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 7. – P. 244-249.
23. Про затвердження інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз: Наказ МОЗ України № 385 від 09.06.2006. – Київ, 2006. – 82 с.
24. Виявлення ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу та диспансерне спостереження за хворими: Методичні рекомендації / Фещенко Ю.І., Черенько С.О., Александріна Т.А., Антоняк С.М. – Київ, 2005. – 37 с.
25. Eriksen N.L., Helgott A.N. Cutaneous energy in pregnant and nonpregnant women with human immunodeficiency virus // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 6, N 1. – P. 13-17.
26. Інструкція про застосування. БЦЖ Вакцина SSI|Vaccine BCG SSI. Вакцина для профілактики туберкульозу, жива, суха. – 2008. – 4 с.
27. Проблемы туберкулеза у детей, рожденных от матерей, больных ВИЧ-инфекцией / Батыров Ф.А., Киселевич О.К., Шамуратова Л.Ф. и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 54-58.

HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS AND PREGNANCY

M.M. Savula

SUMMARY. Review is dedicated to the problem of tuberculosis, associated with HIV, in pregnant women. Based on literature, WHO guidelines and actual instructions was evaluated the danger of this pathology for health and life of mother and newborn; peculiarities of diagnostics, treatment and prophylactics.

Key words: HIV-associated tuberculosis in pregnancy, diagnostics, treatment, prophylactics.

Отримано 14.08.2010 р.

ПАМ'ЯТІ ВОЛОДИМИРА ТАРАСОВИЧА ГОНЧАРЕНКА



23 січня 2011 р. кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією Одеського національного медичного університету та Одеська міська клінічна інфекційна лікарня зазнали великої втрати – на 62-у році життя помер доцент кафедри, кандидат медичних наук, інфекціоніст вищої категорії Володимир Тарасович Гончаренко.

В.Т. Гончаренко народився 4 грудня 1949 р. у с. Врадіївка Кривоозерського району Миколаївської області. Після закінчення середньої школи навчався у Чернівецькому, а потім – в Одеському медичному інституті ім. М.І. Пирогова, який закінчив у 1972 р. Ще в студентські роки, у 1970 р., Володимир Тарасович працював в осередку холери в Одесі, в міській клінічній інфекційній лікарні.

Свою професійну діяльність В.Т. Гончаренко починав як лікар-реаніматолог в Херсонській міській інфекційній лікарні. Саме там відбулося становлення його як лікаря-інфекціоніста-реаніматолога, що дозволило стати організатором реанімаційної служби Одеської міської клінічної інфекційної лікарні.

Із 1979 р. Володимир Тарасович починає працювати в Одеському медичному інституті ім. М.І. Пирогова, спочатку асистентом кафедри інфекційних хвороб, а з 1993 р. – доцентом цієї ж кафедри.

За майже 40 років відданої роботи на ниві охорони здоров'я В.Т. Гончаренко пройшов шлях від лікаря до спеціаліста вищої кваліфікації, наукового працівника і талановитого викладача вищої медичної школи. Багаторічна практика дозволила йому досконало оволодіти мистецтвом діагностики і лікування.

Він був знавцем історії та літератури, мав оригінальну думку з багатьох питань, прищеплював інтерес до них своїм учням і колегам. Володів іскрометним гумором і самоіронією. В.Т. Гончаренко був безкорисливою, безвідмовною людиною, для якої життя і піклування про хворих було на першому місці.

Крім лікувальної, педагогічної і наукової роботи (він автор понад 50 наукових праць) В.Т. Гончаренко, мав значне громадське навантаження: працював заступником декана міжнародного факультету, а також очолював відділ міжнародних зв'язків Одеського державного медичного університету.

«Світячи іншим, згораю сам» – це був девіз всього його життя.

Світла пам'ять про Володимира Тарасовича Гончаренка – лікаря, вченого, педагога, старшого товариша – назавжди залишиться в серцях його вдячних учнів і колег.

*Колектив кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією Одеського національного
медичного університету,
Одеської міської клінічної інфекційної лікарні,
друзі, колеги, учні.*

Отримано 22.02.2011 р.

