

1(71)2013

- Парвовірусна інфекція
- Гепатит С
- Інфекційний мононуклеоз
- ВІЛ-інфекція
- ГРІ
- Пращець

1(71)2013

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 (заступник головного редактора),
І.М. Кліщ,
Л.Я. Ковальчук,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
Л.Т. Котляренко,
С.О. Крамарєв,
В.Ф. Марієвський,
І.О. Ситник,
М.Д. Чемич,
Ю.І. Фещенко,
Л.С. Фіра.

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),
І.П. Колеснікова (Київ),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В.П. Малий (Харків),
В.І. Матяш (Київ),
Л.В. Мороз (Вінниця),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
Є.В. Нікітін (Одеса),
Г.К. Палій (Вінниця),
К.С. Плочев (Софія, Болгарія),
В.І. Покровський (Москва, Росія),
А.О. Руденко (Київ),
О.В. Рябоконт (Запоріжжя),
Е. Савов (Софія, Болгарія),
М.С. Суремченко (Дніпропетровськ),
А.Ф. Фролов (Київ),
Л.А. Ходак (Харків),
В.П. Широбоков (Київ),
А.М. Щербінська (Київ),
О.О. Ярош (Київ).

Всеукраїнський 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 31252273210444 в
ГУДКСУ в Тернопільській обл.;
МФО 838012.

Видання журналу рекомендоване вченою радою Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (протокол № 12 від 26.03.2013 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 26.03.2013 р.

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

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

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

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Матейко Г.Б., Горбаль Н.Б. (Івано-Франківськ)

Роль парвовірусів у патології людини: вивчені та невивчені аспекти

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Боброва І.А. (Київ)

Антитіла до інтерферону при лікуванні хворих на гепатит С залежно від стану щитоподібно залози

Козько В.М., Могиленець О.І., Меркулова Н.Ф., Соломенник Г.О., Бондаренко А.В., Юрко К.В., Єкімова Н.О., Нікітіна В.В. (Харків)

Клініко-лабораторні показники у хворих на інфекційний мононуклеоз різної етіології

Бобровицька А.І., Яценко І.В., Швецова Н.В., Орленко В.В. (Донецьк, Маріуполь Донецької обл.)

Особливості диференційної діагностики інфекційного мононуклеозу та оптимізація терапії

Москалюк В.Д., Баланиук І.В. (Чернівці)

Кількісна і видова характеристика мікрофлори товстої кишки хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД

Меленко С.Р. (Чернівці)

Вплив антиретровірусної терапії на стан імунної системи та показники гемограми хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД

Герасименко Т.В. (Одеса)

Динаміка показників смертності та відносний ризик смерті від хвороби, зумовленої ВІЛ, залежно від геостатусу в Одеській області (2005-2010 рр.)

Бессараб М.Ю. (Чернівці)

Концентрація інтерферону-альфа, імуноглобулінів основних класів і кількість імунокомпетентних клітин периферичної крові хворих на паратиф

Дикий Б.М., Кондрин О.Є., Ткачук З.Ю., Процик А.Л., Мазурок У.Я. (Івано-Франківськ)

Лікування та профілактика кору із використанням препарату нуклекс

Одинець Т.М., Каримов І.З., Шмойлов Д.К., Лось-Яценко Н.Г., Одинець О.А. (Сімферополь)

Особливості антиендотоксичного імунітету і ендогенно метаболічної інтоксикації при ГКІ ротавірусно та ротавірусно-бактерійної етіології

Ткаченко С.О., Зіміна М.С. (Харків)

Алгоритм діагностики гелікобактерного інфікування дітей, хворих на ешерихіоз

Полов'ян К.С., Чемич М.Д. (Суми)

Мікробіотичні та фармакоекономічні аспекти раціонального лікування гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами

CONTENTS

EDITORIAL

Mateyko H.B., Horbal N.B. (Ivano-Frankivsk)

5 The Role of Parvoviruses in Human Pathology: Investigated and Unknown Aspects

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Bobrova I.A. (Kyiv)

13 Antibodies to Interferon During Treatment of Hepatitis C patients Depending on the State of Thyroid Gland

Kozko V.M., Mohylenets O.I., Merkulova N.F., Solomenyuk H.O., Bondarenko A.V., Yurko K.V., Yekimova N.O., Nikitina V.V. (Kharkiv)

17 Clinic and Laboratory Indices in Patients with Infectious Mononucleosis of Different Etiology

Bobrovytska A.I., Yatsenko I.V., Shvetsova N.V., Orlenko V.V. (Donetsk, Mariupol Donetsk region)

20 Peculiarities of Differential Diagnostics of Infectious Mononucleosis and Optimization of Therapy

Moskalyuk V.D., Balanyuk I.V. (Chernivtsi)

24 Quantitative and Specific Description of Colon Microflora for Patients with HIV-Infection/AIDS

Melenko S.R. (Chernivtsi)

29 Influence of Antiretroviral Therapy on the Immune System and Hemogram Indicators at Patients with HIV/AIDS

Herasymenko T.V. (Odesa)

34 Dynamics of the Death Rate Indices and Relative Risk of Death Due to HIV Disease Caused by HIV Depending on Geostatus in Odesa Region (2005-2010)

Bessarab M.Yu. (Chernivtsi)

40 The Concentration of Interferon-Alpha, Immunoglobulins of Basic Classes and the Number of Immunocompetent Cells in the Peripheral Blood in Patients with Parainfluenza

Dykyi B.M., Kondryn O.Ye., Tkachuk Z.Yu., Protsyk A.L., Mazurok U.Ya. (Ivano-Frankivsk, Kyiv)

44 Treatment and Prophylaxis of Measles Using the Nuklex

Odynets T.M., Karimov I.Z., Shmoylov D.K., Los-Yatsenko N.H., Odynets O.A. (Simferopol)

47 Feature of Antiendotoxin Immunity and Endogenous Metabolic Intoxication in Acute Intestinal Infection of Rotaviral and Rotavirus-Bacterial Etiology

Tkachenko S.O., Zimina M.S. (Kharkiv)

53 Algorithm of Diagnostics of H. pylori Infection Among Children with Escherichiosis

Polovyan K.S., Chemych M.D. (Sumy)

57 Microbiotic and Pharmacoeconomic Aspects of Efficient Treatment of Acute Intestinal Infections Caused by Conditionally Pathogenic Microorganisms

ЗМІСТ

Васильєва Н.А., Івахів О.Л., Іщук І.С., Сверстюк В.В.,
Дивоняк О.М. (Тернопіль)

Правець: проблема стара, але не вирішена

Ліпковська І.В. (Одеса)

Патоморфологічна діагностика токсоплазмозу

Кучма І.Ю. (Харків)

Гетерогенність за критеріями біологічних властивостей та чутливості до протимікробних засобів бактерій роду *Streptococcus*, вегетуючих у дихальній системі хворих на пневмонію дітей

Бакуменко А.В., Бірюкова С.В., Давиденко М.Б. (Харків)

Склад мікрофлори, вилучено у хворих з гнійно-деструктивними ускладненнями пневмонії

Славина Н.Г., Постнов О.В., Нікітіна О.В., Авербух Л.Г.,
Поздняков С.В. (Одеса)

Детермінанти поведінкової моделі хворих на коінфекцію ВІЛ/туберкульоз

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Копча В.С., Завіднюк Н.Г., Ничик Н.А., Лебеза К.М., Іщук
І.С., Борак В.П. (Тернопіль, Київ)

Сучасні етіотропні протівірусні хіміопрепарати

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

Антивірусна активність циклоферону в етіотропній терапії гепатиту С

Юнгарева І.Х., Ніколов В.В., Маріна С.С. (Софія, Болгарія;
Тернопіль)

Некротизуючий фасцит – повідомлення випадку й огляд літератури

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Зінчук О.М., Яворський І.Г., Бідюк Ю.Б. (Львів)

До 125-річчя від дня народження професора Вітольда Ліпінського

РЕЦЕНЗІЇ

Андрейчин М.А. (Тернопіль)

Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках. Руководство по проблеме вирусных гепатитов для врачей-интернов и слушателей ФПДО / Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, А.Б. Герасун, Е.Ю. Малинникова, М.И. Михайлов. – Львов : Кварт, 2012. – 122 с.

CONTENTS

Vasylieva N.A., Ivakhiv O.L., Ishchuk I.S., Sverstiuk V.V.,
Dyvoniak O.M. (Ternopil)

61 Tetanus: the Problem is Old, but isn't Resolved

Lipkovska I.V. (Odesa)

65 Pathomorphological Diagnostics of Toxoplasmosis

Kuchma I.Yu. (Kharkiv)

69 Heterogeneity Under the Criteria of Biological Properties and Sensitivity to Antimicrobial Remedies of Bacteria of Genus of *Streptococcus* Vegetated in Breathing System in Children with Pneumonia

Bakumenko A.V., Biriukova S.V., Davydenko M.B. (Kharkiv)

74 Composition of the Microflora Withdrawn in Patients with Festering-Destructive Complications of Pneumonia

Slavina N.H., Postnov O.V., Nikitina O.V., Averbukh L.H.,
Pozdnyakov S.V. (Odesa)

77 The Behavioral Model Determinants of Patients Coinfected with HIV and Tuberculosis

REVIEWS AND LECTURES

Kopcha V.S., Zavidnyuk N.H., Nychyk N.A., Leheza K.M.,
Ishchuk I.S., Borak V.P. (Ternopil, Kyiv)

84 Modern Causal Antiviral Drugs

Bondarenko A.M. (Kryvy Rih Dnipropetrovsk region)

95 Antiviral Activity of Cycloferon at the Etiotropic Therapy of Hepatitis C

Yungareva I.Ch., Nikolov V.V., Marina S.S. (Sofia, Bulgaria;
Ternopil)

101 Necrotizing Fasciitis – Case Report and Review of the Literature

JUBILEES AND EVENTS

Zinchuk O.M., Yavorsky I.H., Bidiuk Yu.B. (Lviv)

106 To the 125 Anniversary of Professor Vitold Lipinsky

BOOK REVIEW

Andreychyn M.A. (Ternopil)

108 Viral Hepatitis in the Charts, Tables and Figures. The Handbook on Viral Hepatitis Problem for Medical Interns (Interuship Doctors) and Students of Postgraduate Education / B.A. Herasun, R.Yu. Hrytsko, A.B. Herasun, E.Yu. Malinnikova, M.Y. Mikhaylov. – Lviv : Kwart, 2012. – 122 p.

© Матейко Г.Б., Горбаль Н.Б., 2013
УДК 616.9+616-022.36

Г.Б. Матейко, Н.Б. Горбаль

РОЛЬ ПАРВОВІРУСІВ У ПАТОЛОГІЇ ЛЮДИНИ: ВИВЧЕНІ ТА НЕВИВЧЕНІ АСПЕКТИ

Івано-Франківський національний медичний університет



Представлено сучасні дані про парвовірусну інфекцію як міждисциплінарну проблему. Описано епідеміологію та клінічні прояви інфекційних хвороб, спричинених парвовірусами – B19, недавно відкритими бокавірусом людини та парвовірусом 4. Висвітлено зв'язок парвовірусної інфекції з широким спектром патологічних станів у людини.

Ключові слова: парвовіруси, патологія людини.

Парвовірусна інфекція (ПВІ) повсюдно поширена у світі. На сьогодні доведено роль у формуванні патології вагітності, серйозний вплив на здоров'я імунокомпрометованих осіб і пацієнтів з порушенням кровотворення. Проте клінічні форми згідно з МКХ-10 представлені тільки п'ятью хворобою (B08.3) і ПВІ неуточненими (B34.3).

Поширення ПВІ в Україні залишається невідомим. Відсутня інформація про типові для цієї інфекції сезонні спалахи в нашій країні. Досі не проводиться діагностика ПВІ при рутинному обстеженні вагітних. Чимало випадків викиднів, загибелі плода, анемії, хронічних артритів та гарячкових станів залишаються без встановлено етіології. Причиною цього, на нашу думку, є мала доступність для пацієнтів обстеження на ПВІ та не-

достатня обізнаність практикуючих лікарів з цією патологією.

Лікування хворих на ПВІ у протоколах діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей, затверджених наказом МОЗ України № 354 від 2004 року, не передбачено. Навіть така відома форма ПВІ, як інфекційна еритема, також не згадується в протоколах. Тому вважаємо за доцільне ознайомити практичних лікарів зі станом проблеми ПВІ в Україні.

Серед відомих науці парвовірусів патогенними для людини є збудник інфекційної еритеми – парвовірус B19, що належить до роду *Erythrovirus*, а також бокавірус людини, віднесений до роду *Bocavirus* (*Human bocavirus* – HBoV), та парвовірус людини 4 (PARV4). Якщо перший з них відомий ще з минулого століття, то два інші віруси відкрито зовсім недавно – у 2005 році. На відміну від них аденоасоційовані віруси (AAB), що належать до роду *Dependovirus*, є непатогенними для людини і широко використовуються як терапевтичні вектори в людській генній терапії.

На сьогодні роль парвовірусів як інфекційних агентів у виникненні різних патологічних станів продовжує активно вивчатись. Зокрема, з парвовірусом B19 асоціюються такі стани, як інфекційна еритема (відома задовго до виділення збудника), неімунна водянка плода, внутрішньоутробна загибель плода, анемія, апластичні кризи, гепатити, міокардити, артрити. Виявлено вірус B19 у деяких пацієнтів з некротичним васкулітом, хворобою Кавасакі, Шенляйн-Геноха, не виключається його роль у розвитку синдрому хронічної втоми. Після перенесеної парвовірусної інфекції можуть виникати менінгіти, енцефаліти, інша неврологічна патологія [1, 2].

Парвовірус 4 (PARV4) в основному виявляється у крові споживачів ін'єкційних наркотиків і людей, яким проводилися переливання препаратів крові. Його знаходили в інших тканинах, проте досі не виявлено чіткого зв'язку цього вірусу з певни-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ми нозологіями [3]. НBoV був уперше виявлений у мазках з дихальних шляхів у дітей, пізніше епідеміологічно доведено його зв'язок з цими інфекціями [2, 4].

Єдине, що сьогодні можна стверджувати: перелік B19-асоційовано патології далеко не повний і буде розширюватись, коли вчені знайдуть відповіді до тих загадок, які перед ними ставлять парвовіруси.

Мета – проаналізувати дані літератури з проблем діагностики та лікування захворювань, спричинених парвовірусами, з'ясувати значимість парвовірусно інфекції в патології людини.

Етіологія. Свою назву представники родини парвовірусів отримали через розміри та фізичні властивості. «Parvum» в перекладі з латинської мови – «маленький» (найменші за розмірами ДНК-вмісні віруси, що уражають клітини ссавців). Збудники не мають ліпідно оболонки, що дає їм змогу витримувати високі температури і значні коливання рН дезінфекційних розчинів. Парвовірус B19 є одним із найбільш стійких у зовнішньому середовищі вірусів [5].

Парвовірус B19 належить до односпіральних ДНК-вмісних вірусів, складається з 32 капсомерів, кожний з яких представлений трьома структурними білками: VP-1, VP-2, VP-3. Високоспецифічні для парвовірусу VP-1 і VP-2 є сильними імуногенами [6].