ПЕРШИЙ КОНГРЕС ЄВРО-АЗІЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА З ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

З 1 по 3 грудня 2010 р. у м. Санкт-Петербург відбувся Перший Конгрес Євро-Азійського товариства з інфекційних хвороб (ЄАТІХ), організований Євро-Азійським товариством з інфекційних хвороб, Комітетом з охорони здоров'я уряду Санкт-Петербурга. В організаційний комітет увійшли провідні вчені із різних країн: почесним головою був академік РАМН професор Покровський В.І. (Росія), головою – академік РАМН професор Лобзін Ю.В. (Росія). Співголовили професори Алшинбаєва Г.У. (Казахстан), Амброзайтис А. (Литва), Андрейчин М.А. (Україна), Ахмедова М.Д. (Узбекистан), Семенов В.М. (Білорусь). До складу організаційного комітету також увійшов ряд визначних вчених-інфекціоністів з України.

У Конгресі взяло участь понад 150 представників Росії, Республіки Білорусь, України, Казахстану, Литви, Молдови, Киргизстану, Узбекистану та інших країн. До складу делегації з України, яку очолив президент Асоціації інфекціоністів України член-кор. НАМНУ професор М.А. Андрейчин, увійшли професори Чемич М.Д. (СумДУ), Руденко А.О. (КНДІЕІХ), Чабан Т.В. (ОДМУ), Васильєва Н.А. (ТДМУ), Чернишова Л.І. (КМАПО), Бережнов В.В., науковці Виговська О.В., Борщов С.Г., Трихліб В.І. та ін. Було зроблено біля 90 доповідей.

Робота Конгресу розпочалась з організаційних зборів, на яких академік РАМН професор Ю.В. Лобзін доповів про роботу, здійснену з організації ЄАТІХ, а відповідальні секретарі оргкомітету – доценти В.М. Волжанін і М.Ф. Лебедев – про проблеми з юридичної реєстрації цього товариства, його статут, емблему та склад і закликали представників інших країн, які ще не увійшли до ЄАТІХ, приєднатися до цієї організації.

У пленарному засіданні були заслухані доповіді видатних вчених. В.П. Сергієв (Москва) наголосив про загрозу епідемічних ускладнень малярії та вірусних гарячок на півдні Європи і Росії у зв'язку з розповсюдженням їхніх відомих та нових переносників. Франко де Роза (Італія) розповів про сучасні аспекти інфекційних хвороб в Італії; звернув увагу присутніх на загальну для усіх країн проблему – не треба доручати діагностику і передавати лікування інфекційних хворих лікарям інших спеціальностей, бо від цього страждають як самі хворі (відсутність специфічної терапії, диспансеризації), так і оточуючі (не проводяться протиепідемічні заходи, специфічна профілактика).

Цікавою була доповідь М.А. Андрейчина (Тернопіль) «Біоетичні та духовні основи медичної допомоги інфек-

ційним хворим». Доцільність її продиктована актуальними проблемами, що склалися в медицині в Україні і на післярадянському просторі в нових історичних умовах. Інфекційні хвороби найчастіше уражають саме бідні верстви населення, а розшарування суспільства на дуже багатих і дуже бідних посилюється; досі немає державної програми зі зниження шкоди від інфекційних хвороб. Повільно, але неухильно збільшується сектор приватної медицини, який бере на себе надання допомоги інфекційним хворим, не витримуючи ряд вимог проти-епідемічного характеру. Викладені основні принципи біоетики в діяльності лікаря. Зазначено, що переважна кількість лікарів не володіють методом емпатії – співпереживання або відчуттів іншої особи, що веде до кращого порозуміння. Як приклад, наведено перелік біоетичних проблем при ВІЛ-інфекції, який складається з клінічних, клініко-соціальних та соціальних аспектів. Обговорено поняття «нооетики». Підкреслено історичне значення високодуховних лікарів і ченців – таких, як святий Пантелеймон і Агапіт Печерський. Повернуто із забуття в Україні ім'я святого Роха. Закінчив свою доповідь М.А. Андрейчин наступним: «Ми впевнені, що наука і духовність – два крила небесного птаха, що несе людство в краще майбутнє».

К.В. Жданов (Санкт-Петербург) доповів про досвід взаємодії та перспективи співпраці військових і цивільних інфекціоністів. Доповідь В.В. Рассохіна (Санкт-Петербург) була присвячена вторинним і соматичним захворюванням, які розвиваються на фоні ВІЛ-інфекції/СНІДу, обговорювались питання необхідних скринінгових досліджень і подальшої лікувальної тактики. ВААРТ значною мірою зменшує пошкодження, що спричинює ВІЛ-інфекція, сприяє зниженню захворюваності та смертності, однак необхідно знаходити розумний баланс між користю від ВААРТ та її токсичними ефектами.

М.М. Клишко (Санкт-Петербург) навів сучасні рекомендації з діагностики і лікування інвазивних мікозів, зокрема у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Діагностика ґрунтується як на стандартних мікробіологічних методиках, так і на визначенні специфічних антигенів у крові та лікворі. Доповідач звернув увагу на те, що стартова терапія повинна починатись з вориконазолу та каспофунгіну з подальшим переходом на флюконазол у високих дозах.

В.І. Кожокару (Молдова) доповів про власний досвід та підходи до інтенсивної терапії тяжких форм пандемічного грипу у вагітних.

Наступні засідання відбувались у режимі секційних та у вигляді «круглих столів», причому одночасно в трьох різних приміщеннях, так що вдалось охопити далеко не все цікаве.

На сателітному симпозиумі, присвяченому оптимізації Календаря щеплень, з доповідями виступили С.М. Харит (Санкт-Петербург), Л.І. Чернишова (Київ), Т.В. Черняєва (Санкт-Петербург), М.П. Костинов (Москва), а також поза програмою – головний педіатр МОЗ України В.В. Бережнов. Наголошувалось на правових та етичних моментах вакцинації, створенні колективного імунітету, безпечності вакцин, використанні комбінованих вакцин, обговорювались переваги вакцин з безклітинним кашлюковим компонентом, Пентаксим, Пневмо-23.

Окреме засідання було присвячено питанням імунодіагностики та імунотерапії при інфекційних захворюваннях. У доповіді Н.Б. Серебряної (Санкт-Петербург) були представлені доімунні (нормальна мікробіота) та імунні фактори захисту, роль інтерферонів І типу, апоптозу, наведено клінічні та лабораторні ознаки імунної дисфункції. В.М. Семенов (Вітебськ, Білорусь) розповів про імунопрепарати різного походження, механізми їх дії, показання та методики їх застосування у певних клінічних ситуаціях. Доповідь В.К. Козлова (Санкт-Петербург) була присвячена імуноорієнтовній терапії інтерлейкіном-2. Н.В. Скрипченко (Санкт-Петербург) доповіла про сучасні технології діагностики та лікування нейроінфекцій у дітей.

Доповіді І.Г. Германенко (Мінськ, Білорусь) і Р.Х. Бегайдарової (Караганда, Казахстан) були присвячені клініко-епідеміологічному обґрунтуванню заходів профілактики грипу та РС-інфекції і невідкладній терапії при ГРВІ у дітей, Т.В. Сологуб (Санкт-Петербург) – противірусній та імуномодуючій терапії грипу, В.О. Ісакова (Санкт-Петербург) – сучасній фармакотерапії герпесвірусних інфекцій.

Паразитарним захворюванням людини було присвячено 2 засідання. Зацікавила учасників Конгресу доповідь М.Д. Чемича (Суми) «Клініко-епідеміологічна характеристика сучасного опісторхозу», про що свідчило жваве обговорення після її завершення. Автор наголосив на важливості і актуальності проблеми, адже в Україні другий за величиною осередок опісторхозу, де рівень інвазованості населення коливається у межах 10-80 %, а на Сумщині показник захворюваності найвищий (34,6 на 100 тис. населення). Сучасні підходи до терапії хронічного опісторхозу із застосуванням індукторів інтерфероногенезу навели Г.Г. Імамбаєва, Г.У. Алшинбаєва (Астана, Казахстан). О.Я. Адоева і співавт. (Санкт-Петербург) провели аналіз захворюваності на ехінокоз у деяких регіонах Російської Федерації, А.З. Кутманова (Бішкек) – паразитарних хвороб (гельмінтозів) у Республіці Киргизстан, В.Я. Бекиш (Вітебськ,

Білорусь) доповідав про клініко-епідеміологічні особливості нематодозів і методи їх терапії у Білорусі. Дуже цікавою і несподіваною, яскравою, барвисто ілюстрованою була доповідь Е.А. Чернікової і В.П. Сергієва (Москва) про «Паразитарне божевілля чи модулювання паразитами поведінки своїх хазяїв». С.С. Козлов (Санкт-Петербург) доповідав про лабораторну діагностику паразитозів і пов'язані з нею міфи сучасності. А.М. Аллахвердієв (Туреччина) представив мікрокультуральний метод діагностики лейшманіозу. Поза програмою Н.А. Васильєва (Тернопіль) у доповіді «Особливості діагностики та лікування лямбліозу при алергічних дерматитах» довела ефективність включення протипаразитарної терапії у комплексне лікування поєднаної патології. Розроблений новий підхід до діагностики лямбліозу з використанням вітаміну В₁₂.