Єдино клінічно класифікації ПВІ не існує. В МКХ-10 інфекцію віднесено до розділу B34 «Вірусні інфекції неуточно локалізації», підрозділу B34.3 «Парвовірусні інфекції, неуточнені». Описано різні клінічні стани, що пов'язують з ПВІ, яку спостерігають значно частіше, ніж вважали раніше [2].

Аналіз генома і амінокислотної послідовності кодованих НBoV білків дозволив віднести вірус до роду *Bocavirus*, в який входять 2 віруси: бичачий парвовірус (*bovine parvovirus* – BPV) і вірус собак (*minute virus of canines* – MVC). Таким чином, назву роду бокавірус отримано в результаті комбінації перших двох літер слів «bovine» і «canine» [7, 8].

Епідеміологія. Парвовірусна інфекція поширена повсюдно. Частота виявлення серологічних маркерів залежить від віку і зростає від 2-10 % у віці до 5 років до 40-60 % в осіб молодого та середнього віку і до 85 % у старшій віковій групі. Джерело інфекції – людина. Шляхи передачі: повітряно-крапельний, гемоконтактний, при трансплантації органів, вертикальний – від матері до плода [9]. Як правило, захворюваність спостері-

гається в кінці зими, весною, на початку літа, спорадична або у вигляді спалахів у колективах. Для парвовірусів характерна періодичність росту і спадів захворюваності з дворічним інтервалом. Зазвичай, хворіють діти, які мають тісний і тривалий контакт з хворим, що свідчить про невисоку контагіозність B19-інфекції (за даними різних авторів, від 10 до 60 %) [10].

Частота виявлення вірусно ДНК у препаратах донорської крові становить 1 на 3000 зразків, якщо на даній території немає епідемії, і збільшується до 1 на 167 у період епідемії [11].

Епідеміологія PARV4-інфекції значно відрізняється від інших парвовірусів. Механізми передачі PARV4-інфекції залишаються до кінця не зрозумілими, перші серологічні дослідження свідчать переважно про парентеральний механізм передачі [12]. У своєму дослідженні X.Yu et al. виявили, що PARV4 циркулював у Шанхаї протягом останніх 50 років, частка інфікованого населення – 22 % [12]. Значно частіше виявляється PARV4 в інфікованих вірусами гепатитів В і С порівняно зі здоровими. Патогенез ко-інфікування PARV4 з іншими патогенами потребує подальшого вивчення. Частота виявлення PARV4 у здорових контрольно групи – 16-22 %, HCV-інфікованих – 33 %, HBV-інфікованих – 41 %, при цьому PARV4 був єдиним виявленим з парвовірусів. Незважаючи на часту асоціацію PARV4-інфекції з HCV- та HBV-інфекціями, вона не обтяжує перебіг цих захворювань [12].

S. Yang та ін. вивчали поширеність PARV4-інфекції серед ВІЛ-інфікованих осіб у Тайвані. Відсоток PARV4 IgG-серопозитивних серед споживачів ін'єкційних наркотиків, гомосексуалістів та гетеросексуалістів склав відповідно 73,9, 71,2 і 58,8 %, а IgM-серопозитивних – 40,5, 16,7 і 17,6 %. Персистенція анти-PARV4 IgM виявлена в двох гомосексуалістів протягом 9 і 21 місяців відповідно, тому виявлення анти-PARV4 IgM не завжди відповідає недавньому інфікуванню [13].

Дослідження C.P. Sharp та ін. серед жителів африканських країн поставило нові запитання щодо епідеміології цієї інфекції. Виявлено часту серопозитивність до вірусного протеїну 2 PARV4 серед дорослого населення в цьому регіоні (Буркіна Фасо – 37 %; Камерун – 25%; Демократична Республіка Конго – 35 %; Південна Африка – 20 %), що дозволяє думати про альтернативні механізми передачі інфекції. Отримані дані узгоджуються з доказаною за допомогою ПЛР PARV4-віремією, очевидно пов'язаною з гострою інфекцією

серед дітей раннього віку в сільській місцевості Гани, сусідньо до Буркіна-Фасо, де можуть існувати подібні умови для передачі вірусу. В досліджуваній групі не виявлено парентерального контакту, інфекція частіше зустрічалася в сім'ях з низьким соціально-економічним статусом і осіб, що живуть поблизу рік, без домашнього водозабезпечення [14].

Бокавірус людини почали виявляти з 2005 року у дітей із захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів практично у всіх регіонах світу, що свідчить про широке поширення інфекції. Відомо два циркулюючих генотипи HBoV: ST1 та ST2. Залишається незрозумілим, чи є між цими варіантами які-небудь відмінності в біологічних і/або патогенних характеристиках. Вірус поширений у Швеції, Австралії, Франції, Японії, США [6, 7]. Хворіють на бокавірусну інфекцію люди різного віку, найчастіше діти віком до 3 років (63 %). Зокрема, дослідження, проведене у Китаї Х.-W. Qu та ін., виявило переважання цієї інфекції серед новонароджених і дітей молодшого віку [15, 16]. В Іспанії HBoV виявлено у 9,1 % дітей з гастроентеритом, у частини з цих дітей були симптоми респіраторно інфекції. Також вперше доказано екскрецію вірусу з фекаліями [16], до цього часу вірус виявляли лише у мазках з дихальних шляхів. У сироватці крові дітей віком 1 і 2 місяці антитіла до HBoV виявлені відповідно в 92 і 64 % випадків внаслідок пасивно передачі від матері. У віці 4 місяці частка серопозитивних дітей знижувалась до 25 %, а у віці 5 місяців і більше зростала до 41 %, у дітей старше за 2 роки становила 85 % [8, 17].

Патогенез. Вірус B19 тропний до клітин, які швидко проліферують. Рецептором для збудника є груповий антиген крові P, який міститься на поверхні людських еритроцитів, еритроцитарних клітин-попередників, мегакаріоцитів і гемопоетичних клітин печінки та селезінки плода, клітин серця, плаценти. Тканинна специфічність обумовлює відповідні клінічні ураження [18-20].

Частота виявлення Р-антигену серед європейців 75-80 %. В еритроцитах більшості Р-негативних людей міститься особлива субстанція P2. В еритроцитах крові Р-позитивних осіб Р-антиген названий антигеном P1. Згідно з трьохалельною теорією успадкування антигенів системи P, в одному автосомному алельному локусі є три алельні гени – P1, P2 і p, що контролюють поліморфізм системи. Алель P1 домінує над P2 і p, алель P2 домінує над рецесивним алелем p. За відсутності

Р-антигену інвазія і реплікація вірусу не відбуваються [6].

При потраплянні вірусу в організм вірусемія, як правило, розвивається через 7 днів і зберігається на високому рівні у більшості випадків до 7 днів. На 10-12-й дні після інфікування у сироватці крові виявляють специфічні IgM, які досягають максимального рівня на 21-24-й дні. Персистенція IgM триває 2-3 місяці, в окремих випадках до 6 місяців [9]. Імуноглобуліни класу G виявляються в крові на 24-28-й дні інфікування і зберігаються протягом кількох років або пожиттєво, титр х підвищується при реінфікуванні вірусом.

Реплікація парвовірусу B19 відбувається в еритрокаріоцитах кісткового мозку протягом 21 дня. Порушуючи еритропоєз, B19 унаслідок цитопатично дії на клітини зумовлює х лізис, може запускати програму апоптозу ураженої клітини, персистувати в організмі людини в різних тканинах, включаючи кістковий мозок, синовіальні оболонки і шкіру [1, 4].

Механізми персистенції B19 в організмі людини до кінця не зрозумілі. Одна з гіпотез персистенції B19 – схожість з аденоасоційованими вірусами роду *Dependovirus*, які можуть інтегрувати свій геном у конкретний сайт хромосоми людини. Генні послідовності в аденоасоційованих вірусах і B19 практично ідентичні, тому вірус B19 може інтегруватися в хромосоми людини і таким чином персистувати в організмі [21, 22].

Досі мало відомо про розвиток імунітету при HBoV-інфекції і механізми патогенезу [8].

Клінічні прояви B19-інфекції. В імунокомпетентних осіб ПВІ здебільшого має безсимптомний перебіг [5]. Клінічна картина маніфестних форм інфекції може бути різноманітною. Найчастіше захворювання перебігає у вигляді ГРВІ – з гарячкою, болем у горлі, міалгіями й артралгіями. Можлива поява екзантеми, розвиток апластичної анемії. Для дитячого віку характерний перебіг хвороби у вигляді інфекційної еритеми. Це захворювання називають інфекційною еритемою Чаме-ра, хворобою Штиккера, «п'ятою хворобою». Основні прояви хвороби – гарячка (з 1-го дня захворювання) та висип (з 2-3-го дня). Період висипу ділять на 3 етапи: спочатку виникає яскрава еритема щік як «слід від ляпаса». Через кілька днів на тулубі та кінцівках з'являється макуло-папульозна екзантема у вигляді сітчастого «мереживного» малюнку. Третій етап триває 2-3 тижні і характеризується періодичною появою нових елементів, свербіжем шкіри. Людина за-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

разна для оточуючих до моменту появи висипу [1, 5, 10].

У 80 % дорослих, переважно жінок (60 %), первинна В19-інфекція зазвичай має важчий перебіг, ніж у дітей, і супроводжується артропатіями, лімфаденопатією. Ці прояви зустрічаються у 10 % дітей (переважно у дівчаток) з інфекційною еритемою. Приблизно 7 % дітей скаржаться на артралгі у періоді реконвалесценції (від кількох днів до кількох тижнів). Зазвичай уражаються дрібні симетричні суглоби кінцівок, зранку турбує скованість рухів. Спостерігаються гіперемія, набряк і болючість суглобів. У дітей частіше відмічаються асиметричні ураження великих суглобів (гомілково-стопних, колінних, ліктьових). У зв'язку з можливим затяжним перебігом захворювання доводиться диференціювати з юнацьким ревматизмом артритом. Хоч є дані про участь вірусу В19 у розвитку ревматоїдного артрити [10]. На відміну від хвороби Стілла, В19-інфекція у віддалені терміни не викликає деструкції суглобів. Явища артропатії зменшуються протягом 1-3 тижнів, але рецидивуюча артропатія у 20 % жінок може зберігатись більше двох місяців і навіть кілька років. Суглобовий синдром може бути єдиним проявом гострої інфекції [23]. Механізм розвитку екзантеми, як і артритів, пов'язують з формуванням імунних комплексів «антиген-антитіло» [10].

Основними клінічними проявами бокавірусної інфекції є кашель (78 %), гарячка (67 %), біль у горлі (44 %), біль голови (22 %), нудота (17 %), міалгія (11 %) [7].

І.С. Козуліна та ін. у Росії довели важливу роль НВов у етіології ГРВІ у дітей раннього віку, які супроводжувались гострим ларингітом, ларинготрахеїтом і бронхітом. Із носоглоткових змивів методом ПЛР вірус ідентифіковано у 20,1 % дітей. НВов-інфекція у дітей частіше спричиняє розвиток гострого стенозуючого ларинготрахеїту, ніж інші ГРВІ. Основні клінічні симптоми НВов-інфекції у дітей: гарячка, риніт, фарингіт, кашель, осиплість голосу, дихальна недостатність 1-2 ступеня, рідше хрипи в легенях та явища диспепсії (нудота, зригування, блювання та/або діарея). Хлопчики хворіють частіше, ніж дівчатка. Частота виявлення бокавірусу як мікст-інфекції становила 32,3 % [23].

В19-інфекція і вагітність. На сьогодні широко вивчається вплив В19-інфекції на плід. Частота гострої ПБІ під час вагітності сягає 3,3-3,7 %, при цьому частота вертикальної трансмісії вірусу становить 25-33 %, а перинатальних втрат – 1,7-9 % [11].

У дослідженні, проведеному В.Ф. Струк на Прикарпатті, встановлено, що поширеність гострої ПБІ у вагітних в регіоні становить 3,8 %, майже 58 % жінок репродуктивного віку не мають імунітету до парвовірусу В19 і є групою ризику перинатальних втрат [10].

Близько 50 % інфікованих вагітних переносять захворювання атипово або безсимптомно. Рідко зустрічаються такі типові симптоми, як артралгія та висип. Клінічним проявом ПБІ у вагітних є самовільний викидень, внутрішньоутробна загибель плода, анемія, неімунна водянка плода. Для вродженої інфекції характерні нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія [9].

При інфікуванні серонегативних жінок під час вагітності в 20-30 % випадків виникає ризик переривання та внутрішньоутробного інфікування плода [5]. Прояви внутрішньоутробної інфекції (ВУІ) залежать від терміну гестації, під час якого відбулось інфікування плода. В середньому ризик утробної загибелі плода становить 10,2 %. При інфікуванні в перші 20 тижнів гестації ризик вродженої ПБІ складає 12,4-25 %. Приблизно 3 % спонтанних викиднів у I триместрі вагітності пов'язані з В19-інфекцією. Інфікування з розвитком ВУІ в III триместрі закінчується загибеллю плода тільки в 6 % випадків, частіше спостерігаються передчасні пологи з народженням здорової інфікованої дитини. Найважчі наслідки ВУІ при зараженні між 10-м і 20-м тижнями гестації, коли процеси фетального гемопоезу відбуваються найактивніше: анемія і неімунна водянка плода, міокардит і застійна серцева недостатність, утробна загибель плода [9].

Описано кілька механізмів розвитку водянки плода. Вірус, тропний до стовбурових клітин еритропоезу плода, спричиняє тяжку гемолітичну анемію і як наслідок – неімунну водянку та внутрішньоутробну загибель. Ще однією причиною водянки вважають розвиток парвовірусного міокардиту [5]. Внаслідок масивного гемолізу еритроцитів виникає гемохроматоз печінки, проте гепатоцити можуть безпосередньо уражатись вірусом В19 з розвитком гепатиту. Ураження плода розвивається через 1-3 тижні після інфікування матері, до появи ознак водянки плода проходить ще приблизно 4 тижні. Плацентит, що виникає у відповідь на В19-інфекцію, може призвести до плацентарної недостатності і несприятливих наслідків у плода, незважаючи на відсутність ознак його інфікування [9].

Аномалії плода при вродженій ПБІ спостерігають рідко, частіше вони обмежені патологією орга-

на зору. Описано випадки народження дітей з мікро-, гідроцефалією, аномаліями лицевого черепа. ПВІ може бути причиною васкуліту новонароджених. Цереброваскуліт у подальшому може призвести до затримки психомоторного та розумового розвитку, дефектів слуху, інших неврологічних розладів [18]. N.S. Young та K.E. Brown вважають, що поодинокі випадки аномалій очей і нервової системи у новонароджених від матерів з ПВІ могли бути збігом обставин [1]. Більшість закордонних джерел заперечує зв'язок між інфікуванням В19 і розвитком справжніх, пов'язаних з ушкодженням генома, вроджених вад [9].