На двох секціях з вірусних гепатитів були представлені доповіді Є.В. Есауленко (Санкт-Петербург) «Етіотропна терапія цирозів печінки вірусної етіології», Н.В. Дунаєвої (Санкт-Петербург) «Морфогенез ЦП вірусної етіології», Е.Р. Манапової (Казань) «Досвід противірусної та імунокоригуючої терапії ХГС». Про досвід застосування мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні вірусного ЦП доповів В.М. Циркунов (Гродно, Білорусь), можливості трансплантації при ЦП – О.А. Герасимова і співавт. (Санкт-Петербург).

На Конгресі розглянуті також питання:

- проблем фіброзу при вірусних захворюваннях печінки;
- етіотропної терапії тяжких інфекцій в епоху глобального розповсюдження резистентності збудників;
- проблем гострих кишкових інфекцій;
- нейроінфекцій;
- бактеріальних інфекцій;
- кліщових інфекцій.

За результатами роботи Конгресу ухвалено рішення та рекомендації, зазначено, що проведення наступного Конгресу відбудеться у 2012 р.

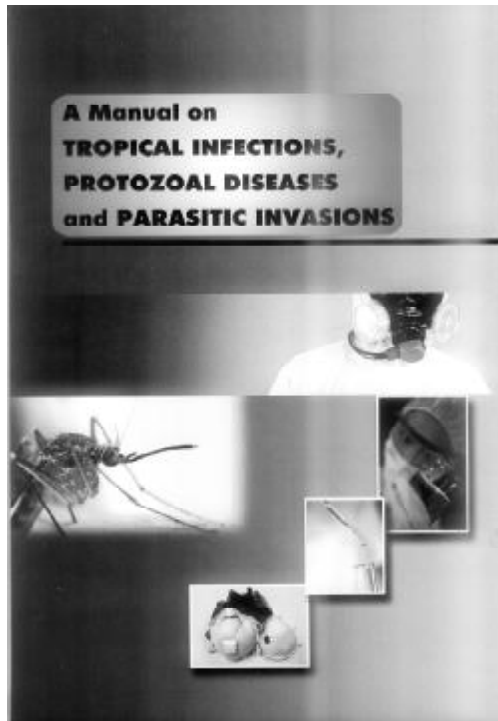
Матеріали Конгресу опубліковано в «Журналі інфектології». – 2010. – Т. 2, № 4.

Член-кор. АМН проф. М.А. Андрейчин і проф. М.Д. Чемич відвідали НДІ Грипу Північно-Західного відділення РАМН, Національний центр ВООЗ з грипу, де ознайомилися з напрямками роботи. При зустрічі з директором інституту академіком РАМН Кисельовим О.І. йшла мова про подальшу наукову співпрацю з Тернопільським державним медичним університетом ім. І.Я. Горбачевського та Сумським державним університетом. З цієї метою будуть укладені угоди про співробітництво.

Проф. М.Д. Чемич (Суми),
проф. Н.А. Васильєва (Тернопіль).

Отримано 30.01.2011 р.

**Zhydkikh V., Zaitsev I., Miroshnichenko V., Chebalina E., Tuynov V.,
Zaplotnaya A., Salonikidi A., Kiriyyenko V. A manual on tropical
infections, protozoal diseases and parasitic invasions. — Донецьк, 2010.
— 358 с.**



Актуальність нового англомовного посібника з тропічних хвороб, протозойних захворювань і паразитарних інвазій не викликає жодних сумнівів. Тропічні хвороби були і залишаються важливим фактором, який суттєво впливає на тривалість життя та якість здоров'я населення багатьох країн переважно із жарким кліматом. Низький рівень санітарної культури частини населення і розвитку медичної служби, недостатнє харчування, своєрідність способу життя визначають особливості клінічного перебігу багатьох захворювань. Більше половини людства уражене паразитами, що є основною причиною смертності у країнах, які розвиваються. У розвинутих країнах більшу загрозу вони становлять для осіб, які отримували імуносупресивну терапію, і ВІЛ-інфікованих. Нові досягнення фундаментальної науки допомогли краще зрозуміти механізми передачі, патофізіологічні зміни, поліпшили діагностичні можливості, що сприяє ефективнішій боротьбі із паразитарними хворобами.