До проявів ВІ, спричинено парвовірусом В19, відносять печінкову недостатність, міокардит, посттрансфузійну анемію (якщо застосовувалась внутрішньоутробна гемотрансфузія), відставання в психомоторному розвитку, патологію ЦНС. Припускають, що сам вірус В19 не викликає віддалених неврологічних наслідків, проте тяжка тривала В19-асоційована анемія може бути причиною неврологічних порушень у новонароджених [10].

В19-парвовірусна інфекція в гематології. У всіх випадках інфікування парвовірусом В19 розвивається парціальна червоноклітинна аплазія кісткового мозку. В імунокомпетентних осіб без порушень еритроцитарного кровотворення ретикулоцитопенія й анемія тривають до 4 тижнів і повністю компенсуються за рахунок нового пулу еритроцитів. Інфікування парвовірусом В19 призводить до апластичних кризів при хронічних гемолітичних анеміях (спадковий мікросфероцитоз, гемоглобінопатія, автоімунна гемолітична анемія, серпоподібноклітинна анемія, апластична анемія) або імунодефіцитних станах (незалежно від причини їх виникнення). У пацієнтів з імунодефіцитом синтез антитіл до парвовірусу В19 порушений, часто спостерігається персистенція вірусу (40 %), виявляють вірусну ДНК у сироватці крові (25 %) [6].

Транзиторні, тяжкі апластичні кризи у дітей, зумовлені парвовірусом В19, можуть бути першим проявом декомпенсації гематологічної патології [24]. Анемії передують слабкість, гарячка, біль голови, нудота, блювання, респіраторні явища. Згодом розвиваються симптоми анемії. Тривалість апластичного кризу 7-10 днів. Видужання зазвичай спонтанне. Розвиток кризу може призвести до серцевої недостатності і летального кінця (особливо у дітей). Переливання крові на початку кризу дозволяє забезпечити видужання більшості дітей [6].

Парціальна червоноклітинна аплазія кісткового мозку, спровокована парвовірусом В19, трапляється при синдромі набутого імунодефіциту. Іноді вона є першим проявом інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Серед ВІЛ-позитивних пацієнтів з анемією персистуюча В19-інфекція була найбільш ймовірною причиною анемії (до впровадження ВААРТ) [1].

Є повідомлення про можливий зв'язок В19-парвовірусної інфекції з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, пароксизмальною холодовою гемоглобінурією [25].

В19-парвовірусна інфекція в ревматології. Однією з частих причин гострого і хронічного артриту є парвовірус В19 [26]. У пацієнтів з ревматизмом (РА) діагностують гостру ПВІ [10]. У синовіальних зразках хворих на РА виявляють парвовірус у 29 % випадків [27]. Описано розвиток РА після асоційованого з ПВІ поліартриту з персистенцією вірусу В19 у синовіальній оболонці та кістковому мозку. Можливо, В19 стимулює синовіальні імунні клітини до продукції запальних цитокінів, що призводить до запалення та деструкції тканин, руйнування хрящів і кісток. Лікування імуносупресорами не забезпечувало повної ремісії у таких пацієнтів, а використання імуноглобулінів давало позитивний ефект. Це дозволяє вважати парвовірус В19 однією з причин РА, для лікування якого можна застосовувати імуноглобуліни як етіотропну терапію [28].

В19-парвовірусна інфекція в неврології. Ураження ЦНС при В19-інфекції зустрічається рідко і переважно у дітей. Неврологічні розлади можуть виникати як на початку хвороби, так і після появи висипу. Клінічні прояви ураження ЦНС неспецифічні, у більшості випадків загальноомозкові порушення переважають над вогнищевими. Описані епілептиформні напади в основному зі сприятливим прогнозом. Вірус не уражає клітини нейрогли. Можливо, енцефалопатія виникає внаслідок імунокомплексного запалення та гіпоксії, що розвивається при специфічних гематологічних порушеннях [29].

При вродженій ПВІ виявлено периваскулярні кальцифікати у корі головного мозку плода, базальних гангліях, таламусі, а в білій речовині – багатоядерні реактивні клітини мікроглії [30]. ДНК В19 виявлена в гліальних і ендотеліальних клітинах. Очевидно, це пов'язано з незрілістю ендотелію судин плода, його проникністю для В19, що призводить до периваскулярних запальних змін.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Виявлено ДНК PARV4 в спинномозковій рідині дітей з підозрою на енцефаліт. Наявність ДНК PARV4 і анти-PARV4 IgM у сироватці дітей підтвердили гостру інфекцію [31].

В19-парвовірусна інфекція в кардіології. Парвовірус В19 належить до вірусів, що зумовлюють розвиток міокардиту. На сьогодні вірусний міокардит залишається малодослідженою хворобою [32]. У більшості випадків зміни в серці при фібриляції передсердь зводяться до хронічного міокардиту вірусно етіологі (в міокарді виявлено антигени ентеровірусів і парвовірусу В19) [33].

В19-парвовірусна інфекція в трансплантології. В19-парвовірусна інфекція може спричинити дисфункцію пересаженого органа у 10 % пацієнтів. У реципієнтів органів і тканин, що отримують імуносупресивну терапію, парвовірус В19 може викликати гостру або хронічну апластичну анемію, панцитопенію, відторгнення органів, гепатит, міокардит, пневмонію [34-36].

В19-парвовірусна інфекція в гепатології. Транзиторне помірне підвищення рівнів амінотрансфераз без жовтяниці може супроводжувати гостру В19-інфекцію. Іноді ПВІ асоціюється з тяжким гепатитом у дітей чи жовтяничною формою гепатиту у імунокомпетентних дорослих, який завершився видужанням [10, 36]. Не виявлено зв'язку ПВІ з фульмінантним гепатитом [37].

Повідомляється про випадок хронічного гепатиту, спричиненого парвовірусом В19, у 50-річної жінки. Автори пропонують при гепатитах невстановлено етіологі обстежувати пацієнтів на В19-парвовірусну інфекцію [22]. Проте на сьогодні дані про роль В19 у патогенезі гепатитів залишаються суперечливими [1, 10, 37-39].

Діагностика. Діагноз ПВІ можна підтвердити за допомогою серологічних методів (визначення специфічних імуноглобулінів у сироватці крові) і полімеразно ланцюгової реакції (ПЛР) – виявлення вірусно ДНК [26]. Гістологічні та імуногістохімічні методи досліджень частіше застосовують для діагностики ПВІ плода і дітей першого року життя. У випадку внутрішньоутробно та неонатальної інфекції найчутливішим є метод ПЛР. Матеріалом для дослідження можуть бути пуповинна кров, асцитична рідина, біоптати органів і тканин плода. Гістологічні дослідження автопсійних зразків дають змогу встановити наявність характерних внутрішньоядерних включень у нормобластах [1, 5].

У діагностиці перинатальної ПВІ застосовують сонографію впродовж усієї вагітності. Враховуючи, що понад 95 % випадків ембріональних уск-

ладнень розвиваються в 12 тижнів після гострої ПВІ у вагітної, в цей період рекомендують щотижня проводити УЗД плода.

Лікування. Парвовірус не чутливий до сучасних протівірусних препаратів. Специфічна імунпрофілактика перебуває в стадії клінічних випробувань.

Питання про доцільність лікування вагітної неоднозначне: дослідники дотримуються протилежних думок щодо його проведення. У випадку гострої інфекції у матері в першій половині вагітності проводять лише УЗД-моніторинг для діагностики водянки плода, його внутрішньоутробної загибелі. Якщо водянку виявляють в І чи на початку ІІ триместру вагітності, то продовжують спостерігати за плодом. Описано випадки самовільного завершення інфекційного процесу в плоді і нормального перебігу вагітності. У другій половині вагітності при виявленні водянки плода та основної причини – анемії – показано внутрішньоутробне замінне переливання крові, після якого водянка плода зазвичай завершується протягом 2 тижнів. 84 % плодів, які перенесли пренатальні трансфузії, виживають. Таке лікування зменшує частоту загибелі плода в 7,1 разу, проте може ускладнюватись загибеллю плода внаслідок тяжкої тромбоцитопенії і кровотеч з місця пункції [5].

Профілактика. Останнім часом ряд дослідників [40-42] повідомили про рекомбінантну вакцину проти парвовірусу В19, що складається з білків капсиду VP1 і VP2. Всі добровольці стали серопозитивними до парвовірусу В19 після отримання 2 доз вакцини. З 2007 року в США в Національному інституті алергії та інфекційних захворювань розпочали ІІ фазу вивчення безпеки та імуногенності рекомбінантної людської протипарвовірусної вакцини [41]. Можливо, в найближчому майбутньому вона буде використана для запобігання транзиторному апластичному кризу у пацієнтів з серпоподібно-клітинною анемією, іншими гемолітичними анеміями, в імунодефіцитних хворих, для щеплення серонегативних жінок з метою профілактики уражень плода.

За відсутності засобів специфічної профілактики основна увага повинна бути зосереджена на заходах, спрямованих на виявлення неімунних вагітних, запобігання їх інфікуванню, проведення серологічного моніторингу під час вагітності [9, 43].

Висновки

1. ПВІ повсюдно поширена, спектр клінічних проявів надзвичайно широкий – від материнсько-плодової інфекції і тяжких системних уражень

(апластичний криз, гепатит, міокардит, артрит, енцефаліт) до легких форм у вигляді гострих респіраторних інфекцій чи навіть безсимптомного перебігу.

2. Проблема ПВІ потребує подальшого вивчення. В Україні їй приділяється недостатньо уваги. Існує потреба в ознайомленні широкого загалу практичних лікарів з цією інфекцією для своєчасно діагностики.

Література

1. Young N.S. Mechanisms of disease: Parvovirus B19 / N.S. Young, K.E. Brown // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 586-597.
2. Molecular characterization of the newly identified human parvovirus 4 in the family Parvoviridae / [S. Lou, B. Xu, Q. Huang et al.] // *Virology.* – 2012. – Vol. 422. – P. 59-69.
3. Jones M S. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome / M.S. Jones // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 8230-8236.
4. Human Bocavirus and Acute Wheezing in Children / [T. Allander, T. Jartti, S. Gupta et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 904-910.
5. Вовк Л.М. Роль парвовірусно B19-інфекції в розвитку патології вагітності та плода/новонародженого (огляд літератури) / Л.М. Вовк // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* – 2010. – № 7. – С. 10-13.
6. Диагностика инфекции парвовирусом B19 у гематологических больных в сочетании с парциальной красноклеточной аплазией костного мозга / [О.Е. Ягужинская, А.В. Пивник, И.С. Февралева и др.] // *Терапевт. архив.* – 2001. – № 8. – С. 50-56.
7. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. / за ред. В.П. Широбокова. – [2-ге вид.] – Вінниця : Нова Книга, 2011. – 952 с.
8. Бокавирус человека / Л.А. Мажуль, Е.И. Исаева, В.И. Злобин, С.О. Вязов // *Вопросы вирусологии.* – 2009. – № 3. – С. 4-7.
9. Парвовирусная (B19) инфекция у беременных и детей раннего возраста / [В.В. Васильев, Е.А. Мурина, С.В. Сидоренко и др.] // *Журн. инфектологии.* – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 26-31.
10. Дудина К.Р. Парвовирусная B19 инфекция и ее клинические проявления / К.Р. Дудина, О.О. Знойко, Н.Д. Ющук // *Терапевт. архив.* – 2007. – Т. 79, № 11. – С. 75-78.
11. Струк В.Ф. Частота виявлення парвовірусно інфекції у вагітних на Прикарпатті / В.Ф. Струк // *Одеський мед. журн.* – 2008. – № 4. – С. 46-48.
12. High Prevalence of Human Parvovirus 4 Infection in HBV and HCV Infected Individuals in Shanghai / [X. Yu, J. Zhang, L. Hong et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1605-1607.
13. Immunoglobulin G and M antibodies to human parvovirus 4 (PARV4) are frequently detected in patients with HIV-1 infection / [S. Yang, C. Hung, S. Chang et al.] // *J. Clin. Virology.* – 2011. – Vol. 51, N 1. – P. 64-67.
14. Epidemiology of human parvovirus 4 infection in sub-Saharan Africa / [C.P. Sharp, M. Vermeulen, Y. Nebie et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – N 10. – P. 157-161.
15. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus / [D. Vicente, G. Cilla, M. Montes et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13, N 10. – P. 1620-1621.
16. Human bocavirus infection, People's Republic of China / [X.-W. Qu, Z.-J. Duan, Z.-Y. Qi et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13, N 1. – P. 165-167.
17. Kahn J.S. Human bocavirus: clinical significance and implications / J.S. Kahn // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2008. – Vol. 20, N 1. – P. 62-66.
18. Возіанова Ж.І. Роль «інших» (others) вірусних представників TORCH-комплексу в перинатальній патології (огляд літератури) / Ж.І. Возіанова, Л.М. Вовк // *Сучасні інфекції.* – 2009. – № 1. – С. 71-81.
19. Сидорова И.С. Внутритропная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 160 с.
20. Егорова О.Н. Значение определения антител к вирусам семейства Herpesviridae при ревматических заболеваниях / О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова, Г.Н. Чувиров // *Терапевт. архив.* – 1999. – № 5. – С. 57-61.
21. Cheung T. Parvovirus B19 Associated Arthritis / T. Cheung, W.-S. Wong // *Hong Kong Bull. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 8-11.
22. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes in young patients with and without chronic arthropathy / [M. Soderlund, R. von Essen, J. Haapasaaari et al.] // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1063-1065.
23. Бокавирус в этиологии респираторных заболеваний у детей раннего и дошкольного возраста / [И.С. Козулина, Г.А. Самсыгина, Т.П. Легкова и др.] // *Детские инфекции.* – 2009. – № 3. – С. 13-16.
24. Parvovirus B19 infection associated with severe aplastic anemia in an immunocompetent patient / [Sevgi Yetgin et al.] // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2004. – Vol. 21, N 3. – P. 223-226.
25. Lefrere J.J. Parvovirus and idiopathic thrombocytopenic purpura / J.J. Lefrere, A.M. Courouce, C. Kaplan // *Lancet.* – 1989. – Vol. 1. – P. 279.
26. Савво В.М. Вирусы и аутоиммунные ревматические заболевания: взгляд на проблему (обзор литературы) / В.М. Савво, Л.П. Киселева // *Annals of Mechnikov Institute.* – 2011. – № 2. – С. 13-15.
27. B19-related chronic monoarthritis: immunohistochemical detection of viruspositive lymphocytes within the synovial tissue compartment: Two reported cases / [C. Lennerz, H. Madry, S. Ehlhardt et al.] // *Clin. Rheumatology.* – 2004. – Vol. 23. – P. 59-62.
28. Role of human parvovirus B19 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / K. Kumura, Y. Takahashi, M. Kaku, T. Sasaki // *Jpn. J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 52. – P. 201-207.
29. Сорокина М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей : руководство для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко – М. : ОАО «Изд-во «Медицина», 2004. – 213 с.
30. Parvovirus B19 infection in pregnancy / [E. Jong, T. Haan, A. Kroes et al.] // *J. Clin. Virology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 211-217.
31. Human Parvovirus 4 as Potential Cause of Encephalitis in Children, India / [L.A. Benjamin, P. Lewthwaite, R. Vasanthapuram et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – V. 17, N 8. – P. 1484-1487.
32. Чоп'як В.В. Імунопатогенез, імунодіагностика та імуноterapia вірусних міокардитів / В.В. Чоп'як, Х.М. Насадюк // *Укр. мед. вісник / Therapia.* – 2008. – № 6 (27). – С. 25-29.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

33. Митрофанова Л.Б. Гистологические изменения в миокарде больных с фибрилляцией предсердий / Л.Б. Митрофанова // Бюлл. федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 8. – С. 35- 41.

34. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases / [A.J. Eid, R.A. Brown, R. Patel et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43, N 1. – P. 40-48.

35. Fatal course of parvovirus B19-associated myocarditis in a female liver transplant recipient / [P. Jonetzko, I. Graziadei, K. Nachbaur et al.] // Liver Transplant. – 2005. – N 11. – P. 463-466.

36. Parvovirus B19-related anemia after renal transplantation / [J.-Ph. Rerolle, E. Morelon, I. Helal et al.] // Scand. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 36, N 6-7. – P. 513-516.

37. Wong S. Prevalence of parvovirus B19 in liver tissue: no association with fulminant hepatitis or hepatitis-associated aplastic anemia / S. Wong, N.S. Young, K.E. Brown // J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 187. – P. 1581.

38. Acute parvovirus B19 infection associated with fulminant hepatitis of favourable prognosis in young children. / [E.M. Sokal, M. Melchior, C. Cornu et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1739-1741.

39. Chronic hepatitis caused by persistent parvovirus B19 infection / [T.H. Mogensen, J. Magnus, B. Jensen et al.] // Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10. – P. 246.

40. Bassols A.C. Parvovirus B19 and the New Century / A.C. Bassols // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46. – P. 537-539.

41. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C.1. / [R. Ballou, J. Reed, W. Noble et al.] // J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 187. – P. 675-678.

42. Clinical Trials.gov. B-19 parvovirus vaccine study by clinical trials. Available at: http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical_trials/show/NCT00379938.

43. Presence of parvovirus B19 DNA in the skin of healthy individuals / S. Nikkari, T. Vuorinen, P. Kotilainen, K. Lammin-tausta // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42. – P. 338.

THE ROLE OF PARVOVIRUSES IN HUMAN PATHOLOGY: INVESTIGATED AND UNKNOWN ASPECTS

H.B. Mateyko, N.B. Horbal

SUMMARY. In the literature review recent data about parvoviral infection as an interdisciplinary problem are analyzed. Epidemiology and clinical manifestation of infectious diseases caused by parvoviruses – B19, and recently opened – human bocavirus, parvovirus 4 are described. Connection of parvoviral infection with a wide variety of pathological conditions in humans is reviewed.

Key words: parvovirus, human pathology.

Отримано 22.06.2012 р.

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі Всеукраїнської науково-практичної конференції на тему: «Змішані інфекційні і паразитарні хвороби», яка відбудеться 16-17 травня 2013 року в м. Івано-Франківську.

Програма конференції присвячена обговоренню шляхів розв'язання актуальних питань змішаних (поєднаних) інфекційних і паразитарних хвороб. Будуть розглядатись особливості перебігу цих хвороб у сучасних умовах, труднощі діагностики і диференційна діагностика їх у дітей і дорослих, раціональне застосування нових антибактерійних, противірусних, імунотропних, дезінтоксикаційних та інших засобів. У дні роботи конференції відбудеться спеціалізована виставка медикаментів, медичного обладнання та інформаційних матеріалів.

Оргкомітет

Контактні телефони в Тернополі:

чл.-кор НАМНУ, проф. Михайло Антонович Андрейчин – (0352) **52-47-25**,

доц. Олег Любомирович Івахів – моб. **050-377-59-85**.

Факс: (0352) **52-72-69**. E-mail: **olivakhiv@ukr.net** або **infecdis@ukr.net**

І.А. Боброва

АНТИТІЛА ДО ІНТЕРФЕРОНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

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

Наведено результати дослідження антитіл до інтерферону (ІФН) в різні терміни протівірусного лікування хронічного гепатиту С (ХГС) залежно від наявності цитокініндукованих ускладнень з боку щитоподібної залози (ЩЗ).

Ключові слова: щитоподібна залоза, гепатит С, протівірусне лікування, цитокініндуковані ускладнення, антитіла до інтерферону.

У різних країнах показник частоти виявлення маркерів вірусу гепатиту С серед умовно здорового населення і донорів коливається від 0,14 до 6,0 % і навіть вище в деяких регіонах Африки (понад 6 %) та Японії (понад 16 %) [1-4]. Значна частина цих осіб має прояви вірусної реплікації і потребує протівірусного лікування, головним елементом якого є препарати інтерферону (ІФН) [5, 6]. Їх застосування при ХГС має низку проблем, одна з яких рефрактерність. Серед причин рефрактерності при тривалому лікуванні ІФН називають появу у сироватці крові хворих нейтралізуючих АТ [7, 8].

За даними ВООЗ, клінічно значущими є антитіла проти АТ до ІФН у титрах 8-16 МО/мл і більше [9]. Встановлено декілька причин продукції АТ до ІФН, основною з яких є структура білка рекомбінантних препаратів як продукту синтезу, що кодується одним геном. Важливою складовою є також ступінь очистки препаратів ІФН від баластних білків, зокрема, штаму-продуцента та інших білкових компонентів середовища його культивування [9, 10]. За даними ряду авторів, АТ до ІФН виявляються у 21-27 % хворих при стандартних схемах лікування гепатиту С, що знижує ефективність і зумовлює необхідність переходу на інші препарати [7, 11, 12]. З іншого боку, виробка АТ до застосованого рекомбінантного або лейкоцитарного ІФН в окремих випадках може призвести до розвитку автоімунної патології [13, 14].

Вміст АТ до ІФН у сироватці крові хворих на гепатит С, лікування яких ускладнилось за раху-

нок негативних явищ автоімунного характеру, а саме цитокініндукованих тиреопатій, досі не вивчався.

Мета роботи – дослідити динаміку АТ до ІФН у хворих на ХГС у процесі проведення протівірусної терапії як можливого чинника розвитку цитокініндукованих ушкоджень ЩЗ.

Пацієнти і методи

Під спостереженням у консультативній поліклініці ДУ «ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМНУ» перебували 294 хворих на підтверджений ХГС з явищами вірусної реплікації (RNA+), які отримали повний курс комбінованої протівірусної терапії. В дослідження не включали пацієнтів з цирозом печінки, автоімунним тиреоїдитом та після тиреоїдектомії. Серед обстежених переважали чоловіки (60,54 % чоловіків і 39,46 % жінок) та володарі першого генотипу HCV (gen-1 – 57,48 %, gen-3 – 36,40 %, інші генотипи – 6,12 %). Середній вік обстежених становив $(36,21 \pm 1,23)$ року (мінімальний – 18 р., максимальний – 66 р.).

У 255 хворих ЩЗ не реагувала на терапію і залишалася незмінною, вони склали 1-у групу. Цитокініндукована тиреопатія (ЦІТ) у процесі лікування зареєстрована в 39 осіб (13,27 %), вони склали 2-у групу.

При встановленні форми перебігу та біохімічної активності ХГС використовували класифікацію хронічних гепатитів, запропоновану на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994), яка ґрунтується на показнику активності аланінамінотрансферази (АлАТ). Нормальний рівень АлАТ розцінювали як мінімальну біохімічну активність хронічного гепатиту [15]. Дані про розподілення обстежених хворих за рівнем біохімічної та вірусологічної активності представлені в таблиці 1.

Курс комбінованої протівірусної терапії (ПВТ) за стандартними схемами тривав від 24 до 48 тижнів (залежно від генотипу вірусу). Більшість пацієнтів обох груп отримувала пегільовані ІФН (α -2a або α -2b) з рибавирином (табл. 1).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Розподіл хворих на гепатит С за біохімічною та вірусологічною активністю та типом використаного ІФН

Показник	Всі хворі, n=294		Хворі без ЦІТ, 1-а група, n=255		ЦІТ, 2-а група, n=39	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Біохімічна активність						
АлАТ - N	65	22,11	53	20,78	12	30,77
АлАТ до 3 N	144	48,98	131	51,37	13	33,33
АлАТ 3-10 N	82	27,89	69	27,07	13	33,34
АлАТ > 10 N	3	1,02	2	0,78	1	2,56
Вірусологічна активність						
<600000 МО/мл	159	54,08	136	53,33	23	58,97
>600000 МО/мл	135	45,92	119	46,67	16	41,03
Противірусна терапія (ІФН+рибавірин)						
ПЕГ-ІФН α	180	61,22	156	61,18	24	61,53
Лінійні ІФН α	98	33,34	84	32,94	14	35,89
Лейкоцитарний ІФН α	5	1,70	4	1,57	1	2,64
Ліпосомальний ІФН	11	3,74	11	4,31	–	

Відповідно до мети дослідження, для кількісного вивчення аутоімунних антитіл до ІФН- α використовували імуноферментний аналіз (ІФА) із застосуванням набору реагентів А-8760, «альфа-ИНТЕРФЕРОН-аутоиммунные антитела-ИФА-БЕСТ» («Вектор Бест», Росія) згідно з інструкцією виробника. Результати ІФА реєстрували за допомогою спектрофотометра «Sanofi» (Український лікувально-діагностичний центр). ІФА вважається досить специфічним методом, перехресні реакції до інших антитіл не характерні. АТ до ІФН досліджувалися у хворих 4-6 разів (залежно від тривалості лікування) у такі терміни: до лікування, через 1, 3, 6 міс. та через 9-11 міс. противірусно терапі. Результати проведених досліджень оброблені з використанням комп'ютерних програм Excel і Biostat.

Результати досліджень та їх обговорення

За «норму» антитіл до ІФН- α взятий показник, який був встановлений при обстеженні 128 умовно здорових донорів віком 20-50 років (контрольна група). У сироватці (плазмі) крові, що взята з 9-о до 11-о годин, середня концентрація складала (2,1 $\pm$ 0,2) нг/мл.

ЦІТ діагностована у 39 пролікованих хворих (2-а група), що склало 13,27 % усіх обстежених, з переконливим переважанням жінок (33 жінки). У всіх пацієнтів з ЦІТ (100 %) спостерігались дисфункція ЩЗ різного типу та ультрасонографічні зміни. У хворих з явищами гіпертиреозу середній показник тиреотропного гормону (ТТГ) становив

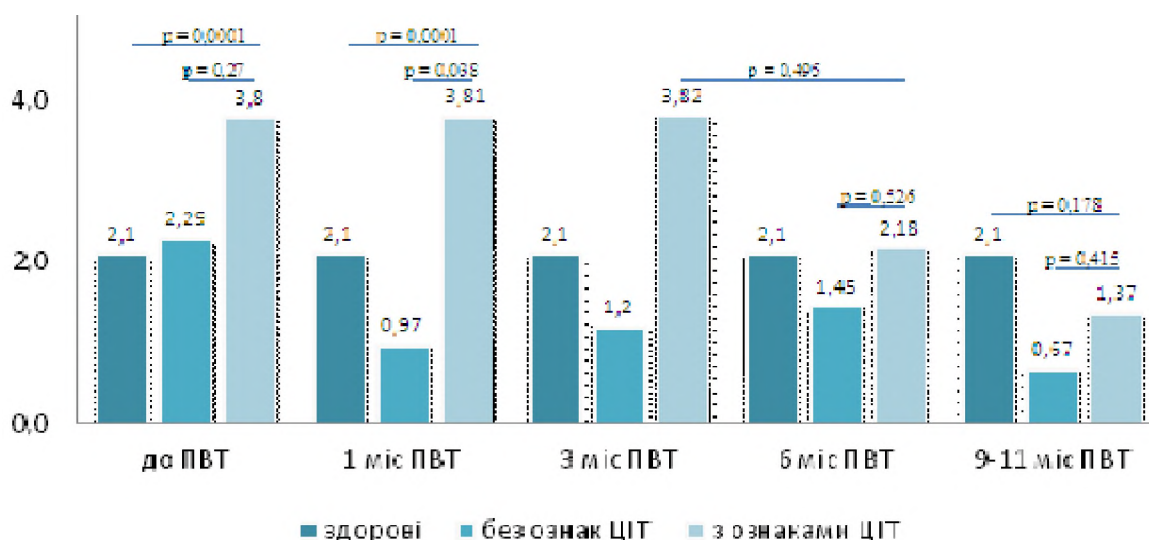
(0,02 $\pm$ 0,01) μ U/ml (N=0,4-4,0 μ U/ml), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) – (338,53 $\pm$ 155,53) IU/ml (N<100 IU/ml), антитіл до тиреопероксидази (АТТПО) – (406,86 $\pm$ 325,55) IU/ml (N<50 IU/ml). При явищах гіпотиреозу ТТГ дорівнював (48,09 $\pm$ 10,12) uU/ml, АТТГ – (878,72 $\pm$ 336,73) IU/ml, АТТПО – (317,63 $\pm$ 141,08) IU/ml. Виражений аутоімунний компонент за рахунок прогресуючого зростання вмісту антитіл до тиреоглобуліну та/або антитіл до тиреопероксидази спостерігався у 74,36 % (29) пацієнтів з розвитком тиреопатії. У 25,64 % хворих з ураженням ЩЗ рівні антитиреодних антитіл жодного разу не перевищували референтні значення, незважаючи на переконливе порушення функції, яке підтверджувалось даними вільних тироксину та/або трийодтироніну і динамічним моніторингом.

У пацієнтів без патології ЩЗ (1-а група) АТ до ІФН мали найвищі значення до початку противірусного лікування – (2,29 $\pm$ 1,63) нг/мл, що наближалося до рівня контрольно групи (табл. 2).

У динаміці цей показник знижувався з незначними коливаннями і становив у різні терміни ПВТ: (0,97 $\pm$ 0,71) нг/мл через 1 міс., (1,20 $\pm$ 0,92) – через 3 міс., (1,45 $\pm$ 1,07) – через 6 міс. (мал. 1). Найменше значення спостерігалось через 9-11 міс. – наприкінці терапії у хворих з 1-м генотипом – (0,67 $\pm$ 0,60) нг/мл (пацієнти з генотипами 2-3 закінчували терапію через 6 міс.). Різниця між вихідним та іншими показниками АТ до ІФН статистично не значима (p=0,197).

АТ до ІФН у хворих на ХГС залежно від розвитку ЦІТ, нг/мл

Час обстеження	Хворі без ознак патології ЩЗ (1-а група)	Хворі з ознаками ЦІТ (2-а група)
До ПВТ	2,29±1,63 (n=109)	3,80±3,17 (n=26)
Через 1 міс. ПВТ	0,97±0,71 (n=73)	3,81±3,20 (n=30)
Через 3 міс. ПВТ	1,20±0,92 (n=46)	3,82±3,42 (n=30)
Через 6 міс. ПВТ	1,45±1,07 (n=39)	2,18±1,89 (n=26)
Через 9-11 міс. ПВТ	0,67±0,60 (n=18)	1,37±1,23 (n=13)
Здорові (контрольна група), n=128	2,1±0,2	



Мал. 1. АТ до ІФН в різні терміни противірусного лікування у хворих на гепатит С з незміненою ЩЗ (без ознак ЦІТ) і при розвитку тиреопатії (з ознаками ЦІТ).