Всесвітня організація охорони здоров'я загострила увагу світової спільноти на актуальності паразитарних захворювань і виділила серед них п'ять основних, які завдають найбільшої шкоди – малярію, трипаносомоз, лейшманіоз, шистосомоз і філяріоз.

Орієнтуючись на сучасні потреби, автори обговорюваного посібника детально розглянули найбільш актуальні тропічні інфекції, протозойні і паразитарні інвазії.

Посібник складається з п'яти розділів. У першому подано інформацію про вірусні геморагічні гарячки. Із сучасних позицій розглянуто їх етіологію, епідеміологію, патогенез, клініку, діагностику, лікування й профілактику. Згадані такі рідкісні нозології, як Південно-американські, Rift Valley та гарячку Західного Нілу. Акцентовано увагу на принципах організації амбулаторно-поліклінічного і стаціонарного лікування, що буде особливо корисним для практичної охорони здоров'я.

Друга частина книги присвячена висвітленню рикетсіозів: епідемічного та ендемічного тифів, тифоїдних гарячок (Скелястих Гір, марсельської, кенійської, африканської, індійської гарячок), цуцугамуші, гарячки Ку та деяких інших. Нозології описані за уніфікованою схемою.

У третій частині йдеться про поворотний тиф, хворобу Лайма. Остання стає актуальною і для України через нашествя кліщів і масовість укусів ними останніми роками.

У четвертій частині висвітлюються протозойні інвазії: малярія, амебіаз, трипаносомоз, лейшманіоз, токсоплазмоз. Звичайно, малярії відведено чільне місце, оскільки щорічно на це захворювання страждає 500 млн осіб, приблизно 3,5 млн гине. Авторами наведено особливості перебігу і лікування малярії у вагітних й дітей.

П'ята частина посібника містить інформацію про найбільш поширені гельмінтози, їх класифікацію. Читач почерпне чіткі відомості про їх географічне поширення, природний резервуар, морфологію, життєвий цикл і патогенність паразита, епідеміологію, лабораторну діагностику, лікування та профілактику.

Книга написана на основі опрацювання 367 найновіших англомовних джерел літератури. Варто відзначити логічну побудову, багатий ілюстративний матеріал. У таблицях вміло узагальнені численні дані, що допома-

гає легшому сприйняттю матеріалу для пересічного читача. У цілому книга читається з інтересом. Чомусь не вказано місце і рік видання книги та назву видавництва.

Оскільки в Україні збільшується число іноземних студентів-медиків, видання цього англomовного навчального посібника дуже на часі. Книга також буде

корисна в післядипломному вдосконаленні лікарів-інфекціоністів, лікарів загальної практики й сімейної медицини, фахівців профілактичної медицини.

*Член-кор. НАМН України, проф. М.А. Андрейчин,
доц. В.О. Качор (Тернопіль).*

© Андрейчин М.А., Барштейн В.Ю., 2011
УДК 61(09)(477)

Думанський Ю.В., Синяченко О.В. Історія медицини України в дзеркалі фалеристики. Каталог медичних знаків. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. — 320 с.



Щойно побачила світ фундаментальна праця відомих колекціонерів і видатних вчених із Донецька членів-кореспондентів НАМН України, професорів Ю.В. Думанського та О.В. Синяченка «Історія медицини України в дзеркалі фалеристики. Каталог медичних знаків» – найбільш повне видання на цю тему з кольоровим зображенням і описом понад 1800 знаків, що стосуються української медицини, її славних сторінок у минулому й у наші дні.

Окремі розділи присвячені організації охорони здоров'я, Українському Червоному Хресту, медичним навчальним, науково-дослідним і лікувальним закладам, а також аптекам, медичним музеям, виставкам, бібліотекам, підприємствам, відомим вченим. Один з авторів цього унікального твору зізнався, що колекціонуванням і дослідженням медичних знаків, значків і жетонів, які прямо чи опосередковано причетні до медицини в Україні, займається понад 40 років, і це захоплення не тільки приносить йому нові знання, розширює світогляд, але й викликає естетичну насолоду.