Аналіз динаміки антитіл до інтерферону при цитокініндукованому ушкодженні ЩЗ встановив х більший рівень ще до початку ПВТ – (3,80±3,17) нг/мл зі статистично значимою різницею порівняно з контрольною групою ($p<0,001$).

Через 1 міс. лікування вміст АТ до ІФН-α у групі без ЦІТ знизився, проте в 2-й групі з розвитком тиреопатії залишався практично на початковому рівні – різниця між рівнем цих антитіл виглядала ще більшою ($p=0,0001$) (мал. 1). Дослідження показників у 3-місячний термін не визначили суттєво динаміки антитіл до ІФН у жодній групі (табл. 1, мал. 1).

Через півроку лікування антитіла до ІФН знизились майже до межі здорових осіб у хворих з цитокініндукованою патологією ЩЗ – (2,18±1,89) нг/мл проти (1,45±1,07) нг/мл в осіб з інтактною залозою і ця тенденція продовжувалась при тривалому лікуванні (через 9-11 міс.). При останньому дослідженні рівень АТ до ІФН у 1-й групі

– (0,67±0,60) нг/мл, у 2-й групі знизився до (1,37±1,23) нг/мл.

В усі терміни ПВТ у пацієнтів з ЦІТ АТ до ІФН перевищували першу групу від 1,5 до ≥3,5 разу. Максимальна різниця спостерігалась через 1 місяць терапії – в 3,9 разу (мал. 1). Аналіз динаміки вмісту АТ до ІФН зареєстрував найбільші середні показники у хворих з наступним розвитком тиреоидних розладів до початку терапії та в перші 3 міс. з подальшим зниженням (різниця статистично значима порівняно з контрольною групою, $p=0,0001$). Це може свідчити про певну вихідну аутоімунну налаштованість хворих з цитокініндукованою тиреопатією, а противірусна терапія відіграє роль своєрідного каталізатора в плані реалізації тако налаштованості.

Висновки

1. У пацієнтів з гепатитом С без цитокініндукованого ураження ЩЗ початковий рівень АТ до ІФН наближався до показника здорових осіб з по-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дальшим поступовим зниженням у динаміці лікування.

2. Показники АТ до ІФН- α у пацієнтів з гепатитом С та розвитком тиреоїдних ускладнень перевищували значення пацієнтів без таких ускладнень – як до ПВТ, так і в усі терміни спостереження, хоч їх концентрація і зменшувалась після 6 міс. терапі.

3. Підвищення виробки АТ до ІФН- α в процесі комбіновано протівірусно терапі не зареєстровано в жодній з досліджених груп хворих на ХГС.

4. Можна думати, що автоімунні АТ до ІФН- α не є патогенетичним чинником розвитку тиреоїд при терапі ХГС. їх вихідне підвищення швидше слід розглядати як додатковий предиктор виникнення цитокініндукованих розладів ЩЗ.

Література

1. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 4-9.
2. Вірусні гепатити і рак печінки / М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконь, В.С. Копча. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 187 с.
3. Ранта М. Надзор и эпидемиология гепатитов В и С в Европе – обзоры Ранта М., Ван де Лаар / М. Ранта // EpiNorth. – 2008. – № 2. – С. 42-55.
4. Характеристика і особливості епідемічного процесу гепатиту С в Україні / [А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева та ін.] // Профілактична медицина. – 2011. – № 1. – С. 9-17.
5. AASLD practice guideline: diagnosis, management and treatment of hepatitis C / D.B. Strader, T. Wright, D.L. Thomas, L. Seeff // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P.1147-1171.
6. AASLD practice guidelines: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update // Hepatology. – 2009. – Vol. 49, N4. – P. 1335-1374.
7. Виноград Н.О. Интерферонотерапия вирусных гепатитов: за і проти / Н.О. Виноград // Гепатологія. – 2009. – № 3 (5). – С. 51-55.
8. Biron C.A. Interferons α and β as immune regulators – a new look / C.A. Biron // Immunity. – 2001. – V. 14. – P. 661-664.
9. Появление антител к рекомбинантному $\alpha 2b$ Реаферону в процессе лечения больных гепатитом С / [Т.Г. Орлова, Ф.В. Воронина, Л.Л. Миронова и др.] // Интерферону – 50: Матер. науч.-практ. конф. – М.: ЗАО Микро-плюс, 2007. – С. 214-223.
10. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
11. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справочник / Ф.И. Ершов. – [2-е изд]. – М.: Медицина, 2006. – 312 с.
12. Foster G. Пегилированные интерфероны: химические и клинические различия / G. Foster // Клин. гепатология. – 2005. – № 1. – С. 36-40.
13. Игнатова Т.М. Качество жизни больных на противовирусной терапии / Т.М. Игнатова // Гепатол. форум. – 2006. – № 2. – С. 4-8.
14. Pellicano R. Autoimmune manifestations during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C / R. Pellicano // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2005. – Vol. 51. – P. 55-61.
15. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени: современная классификация, диагностика и лечение: учеб. пособие / Н.Б. Губергриц – [3-е изд., исправ. и доп.]. – К.: ЗАО «Віпол», 2010. – 328 с.

ANTIBODIES TO INTERFERON DURING TREATMENT OF HEPATITIS' C PATIENTS DEPENDING ON THE STATE OF THYROID GLAND

I.A. Bobrova

SUMMARY. The article adduces the results of studying interferon the antibodies to in different terms of antiviral treatment of patients with hepatitis C depending on cytokine-associated thyroid complications.

Key words: *thyroid gland, hepatitis C, antiviral treatment, cytokine-associated complications, antibodies to interferon.*

Отримано 19.08.2012 р.

© Колектив авторів, 2013
УДК 616.98:578.825.13]-02-07

**В.М. Козько, О.І. Могиленець, Н.Ф. Меркулова, Г.О. Соломенник,
А.В. Бондаренко, К.В. Юрко, Н.О. Єкімова, В.В. Нікітіна**

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Харківський національний медичний університет, обласна клінічна інфекційна лікарня

Проведено оцінку клініко-лабораторних показників у хворих на інфекційний мононуклеоз (ІМ) залежно від етіології. Достовірної різниці не встановлено.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, клініко-лабораторні показники, діагностика.

В останні роки в Україні відзначається значне зростання захворюваності на ІМ. Якщо раніше розвиток ІМ пов'язували лише з вірусом Епштейна-Барр (EBV), то зараз доведена роль у його виникненні інших збудників, переважно групи герпесвірусів. Актуальність проблеми зумовлена високим ступенем ураження населення в усьому світі, легкістю зараження, часто латентним перебігом хвороби та довічною персистенцією вірусу [1].

На сьогодні ІМ розглядають як захворювання імунної системи. Активна проліферація вірусу в органах, що містять лімфоїдну тканину, призводить до змін в усіх ланках імунної системи. Імунні порушення при ІМ мають комбінований характер, вони стосуються як клітинної, так і гуморальної ланки, ймовірно, можуть бути причиною тривалого перебігу хвороби [2].

Використання інтегральних гематологічних показників (ІГП) дозволяє, не застосовуючи спеціальні методи дослідження, оцінити стан різних ланок імунної системи, визначити типи адаптаційних реакцій організму, тяжкість захворювання, його перебіг та прогноз [3, 4].

Незважаючи на широке використання нових лабораторних технологій, що дозволяють встановити етіологію ІМ, проблема своєчасно диференційно діагностики різних етіологічних варіантів цього захворювання містить ще багато невирішених питань.

Мета роботи – оцінити клініко-лабораторні показники у хворих на ІМ різної етіології.

Пацієнти і методи

Спостерігали 47 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в ОКІЛ м. Харкова в 2010-2011 рр. Із них 28 чоловіків (59,6 %) та 19 жінок (40,4 %). Середній вік хворих склав $(23,94 \pm 1,08)$ року. Переважали студенти (59 %).

Діагноз встановлювали на підставі клінічних даних, результатів додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно із загальноприйнятими у клінічній практиці критеріями.

Етіологічна розшифровка проводилася шляхом виявлення антитіл до EBV та цитомегаловірусу (CMV) методом імуноферментного аналізу (ІФА) та знаходження ДНК цих вірусів у сироватці крові методом полімеразно-ланцюгової реакції. Для виключення вірусних гепатитів частині хворих проводили визначення anti-HAV IgM, HBsAg та anti-HCV IgG. Після підписання хворими інформовано згоди обстежували їх на наявність антитіл до ВІЛ методом ІФА. Наявність синдрому цитолізу визначали на підставі активності аланінової амінотрансферази (АлАТ), а мезенхімально-запального – тимолової проби.

В усіх хворих визначали ІГП, які обчислювали, використовуючи математичні формули [3-6]:

1. Лейкоцитарний індекс (ЛІ):

$ЛІ = л/с$, де л – лімфоцити, с – сегментоядерні нейтрофіли.

2. Лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальфа-Каліфа (ЛІІ):

$ЛІІ = (4мц + 3ю + 2п + с) \times (пл. кл. + 1) : ((л + м) \times (е + 1))$, де мц – мієлоцити, ю – юні, п – паличкоядерні нейтрофіли, пл. кл. – плазматичні клітини, м – моноцити, е – еозинофіли; 1, 2, 3, 4 – коефіцієнти [3].

3. Лейкоцитарний індекс інтоксикації 2 (ЛІІ 2) [6]:

$ЛІІ\ 2 = (мц + пл. кл. + ю + п + с) / (л + м + е + б)$, де б – базофіли.

4. Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ):

$ІЗЛ = (е + б + с + п + ю + мц) / (л + м)$.

5. Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ):

$ІЛГ = (л \times 10) / (м + мц + п + с + е + б)$.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

6. Індекс співвідношення лейкоцитів та ШОЕ (ІЛШОЕ):

$$\text{ІЛШОЕ} = (\text{л} \times \text{ШОЕ}) / 100.$$

7. Загальний індекс (ЗІ):

$$\text{ЗІ} = \text{ІЛШОЕ} + \text{ІЛГ}.$$

8. Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ):

$$\text{ІСНЛ} = (\text{п} + \text{с}) / \text{л}.$$

9. Індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ):

$$\text{ІСНМ} = (\text{п} + \text{с}) / \text{м}.$$

Статистичний аналіз даних, що були отримані, проводили методом варіаційно статистики з використанням критерію *t* Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстежених хворих у 26 (55,3 %) осіб ІМ був зумовлений EBV, у 6 (12,8 %) – CMV, у 15 (31,9 %) – було виявлено маркери обох вірусів. Усі хворі були ВІЛ-негативними. У жодного хворого не було виявлено anti-HAV IgM, HBsAg та anti-HCV IgG.

При направленні до стаціонару діагноз інфекційного мононуклеозу був встановлений лише в 16 % випадків. Найбільш часто хворих приймали до ОКИЛ з діагнозами: лакуарна ангіна (27,5 %), гостре респіраторне захворювання (21,0 %), лихоманка неясного генезу (14,5 %), гострий вірусний гепатит (13,0 %). Без діагнозу на консультацію направлено 8 % пацієнтів. 63 % хворих були госпіталізовані після 7-10-го дня хвороби.

Найбільш постійним проявом хвороби була гарячка (у 93 % хворих). Температура тіла підвищувалася від субфебрильних до високих цифр, за характером частіше була ремітуючою (42 %), постійною (19 %) або гектичною (13 %). У 34 % хворих тривалість становила до 1 тижня, у 47 % – до 2 тижнів, в інших 19 % – більше 3 тижнів. Озноб відмічався в 11 % пацієнтів, пітливість – у 19 %, біль у м'язах – у 19 %, ломота та біль у суглобах – у 27 %. Досить часто спостерігалися загальна слабкість та нездужання (76 %), біль голови (47 %), зниження апетиту (37 %).

60 % хворих з перших днів хвороби скаржилися на біль та дертя в горлі, 26 % – на закладеність носа. Видимі зміни на мигдаликах спостерігалися у 27 % хворих і з'являлися з 3-6-го дня. У 76 % відмічалася гіперемія та «зернистість» задньої стінки глотки. Антибіотикотерапія, яку часто призначали в домашніх умовах, не мала ефекту, що може бути використаним при проведенні диференційно діагностики з ангіною.

Одним із провідних синдромів при ІМ була генералізована полілімфаденопатія. Частіше (у 72,5 %) збільшувалися задньо-, передньошийні та кутощелепні лімфатичні вузли. Розмір х становив 2-5 см, вони були помірно щільності, рухливі, не спаяні з підлеглими тканинами, злегка болючі. У 24 % хворих остаточні явища лімфаденопатії зберігалися після місячного перебування в стаціонарі.

У 61 % хворих було виявлено гепатолієнальний синдром, який часто також зберігався більше 1 місяця. Збільшення печінки та селезінки було помірним (2-4 см). У 7 хворих, в яких селезінка виступала з-під краю реберно дуги на 3-4 см, виникла потреба в консультації гематолога. У 6 пацієнтів була виявлена помірна жовтяниця склер і шкірних покривів. Усі вони були направлені до стаціонару з попереднім діагнозом гострого вірусного гепатиту. Жовтяниця була слабо або помірно вираженою і нетривалою (5-8 днів). Маркери вірусних гепатитів А, В, С у цих хворих не були виявлені.

У 16 % хворих спостерігалася висипка: розеолезна, плямисто-папульозна, у 3 випадках вона була геморагічною, зберігалася від 6 до 8 днів, у 2 пацієнтів відмічалася слабо виражене лущення шкіри.

У 3 хворих розвинувся міокардит, який був підтверджений ЕКГ-дослідженням. На тлі терапії перебіг його був сприятливим.

Достовірно розбіжності між частотою та тривалістю основних клінічних ознак у хворих на ІМ EBV-, CMV- та EBV+CMV-етіології встановлено не було.

Отже, клініка ІМ характеризувалася вираженим поліморфізмом. У зв'язку з цим поставала необхідність проведення диференційно діагностики з багатьма іншими інфекційними та неінфекційними захворюваннями, насамперед ВІЛ-інфекцією, ангінами, вірусними гепатитами, сепсисом, захворюваннями крові тощо. Крім того, слід зазначити, що лише на підставі клінічних даних неможливо провести диференційну діагностику EBV-ІМ та ІМ, зумовленого іншими герпесвірусами.

Характерними змінами в клінічному аналізі крові були лімфоцитоз, наявний у 98 % пацієнтів (в середньому показник становив $(57,23 \pm 2,57) \%$), та нейтропенія (кількість паличкоядерних нейтрофілів дорівнювала $(3,62 \pm 0,64) \%$, сегментоядерних – $(32,96 \pm 2,32) \%$), достовірно різниці залежно від етіології встановлено не було. Атипові

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мононуклеари зустрічалися у 55 % хворих; частіше при EBV+CMV-ІМ (67 %) та EBV-ІМ (54 %), ніж при ізольованому CMV-ІМ (лише у 33 %). Однак різниця була недостовірною ($p < 0,05$). Середні значення інших показників гемограми не відрізнялися від норми.