Найбільший розділ книги займає ілюстративний опис наукових форумів з різних спеціальностей: терапевтичних, хірургічних, стоматології, педіатрії, акушерства і гінекології, неврології, рефлексотерапії і психіатрії, анестезіології, реаніматології, інтенсивної терапії й медицини катастроф, гігієни і санітарії, інфекційних хвороб, епідеміології, бактеріології і паразитології, рентгенології та радіології, анатомії, гістології та ембріології, патологічної фізіології, фармакології, фармації, біохімії та лабораторної справи.

Науковцям і лікарям, які професійно пов'язані з інфекційними та паразитарними хворобами, особливо цікаво буде ознайомитись з історичними подіями і особистостями в цій важливій ділянці медицини через призму фалеристики. Немало читачів уперше мають змогу побачити зображення почесного знака Червоного Хреста, виготовленого на вшанування видатного українського епідеміолога Д.К. Заболотного (1866-1929), який зробив неоціненний внесок у вияснення природних осередків чуми. Привертають увагу медаль «За припинен-

РЕЦЕНЗІЇ

ня чуми в Одесі, 1887» і знак для посадових осіб за боротьбу з чумою, якими уряд Російської імперії нагородив багатьох лікарів і фельдшерів.

Наведено низку значків, виготовлених для делегатів і учасників різних наукових форумів інфекціоністів або інших фахівців за участю лікарів-інфекціоністів: I Все-союзного з'їзду інфекціоністів (Київ, 1979 р.), VII і IX з'їздів епідеміологів, мікробіологів та інфекціоністів України, I і III пленумів правління Науково-медичного товариства інфекціоністів України, Всесоюзного пленуму правління Наукового товариства інфекціоністів (Тернопіль, 1987 р.), I науково-практичної конференції інфекціоністів України з проблеми інфекційного гепатиту, VII Всесоюзної науково-практичної конференції лікарів із проблеми лептоспірозу (Київ, 1979 р.), V Всесоюзної наради інфекціоністів і паразитологів з проблеми опісторхозу (Полтава, 1969 р.). До виготовлення частини значків із цієї серії мав пряме відношення і співавтор цієї рецензії.

Серед значків є й такі, що пов'язані з проведенням інших інфектологічних форумів – паразитологів, епідеміологів, мікробіологів, лікарів з медичної географії, спільних зібрань санітарних лікарів і епідеміологів, бактеріологів і епідеміологів тощо.

Привертає увагу різноманіття форм, розмірів і кольорів значків, використаних шрифтів і стилів рисунків. Книга дає змогу скласти цілісне уявлення про пласт української культури, що матеріалізований в фалеристиці.

Можна годинами гортати сторінки, знаходячи цікаві факти з історії медицини, та отримувати гарні враження від побачених значків. Якщо врахувати, що зорова пам'ять міцніша за інші види запам'ятовування, то стає зрозумілим велике пізнавальне значення багатющого ілюстративного матеріалу, що містить ця книга.

Майже у кожному знаку відчувається бажання творця лаконічно подати відомості й уникнути зайвої деталізації. Окремі знаки відзначаються оригінальністю, цікавою вдалою композицією та високою художньою якістю, вони – мініатюрний витвір мистецтва. Трапляються менш вдалі вироби й такі, що штампують загальновідомі символи і не мають жодної авторської деталі.

Текстовий супровід значків у цілому подано в лаконічній формі, що й притаманне каталогам. Разом з тим, книга містить немало вдалих коротких екскурсів у минуле, які зацікавлять читачів своєю точністю і незаангажованим поданням. Відчувається, що автори, досвідчені науковці, об'єктивно висвітлюють минуле нашої медицини.

На завершення відзначимо, що Ю.В. Думанський і О.В. Синяченко, користуючись об'єктами, які вивчає допоміжна історична дисципліна – фалеристика, створили цінний посібник з історії медицини, який безперечно знайде вдячного читача.

*Чл.-кор. НАМН України, проф. М.А. Андрейчин,
старший наук. співробітник,
канд. техн. наук В.Ю. Барштейн (Тернопіль, Київ).*