Результати дослідження ІГП наведено в таблиці 1.

Установлено, що, порівняно зі здоровими особами, у хворих на ІМ (незалежно від етіології) спостерігається достовірне підвищення ЛП, ІЛГ, ЗІ, достовірне зниження ЛПІ, ІСНЛ, ІЗЛ, тенденція до зниження ЛПІ 2, ІСНМ, ІЛШОЕ, що вказує на наявність ендогенно інтоксикації, яка зумовлена

інфекційним процесом, та порушення імунологічної реактивності.

При порівнянні показників достовірно відмінності між ІГП у хворих на EBV-, CMV- та EBV+CMV-ІМ не встановлено. Однак слід зазначити, що у групі хворих на ІМ, зумовлений CMV, спостерігалось достовірне зниження ІСНМ по відношенню до здорових осіб і тенденція до підвищення ЛП та ЗІ, тоді як в інших групах – лише тенденція до зниження ІСНМ і достовірне підвищення ЛП та ЗІ. Однак незначна кількість хворих на ізольований CMV-ІМ не дозволяє зробити остаточні висновки щодо діагностичної цінності цих показників.

Таблиця 1

Інтегральні гематологічні показники у хворих на ІМ

Показник	Здорові (n=36)	Хворі на ІМ (n=47)	Хворі на EBV-ІМ, (n=26)	Хворі на CMV-ІМ, (n=6)	Хворі на EBV+CMV-ІМ, (n=15)
ЛП	0,52±0,04	2,84±0,46 ²	2,90±0,76 ²	2,24±0,98	2,98±0,63 ²
ЛПІ	0,98±0,16	0,53±0,10 ¹	0,57±0,15	0,51±0,18	0,47±0,19 ¹
ЛПІ 2	1,60±0,50	0,73±0,09	0,79±0,14	0,63±0,12	0,66±0,16
ІЗЛ	1,99±0,15	0,76±0,03 ²	0,83±0,14 ²	0,66±0,12 ²	0,70±0,16 ²
ІЛШОЕ	1,87±0,76	0,65±0,08	0,69±0,13	0,52±0,10	0,63±0,13
ІЛГ	4,56±0,37	21,88±2,74 ²	21,66±4,13 ²	17,98±5,94 ¹	23,84±4,79 ²
ЗІ	6,43±0,47	22,53±2,75 ²	22,35±4,13 ²	18,50±5,96 ¹	24,46±4,84 ²
ІСНЛ	2,47±0,21	0,86±0,12 ²	0,92±0,17 ²	0,71±0,14 ²	0,82±0,25 ²
ІСНМ	11,83±1,3	9,92±0,85	10,48±1,18	7,99±0,75 ¹	9,72±1,82

Примітка. ¹ – достовірність (p) по відношенню до здорових осіб $< 0,05$;

² – достовірність (p) по відношенню до здорових осіб $< 0,01$.

Підвищення АлАТ спостерігалось у 81 % осіб, тимолово проби – у 50 %, одночасне підвищення обох показників – у 50 %. Середній показник АлАТ становив (2,50±0,33) ммоль/(л×год) при діапазоні від 0,53 до 5,7 ммоль/(л×год), тимолово проби – (5,20±0,59) од. при діапазоні від 1 до 14 од.

Підвищення АлАТ спостерігалось у 86 % жінок та у 83 % чоловіків; показник становив відповідно (2,73±0,53) та (2,35±0,44) ммоль/(л×год). Тимолова проба підвищувалася з однаковою частотою в обох групах – у 50 % жінок та 50 % чоловіків. Показник становив (5,78±1,17) од. у жінок та (4,75±0,59) од. у чоловіків. Одночасні прояви цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів також були виявлені у половини жінок та у половини чоловіків. Різниця між групами була недостовірною ($p < 0,05$).

Більш виражене підвищення АлАТ спостерігалось у хворих на ІМ, зумовлений мікст-інфекцією EBV+CMV. Найвищі показники тимолово проби

визначалися в групі хворих на ІМ EBV-етіології. Найнижчим він був у групі хворих на CMV-мононуклеоз. Різниця між групами була недостовірною ($p < 0,05$).

Висновки

1. Клінічні прояви ІМ характеризуються вираженим поліморфізмом і достовірно не відрізняються залежно від етіології.

2. Дослідження ІГП показало, що неспецифічна імунологічна реактивність у хворих на ІМ відрізняється від такої у здорових осіб.

3. У більшості хворих на ІМ спостерігаються прояви цитолітичного синдрому різного ступеня виразності. У половини хворих визначаються також прояви мезенхімально-запального синдрому.

4. Достовірно відмінності між показниками АлАТ, тимолово проби, гемограми, а також ІГП у хворих на ІМ EBV-, CMV- та EBV+CMV-етіології не встановлено, що не дозволяє використовувати ці показники в якості диференційного критерію етіологічно розшифровки захворювання.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Возіанова Ж.І. Інфекційний моноклеоз як поліетіологічне захворювання / Ж.І. Возіанова, А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2004. – № 2. – С. 37-41.
2. Клініко-імуннологічні паралелі інфекційного моноклеозу різного ступеня тяжкості / [Т.І. Коляда, В.М. Козько, Н.Ф. Меркулова та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 1. – С. 10-13.
3. Мустафина Ж.Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией / Ж.Г. Мустафина, Ю.С. Крамаренко, В.Ю. Кубцева // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 5. – С. 47-49.
4. Чистякова Г.Н. Использование интегральных гематологических индексов для оценки степени аутоинтоксикации организма при осложнённой гестозом беременности / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 12. – С. 34-37.
5. Кажина М.В. Интегрально-математические показатели гемограммы как критерии оценки тяжести течения хронического аднексита и эффективности терапии при традиционном методе лечения / М.В. Кажина, В.С. Васильев, Н.Н. Карпович // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 1. – С. 42-44.

6. Некоторые данные о показателях нормы лейкоцитарного индекса интоксикации / [В.К. Островский, Р.Р. Алимов, О.П. Машенко и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 1. – С. 45-46.

CLINIC AND LABORATORY INDICES IN PATIENTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS OF DIFFERENT ETIOLOGY

V.M. Kozko, O.I. Mohylenets, N.F. Merkulova, H.O. Solomennyyk, A.V. Bondarenko, K.V. Yurko, N.O. Yekimova, V.V. Nikitina

SUMMARY. Estimation of the clinic and laboratory indices in patients with infectious mononucleosis of different etiology was performed. Significant difference was not established.

Key words: *infectious mononucleosis, clinic and laboratory indices, diagnostics.*

Отримано 12.08.2012 р.

© Бобровицька А.І., Яценко І.В., Швецова Н.В., Орленко В.В., 2013
УДК 616.523:616.98-092:575-036.22-07-08:615.37

А.І. Бобровицька, І.В. Яценко, Н.В. Швецова, В.В. Орленко

ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького,
Маріупольський державний університет

Запропоновано підходи до диференційної діагностики інфекційного моноклеозу за допомогою деяких інтегральних гематологічних показників. Оцінено ефективність комплексної терапії із застосуванням аміксіну ІС при інфекційному моноклеозі (ІМ) у 75 дітей. Встановлений легший перебіг недуги і скорочення термінів лікування на $5,6 \pm 1,9$ днів.

Ключові слова: діти, аміксин, моноклеоз.

Ніл Федорович Філатов під час першого описування інфекційного моноклеозу в 1885 році повідомляв про велике поширення цього захворювання та, як правило, сприятливий прогноз. Однак до сьогодні відсутні дані щодо дійсного розповсюдження ІМ. Відомо, що захворюваність

на ІМ коливається від 0,11 до 450 випадків на 100 тис. населення. Такий діапазон, певно, пояснюється гіпо- та гіпердіагностикою. Недостатня ознайомленість лікарів з даним захворюванням – основна причина діагностичних помилок.

Особливостями Епштейна–Барр вірусної інфекції (ЕБВ) у дітей Донецької області є, перш за все: а) зростання захворюваності – показник на 100 тис. дитячого населення в останні роки збільшився в 1,8 разу і склав 25,4-46,1; б) різноманітність та варіабельність клінічних проявів – окрім основного симптомокомплексу відмічаються екзантема, енантема, що утруднює диференційну діагностику із захворюваннями, які мають подібні клінічні прояви, зокрема, з набутотою цито-

мегаловірусною інфекцією. Поряд з цим методи лабораторно діагностики ЕБВ-інфекції (ПЛР та ІФА) у практичній охороні здоров'я використовуються недостатньо і частіше застосовуються під час наукових досліджень. На роль етіологічного агента ІМ претендували стрепто- і стафілококи, дифтерійні та туберкульозні бактерії, токсоплазма, а також різні віруси.

У 70-х роках ХХ століття (1964-1965 рр.) була доведена вірусна природа даного захворювання. Незабаром стало відомо, що один і той же вірус є причиною інших захворювань, зокрема лімфоми Беркітта та назофарингеально карциноми. Багатьма дослідниками доведено поширення ЕБВ повсюдно серед людської популяції, ним уражено 80-100 % населення земної кулі.

Встановлено також, що інфікування ЕБ-вірусом залежно від віку має різний перебіг. Проникнення ЕБВ в дитячий організм частіше всього не супроводжується якими-сь симптомами хвороби (безсимптомна форма) або інфекція перебігає під маскою ГРЗ (атипова форма). Типовим клінічним проявом гостро ЕБВ-інфекції є симптомокомплекс захворювання, який включає провідні симптоми: гарячку – 93,9 %; поліаденію, особливо збільшення шийних лімфовузлів – 97,8 %; ураження носоротоглотки – 99,5 %; збільшення розмірів печінки та селезінки – 93,5 %. Окрім типових форм ІМ спостерігаються атипові: стерта, безсимптомна, токсична і токсико-септична.

Первинне проникнення ЕБВ в організм дітей перших 3 років життя нерідко реалізується як гостре респіраторне захворювання з «мононуклеозоподібним» синдромом. Якщо ЕБВ вперше залучається в організм дітей, старших 3 років, підлітків та юнаків, у 45 % випадків розвивається типова картина ІМ.

Дотепер відсутня єдина концепція патогенезу ІМ. Доведено, що патогенетичні зміни при даному захворюванні обумовлені лімфопроліферативним процесом, наслідком якого є збільшення розмірів імунокомпетентних органів і рівня субпопуляцій лімфоцитів [1]. При гострому ІМ від 0,001 до 0,01 % усіх циркулюючих В-лімфоцитів інфіковані вірусом. У наступні 12-16 тижнів кількість таких В-лімфоцитів знижується до 0,00001 %. Однак вони не зникають зовсім, а персистують невизначений час. Окрім цього, ЕБВ здатний розмножуватися в епітелії ротоглотки, проток слинних залоз. Особливістю ЕБВ є його властивість робити інфіковані В-лімфоцити здатними до невизначено довгого існування, а не знищувати їх.

Патологічний процес у всіх перерахованих органах починається майже одночасно. У відповідь на фіксацію вірусу на поверхні В-лімфоцита активуються Т-клітини (супресори і природні кілери), що гальмує проліферацію та диференціацію В-лімфоцитів, а також спричинює лізис інфікованих В-лімфоцитів, сприяє виходу вірусу у вільну циркуляцію з наступною його елімінацією гуморальними специфічними антитілами. Тому ІМ можна розглядати як патологію імунної системи – доброякісне системне захворювання [2, 3].

Вищевказане стало підставою щодо пошуку інформативних критеріїв, які необхідно використовувати для диференційної діагностики ЕБВ-інфекції з іншими захворюваннями, спричиненими герпесвірусами.

Мета роботи – виявити інформативні критерії серед показників гемограми та оптимізувати терапію ІМ у дітей.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 75 дітей віком від 1 до 14 років включно, які хворіли на ІМ. З метою виявлення інформативних критеріїв серед показників гемограми нами використані лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) – співвідношення рівня клітин, яке збільшується при запальних процесах; модифікований індекс інтоксикації (ЛІІм) – співвідношення рівня клітин, що підвищується та знижується при запальних захворюваннях; лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛІГ) – співвідношення лімфоцитів і гранулоцитів; лімфоцитарно-лейкоцитарний індекс (ЛІЛ) – співвідношення числа лімфоцитів до загальної кількості лейкоцитів. Визначали загальний реактивний потенціал організму.

Результати досліджень та їх обговорення

Проаналізовані лабораторні тести у 75 дітей: 49 хворих на ЕБВ-інфекцію і 26 – з набутою цитомегаловірусною інфекцією, які мали «мононуклеозоподібний» синдром (табл. 1).

Згідно з даними таблиці 1, встановлено, що диференційна діагностика даних захворювань викликала значні утруднення, тому що у периферичній крові виявлялися лімфоцитоз у межах $(54,9 \pm 3,2) \%$ та атипові мононуклеари $(18,8 \pm 1,8) \%$ при ЕБ-вірусній інфекції; $(49,5 \pm 2,7) \%$ та $(12,8 \pm 2,1) \%$ – при цитомегаловірусній інфекції – це формально давало підставу діагностувати ЕБВ-інфекцію у всіх випадках. Однак середній показник загального числа лейкоцитів був значно вище

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

у дітей, хворих на ЕБВ-інфекцію, і склав $(12,9 \pm 1,7)$ проти $(7,3 \pm 1,1)$ Г/л у дітей з цитомегаловірусною

інфекцією, тобто він був збільшений в 1,4 разу у хворих на ІМ дітей ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Особливості лабораторних тестів при герпесвірусних інфекціях у дітей ($M \pm m$)

Показник	ЕБ-вірусна інфекція n= 49	ЦМВ-інфекція n=26
Атипові мононуклеари (%)	$18,80 \pm 1,80^*$	$12,80 \pm 2,10$
Загальна кількість лейкоцитів (Г/л)	$12,90 \pm 1,70^*$	$7,30 \pm 1,10$
Кількість лімфоцитів (%)	$54,90 \pm 3,20^*$	$49,50 \pm 2,70$
ЛПІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації	$0,35 \pm 0,09^*$	$0,54 \pm 0,04$
ЛПм – модифікований індекс	$0,31 \pm 0,03^*$	$0,45 \pm 0,05$
ЛЛЛ – лімфоцитарно-лейкоцитарний індекс	$5,18 \pm 0,27^*$	$6,82 \pm 0,34$
ЛЛГ – лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	$20,87 \pm 1,72^*$	$6,78 \pm 1,31$

Примітка (тут і далі). * – достовірність різниці між показниками обох груп ($p < 0,05$).

ЛПІ був більш вираженим при ЦМВ-інфекції – $(0,54 \pm 0,04)$ проти $(0,35 \pm 0,09)$ (ЕБВ-інфекція) і збільшеним у 1,5 разу ($p > 0,05$). Однак при цьому не враховувалися загальна кількість лейкоцитів і ШОЕ, які підкреслюють характер запального процесу. Тому більш прийнятними і достовірними є ЛПм та ЛЛЛ. При цьому ЛПм склав $(0,45 \pm 0,05)$ у дітей з ЦМВ-інфекцією і $(0,31 \pm 0,03)$ – з ЕБВ-інфекцією, а ЛЛЛ – $(5,18 \pm 0,27)$ проти $(6,82 \pm 0,34)$ (ЦМВ-інфекція). Різниця у показниках гемограми статистично достовірна ($p < 0,05$).

Особливо наочно дану версію підтверджує ЛЛГ. Даний індекс при ЕБВ-інфекції значно вище за показники у дітей з ЦМВ-інфекцією: $(20,87 \pm 1,72)$ проти $(6,78 \pm 1,31)$.

Таким чином, отримані дані гемограми можна використовувати в якості індикаторів експрес-диференційно діагностики захворювань, причиною яких є герпесвіруси.

Удосконалення існуючих методів лікування ЕБВ-інфекції і розробка нових – першочергові

завдання практично охорони здоров'я. На сучасному етапі більше уваги надається інтерферонам та індукторам їх синтезу, які здійснюють контрольну-регуляторні функції, спрямовані на збереження клітинного гомеостазу.

Тому нами в комплексній терапії ІМ у 25 дітей, старших 7 років (основна група), використовувався аміксин ІС – індуктор ендогенного інтерферону, який справляє імунomodulatory і противірусний ефект. Механізм антивірусно дії даного препарату пов'язаний з інгібуючою транслокацією вірусоспецифічних білків в інфікованих клітинах, в результаті чого пригнічується репродукція вірусів. У даній групі хлопчиків було 73,3 %, дівчаток – 26,7 %.

Групу порівняння склали 24 хворих аналогічного віку та статі, які отримували комплексну терапію без аміксіну ІС, із них хлопчиків було 66,7 %, дівчаток – 33,3 %.

Результати клінічного моніторингу свідчать про більш легкий перебіг ІМ у дітей, що отримували аміксин ІС (табл. 2).

Таблиця 2

Клінічна характеристика ІМ у дітей, які отримували аміксин ІС ($M \pm m$)

Тривалість симптомів (дні)	Основна група n=25	Група порівняння n=24
Гарячка	$13,5 \pm 0,3^*$	$16,7 \pm 0,5$
Тонзиліт	$12,3 \pm 0,9^*$	$16,3 \pm 0,8$
Поліаденія	$29,5 \pm 1,4^*$	$33,9 \pm 1,7$
Збільшення печінки	$24,6 \pm 1,7^*$	$28,3 \pm 1,2$
Збільшення селезінки	$15,4 \pm 1,8^*$	$21,6 \pm 2,1$
Зникнення мононуклеарів	$18,7 \pm 1,3^*$	$22,6 \pm 1,5$

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гарячка у дітей групи порівняння була більш тривалою – на $(3,2 \pm 0,4)$ доби, тонзиліт – на $(4,0 \pm 0,7)$, поліаденія – на $(4,4 \pm 0,9)$, збільшення печінки – на $(3,7 \pm 1,4)$, селезінки – на $(6,2 \pm 1,1)$ порівняно з дітьми, в терапі яких використовувався аміксин ІС. Найбільш характерною ознакою ІМ, за даними гемограми, була наявність атипових мононуклеарів, які виявлялися у всіх хворих

і склали $(24,7 \pm 1,1)$ % (основна група) та $(27,8 \pm 1,6)$ % (група порівняння).

Особливості загального реактивного потенціалу організму в дітей, хворих на ІМ, виявлені нами при вивченні таких показників, як еритроцитарний коефіцієнт навантаження (НЕК), клітинно-фагоцитарний показник (КФП), імунолімфоцитарний потенціал (ІЛП), алергічна настроєність організму (АНО), представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Загальний реактивний потенціал організму при ІМ у дітей, які отримували аміксин ІС ($M \pm m$)

Показник	Основна група n=25	Група порівняння n=24	Здорові діти
НЕК	$1,20 \pm 0,07^*$ $0,41 \pm 0,05^{**}$	$1,18 \pm 0,09^*$ $0,64 \pm 0,06^*$	$0,50 \pm 0,05$
КФП	$314,2 \pm 5,7^*$ $488,3 \pm 9,8^{**}$	$328,6 \pm 9,5^*$ $393,4 \pm 11,3^*$	$471,2 \pm 12,8$
ІЛП	$703,3 \pm 9,4^*$ $621,8 \pm 10,2^{**}$	$714,7 \pm 7,8^*$ $657,3 \pm 12,1^*$	$618,0 \pm 17,8$
АНО	$456,8 \pm 14,1^*$ $347,5 \pm 10,5^{**}$	$440,0 \pm 12,1^*$ $399,8 \pm 11,4^*$	$337,0 \pm 14,9$

Примітки: у чисельнику – до лікування; у знаменнику – після лікування; * – достовірна різниця порівняно зі здоровими; ** – порівняно з даними до лікування

Згідно з даними таблиці 3, у всіх дітей були збільшені показники загального реактивного потенціалу: НЕК в 2,4-2,3 разу; ІЛП в 1,2-1,1; АНО в 1,4-1,3 на фоні зниження КФП в 1,5-1,4 разу порівняно з показниками у здорових дітей ($p < 0,05$). Високі показники НЕК свідчать про наявність активного процесу та необхідність проведення протизапальної терапії, а збільшення АНО – про наявність алергічної настроєності організму. Зниження КФП у даних дітей відображає ризик генералізації інфекції. Збереження ІЛП на рівні показників у здорових дітей дозволяє визначити здатність організму адекватно відповідати на антигенний подразник.

Використовування аміксину ІС у комплексній терапії ІМ у дітей сприяло нормалізації усіх показників загального реактивного потенціалу організму. У дітей групи порівняння показники НЕК, КФП та АНО не досягали рівня здорових дітей ($p < 0,05$).

Таким чином, доведено більшу ефективність комплексної терапії з використанням аміксину ІС у дітей, хворих на ІМ: відмічалися більш легкий перебіг захворювання та скорочення строків лікування на $(5,6 \pm 1,9)$ дня.

Висновки

1. Диференційна діагностика ІМ та набутто ЦМВ-інфекції у дітей за клініко-лабораторними показниками без визначення специфічних маркерів утруднена – різниця в кількості лімфоцитів $(54,9 \pm 3,2)$ % проти $(49,5 \pm 2,7)$ % статистично не достовірна ($p > 0,05$).

2. Показники гемограми: модифікований ЛІІІ – $0,31 \pm 0,03$ (ЕБВ-інфекція) і $0,45 \pm 0,05$ (ЦМВ-інфекція), а також ІЛЛ – $5,18 \pm 0,27$ проти $6,82 \pm 0,34$ відповідно відображають ступінь виразності запального процесу при даних захворюваннях ($p < 0,05$). ІЛГ – $20,87 \pm 1,70$ проти $6,78 \pm 1,30$ (ЦМВ-інфекція) особливо наочно це підтверджує ($p < 0,05$).

3. В якості індикаторів для проведення експрес-диференційної діагностики, а також оцінки ступеня виразності запального процесу при ІМ у дітей можна використовувати ЛІІІ, ЛІІІм, ІЛГ та відносну кількість атипових мононуклеарів.

4. При ІМ у всіх дітей показники загального реактивного потенціалу НЕК, ІЛП, АНО були збільшені в 2,4-2,3 разу; в 1,2-1,1; в 1,4-1,3 відповідно на фоні зниження КФП в 1,5-1,4 разу порівняно з показниками у здорових дітей ($p < 0,05$). Високі показ-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ники НЕК і АНО свідчать про активний запальний процес і наявність алергічно налаштованості, а зниження КФП – про можливість генералізації інфекції, що потребує корекції протизапальної терапії. Збереження ІЛП на рівні показника у здорових дітей дозволяє визначити здатність організму адекватно відповідати на антигенний подразник.

5. Використовування в комплексній терапії ІМ у дітей, старших 7 років, аміксину ІС – індуктора ендogenousного інтерферону, який справляє імуномодуючий і протівірусний ефект, сприяло нормалізації усіх показників загального реактивного потенціалу організму.

Література

1. Крамарев С.А. Инфекционный мононуклеоз у детей: вопросы иммунопатогенеза и лечения / С.А. Крамарев, О.В. Выговская // Здоров'я України. – 2011. – № 4 (19). – С. 57-59.
2. Маврутенков В.В. Епштейна–Барр інфекція: імунопатогенез, клініка, діагностика та лікування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Маврутенков. – Дніпропетровськ, 2008. – 35 с.

3. Виговська О.В. Стан імунітету і системи апоптозу при інфекційному мононуклеозі Епштейна–Барр вірусної етіології в дітей / О.В. Виговська, С.О. Крамарев, Н.М. Тарадій // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф., пленуму Асоціації інфекціоністів України (Суми, 19-20 травня 2011 р.). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. – С. 177-178.

PECULIARITIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS AND OPTIMIZATION OF THERAPY

A.I. Bobrovytska, I.V. Yatsenko, N.V. Shvetsova, V.V. Orlenko

SUMMARY. The estimation of efficiency of complex therapy is conducted with the use of amixin IC at infectious mononucleosis in 75 children. It was more easy flow of the disease and reduction of terms of treatment on $5,6 \pm 1,9$ days.

Key words: children, amixin, mononucleosis.

Отримано 6.06.2012 р.

© Москалюк В.Д., Баланюк І.В., 2013
УДК 616.345-008.87-06:616.98-097:578.828.6

В.Д. Москалюк, І.В. Баланюк

КІЛЬКІСНА І ВИДОВА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОФЛОРИ ТОВСТОЇ КИШКИ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

Буковинський державний медичний університет

У 76 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД виявили порушення мікробіоценозу товстої кишки, що проявляється дефіцитом облигатної мікрофлори, значними змінами її якісного складу і збільшенням числа умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ). При усіх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції частота розвитку різних ступенів дисбіозу достовірно вища, ніж у здорових осіб ($p < 0,05-0,001$). Встановили сильну пряму кореляцію глибини дисбіозу з прогресуванням ВІЛ-інфекції, що відображають її клінічні стадії ($r = 0,74 \dots 0,91$).

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, дисбіоз кишечника.

Відомо, що у хворих на СНІД спостерігаються різноманітні порушення органів і систем, що в поєднанні з імунодефіцитом обумовлюють тяжкість перебігу та наслідки цього захворювання. Перебіг ВІЛ-інфекції на всіх клінічних стадіях – від безсимптомного вірусоносійства до клінічно розгорненої стадії СНІДу – має характер системної патології [1]. Внаслідок цього у хворих спостерігаються суттєві системні порушення гомеостазу, що значною мірою негативно впливають на перебіг недуги.

Підставою для виконання роботи послужило відоме положення про тісний взаємозв'язок між мікрофлорою кишечника та імунітетом [2]. Хоча взаємні впливи дисбіотичних реакцій та імунологічних зрушень багатоманітні, зазвичай етіологічна роль у їх патогенезі відводиться мікрофлорі [3, 4], але відомо, що виникненню дисбіозу може сприяти імунодефіцит.

З іншого боку, зміна складу кишкової мікрофлори порушує захисні механізми організму, а останні сприяють порушенням мікроекології кишечника [5-7]. Індигенна мікрофлора кишечника має важливе значення в механізмах формування неспецифічних реакцій організму і передусім імунітету; вона забезпечує універсальні імуномодуляторні ефекти, що включають імуностимуляцію, імуносупресію, а також ад'ювантні, мітогенні та імуногенні дії [8, 9].

Пацієнти і методи

У 76 хворих на ВІЛ-інфекцію (18 перебували у I, 35 – у II, 14 – у III і 9 – у IV клінічній стадії недуги) проводили якісне і кількісне вивчення складу мікрофлори товстої кишки.

Мікробіологічний пейзаж калу вивчали згідно з методичними рекомендаціями [10]. Здійснювали мікробіологічне дослідження фекалій з визначенням характеру і ступеня мікробної колонізації, тобто ідентифікували найбільш значущі групи мікроорганізмів [11]. Культури УПМ визначали відповідно до загальноприйнятих методів мікробіологічних досліджень [12].

Дослідження виконували за люб'язної допомоги директора Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Меч-

никова НАМН України (м. Харків) проф. Ю.Л. Волянського та завідувача лабораторії екологічного та епідеміологічного моніторингу, старшого наукового співробітника С.А. Деркача.

Контролем служили проби, отримані від 40 практично здорових осіб, умови харчування яких були майже такими ж, як і у хворих. Отримані результати наближались до прийнятого нормального вмісту мікрофлори кишок [13, 14].

Результати досліджень та їх обговорення

Вивчення мікрофлори товстої кишки у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД виявило наступне.

Усі клінічні стадії ВІЛ-інфекції супроводжувались дисбіозом різної глибини. Так, при I стадії недуги знижувалась кількість ентеробактерій у випорожненнях, у тому числі колиформних анаеробів, які в нормальних умовах переважно колонізують тонку кишку: рівень біфідобактерій не перевищував 10^5 КУО/г, а лактобактерій – 10^4 КУО/г ($p < 0,05$). Відзначали й зменшення кількості *E. coli* з нормальною ферментативною активністю та підвищення чисельності *E. coli* з гемолітичною активністю.

Відтак у $(61,1 \pm 11,5)$ % таких хворих було встановлено I ступінь дисбіозу, а у $(27,8 \pm 10,6)$ % – II, що достовірно перевищувало частоту цієї ознаки у здорових осіб ($p < 0,05-0,001$). Важливо, що при будь-якій клінічній стадії ВІЛ-інфекції частота нормобіозу товстої кишки була статистично суттєво нижчою, ніж у здорових людей ($p < 0,001$, табл. 1).

Таблиця 1

Ступінь дисбіозу товстої кишки при різних клінічних стадіях ВІЛ-інфекції ($M \pm m$, %)

Ступінь дисбіозу	Здорові особи (n=40)	Клінічна стадія ВІЛ-інфекції			
		I (n=18)	II (n=35)	III (n=14)	IV (n=9)
0	$85,0 \pm 5,6$	$11,1 \pm 7,4^*$	$8,5 \pm 4,7^*$	$0,0^*$	$0,0^*$
I	$10,0 \pm 4,7$	$61,1 \pm 11,5^*$	$14,3 \pm 5,9$	$7,1 \pm 6,9$	$11,1 \pm 10,5$
II	$5,0 \pm 3,4$	$27,8 \pm 10,6^*$	$34,3 \pm 8,0^*$	$35,7 \pm 12,8^*$	$22,2 \pm 13,9^*$
III	–	–	$28,6 \pm 7,6^*$	$42,9 \pm 13,2^*$	$44,4 \pm 16,6^*$
IV	–	–	$14,3 \pm 5,9^*$	$14,3 \pm 9,4^*$	$22,2 \pm 13,9^*$

Примітка. * – достовірна різниця порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05-0,001$).

Щоправда, жоден з представників УПМ не вирізнявся достовірно частішим виділенням від осіб цієї групи, порівняно зі здоровими особами.

При II клінічній стадії ВІЛ-інфекції кількість ентерококів у товстій кишці перевищила фізіологічні показники в 10-100 разів. В усіх хворих спостерігалось значне зниження рівня біфідобактерій

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(10^2 - 10^6 КУО/г) та лактобактерій (10^2 - 10^6 КУО/г). Недуга призвела не тільки до дисбалансу у нормофлорі, але й до заселення товсто кишки УПМ. Так, у цих хворих виявляли гемолітичну форму *E. coli* та частішу наявність епідермального стафілокока. Крім цього, у них знаходили одного з найагресивніших представників УПМ – *S. aureus*. У більшості захворілих кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida* перевищувала фізіологічний показник у 2-4 рази. Важливо відзначити, що надмірний ріст дріжджоподібних грибів спостерігався при дефіциті біфідофлори, тоді як при нормальному вмісті біфідобактерій (10^9 КУО/г) гриби роду *Candida* виявлялися лише у 8,6 % хворих у кількості не більше 10^3 КУО/г.

Виявили статистично достовірну патологічну колонізацію товсто кишки умовно-патогенними ентеробактеріями: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae* (10^2 - 10^6 КУО/г). У випорожненнях пацієнтів цієї групи, як правило, знаходили ще й протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) і цитробактер (*C. diversus*) – (10^2 - 10^4 КУО/г) (мал. 1).

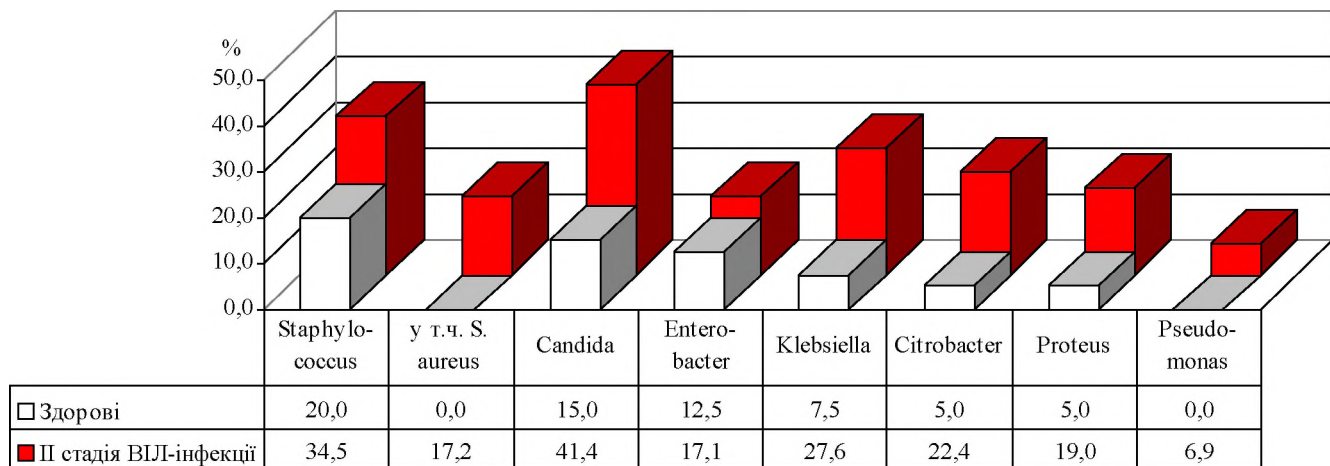
Розбалансованість екосистеми товсто кишки при ВІЛ-інфекції знайшла своє відображення в появі мікробних асоціацій УПМ в усіх хворих: з двох, трьох і навіть чотирьох видів. Асоціації склали: *E. coli* гемолітична, гриби роду *Candida*,

S. aureus і *Proteus spp.* або *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна, гриби роду *Candida* і *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна і *Klebsiella spp.* або *Enterobacter spp.* чи *Citrobacter spp.*

При II клінічній стадії недуги розвивалися різкі кількісні зміни анаеробно мікрофлори. Так, кількість *Bifidobacterium spp.* була достовірно нижчою ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб – ($4,97 \pm 0,48$) проти ($8,49 \pm 0,34$) Іг КУО/г. Низькими були й кількісні показники *Lactobacillus spp.* – ($5,06 \pm 0,32$) проти ($7,56 \pm 0,21$) Іг КУО/г у контрольній групі ($p < 0,01$).

На тлі кількісного дисбалансу мікрофлори товсто кишки виявлялися значні зміни якісного складу. Якісні ознаки порушення аеробно флори були різноманітними і частіше характеризувалися різким зменшенням кількості типових ешерихій (в окремих випадках кишкова паличка виявлялася лише в 4-5 розведеннях), в 1/4 досліджень ростом частки ешерихій зі слабкими ферментативними властивостями, рідше – лактозонегативних штамів.

Важливою ознакою порушення нормально мікрофлори у таких хворих було збільшення відносного вмісту деяких представників УПМ: *S. aureus*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.* і *Pseudomonas spp.* ($p < 0,05$ - $0,01$, мал. 1).



Мал. 1. Родовий склад мікрофлори фекалій при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції (%).

Примітка (тут і далі). * – достовірна різниця порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$ - $0,001$).

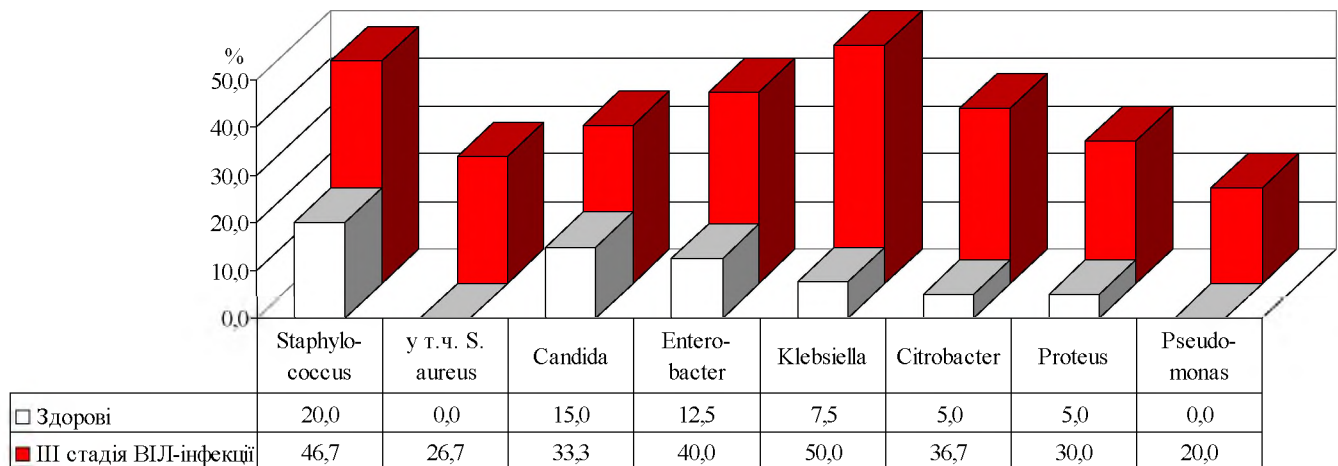
Як результат – у ($34,3 \pm 8,0$) % таких хворих було встановлено II ступінь дисбіозу кишок, у ($28,6 \pm 7,6$) % – III, а в ($14,3 \pm 5,9$) % – IV, що достовірно перевищувало частоту цієї ознаки у здорових осіб ($p < 0,05$ - $0,001$, табл. 1).

Як видно з мал. 2 та 3, при III і IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, крім дисбалансу у нормофлорі, в абсолютно більшості пацієнтів встановлено й заселення товсто кишки УПМ. У таких осіб виявляли гемолітичну форму *E. coli* та частішу наявність

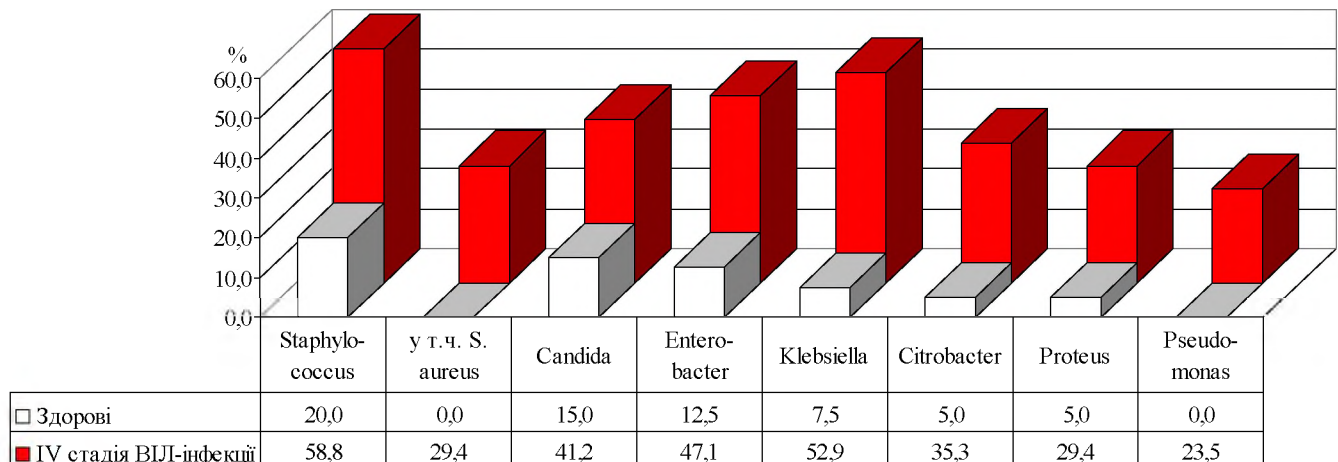
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

епідермального стафілокока. Крім цього, у кожного четвертого хворого знаходили особливо агресивного представника УПМ – *S. aureus*. Кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida*, що перевищує фізіологічний показник у 10-100 разів, відзначена у 28,6 % хворих у III та у 33,3 % осіб у IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Виявили статистич-

но достовірне збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій: *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* висівали у 33,3-50,0 % таких осіб. Частіше ($p < 0,01-0,001$), ніж у здорових людей, виявляли цитробактер (*C. diversus*), протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) і псевдомонаду (*P. aeruginosa*).



Мал. 2. Родовий склад мікрофлори фекалій при III клінічній стадії ВІЛ-інфекції.



Мал. 3. Родовий склад мікрофлори фекалій при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції.

У ряді випадків привертала увагу різкі якісні зміни та порушення кількісного співвідношення нормально мікрофлори товсто кишки: у посівах відзначали переважний ріст УПМ за наявності лише одиничних колоній ешерихій чи повну їх відсутність. Як правило, дисбіоз при зазначених клінічних стадіях недуги характеризувався появою мікробних асоціацій УПМ з двох-чотирьох

видів. До складу таких асоціацій найчастіше входили: *E. coli* гемолітична, *Staphylococcus spp.* і/або *Proteus spp.* чи *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна, гриби роду *Candida* і *Klebsiella spp.*; *E. coli* гемолітична, *Klebsiella spp.* і *Citrobacter spp.* та ін.

Рівень біфідо- і лактобактерій – головних представників нормально мікрофлори був істотно знижений і не мав вагомо тенденції до збільшення.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити динаміку мікрофлори у цих пацієнтів можна при зіставленні частоти виявлення дисбіозу різних ступенів. Подібно до осіб, які перебували у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції, при наростанні імундепресії (III-IV клінічні стадії) дисбіоз I ступеня реєструвався не частіше, ніж у здорових людей. Однак глибший дисбіоз товсто кишки (II-IV ступінь) виявляли у більшості таких хворих, причому декомпенсований дисбіоз III-IV ступенів встановлено в абсолютно більшості пацієнтів – $(57,2 \pm 13,2) \%$ при III і в $(66,7 \pm 15,7) \%$ – при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції (табл. 1).

Мабуть, ці дані можна вважати підтвердженням дисбіотично реакції на фоні ВІЛ-інфекції.

Важливо, що комбінації УПМ були притаманні для усіх ступенів дисбіозу. Причому у разі III-IV ступеня асоціації з 3 УПМ були достовірно частішими ($p < 0,05-0,001$). При III ступені дисбіозу достовірною вирізнялося й поєднання з 4 представників УПМ.

Аналіз даних бактеріологічного дослідження при зіставленні з наростанням імунodefіциту (з використанням однофакторного дисперсійного аналізу і критерію Фішера) показав наявність зворотного зв'язку між прогресуванням ВІЛ-інфекції, що відображають клінічні стадії, і кількісним вмістом біфідо- та лактобактерій, кишкових паличок з нормальною ферментативною активністю, а також прямий – з кількістю гемолітичних кишкових паличок, коагулазонегативних стафілококів та інших представників УПМ ($p < 0,05-0,01$).

Так, в усіх групах істотно, порівняно з контролем, знижувався вміст біфідо-, лактобактерій та кишкових паличок з нормальною ферментативною активністю ($p < 0,05-0,01$). Найнижчий рівень біфідобактерій встановлювали при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції – $(3,26 \pm 0,41) \text{ Ig KYO/g}$ ($p < 0,01$). В усіх ВІЛ-інфікованих закономірно виявляли суттєве зниження вмісту кишково палички з нормальною ферментативною активністю. Найнижчі значення були в термінальній стадії недуги – $(2,63 \pm 0,90) \text{ Ig KYO/g}$ ($p < 0,01$).

При дослідженні мікрофлори фекалій здорових осіб стафілококи висівалися в 20,0 %, кандиди – у 15,0 % випадків, інші УПМ – ще рідше. У незначного числа пацієнтів виявляли морганели, ентеробактери, псевдомонади, ацинетобактери та сераци.

Характерно, що з наростанням ступеня дисбіозу зростала частота виділення умовно-патогенних мікроорганізмів, передусім – негемолітичних та коагулазонегативних стафілококів, які були на

першому місці за частотою виділення, грибів роду *Candida*, умовно-патогенних ентеробактерій: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*. У випорожненнях усіх пацієнтів, як правило, знаходили ще й протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) і цитробактер (*C. diversus*). Важливо, що при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції частота виділення представників УПМ була вищою, ніж при I-II стадіях, і в більшості випадків достовірно відрізнялася від відповідного показника у здорових осіб ($p < 0,05-0,001$).

У таких хворих, як правило, виявляли мікробні асоціації УПМ з 2-4 видів.

Встановили сильну пряму кореляцію глибини дисбіозу з прогресуванням ВІЛ-інфекції, що відображають клінічні стадії ($r = 0,74 \dots 0,91$).

Варто звернути увагу на те, що тільки 34,2 % пацієнтів зверталось за консультацією у зв'язку з дисфункцією кишечника, в решти лише активне обстеження дало змогу виявити дисбіотичні зміни.

Відомо, що значне зменшення $CD4^+$ Т-клітин при ВІЛ-інфекції підсилює процес мікробно транслокації. ВІЛ пошкоджує цілісність слизового епітелію, тим самим створюючи умови для розвитку дисбіозу кишечника [15].

Таким чином, відновлення кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД є однією з обов'язкових умов компенсації імунodefіциту.

Висновки

1. У хворих на ВІЛ-інфекцію порушується мікробіоценоз товсто кишки, що проявляється дефіцитом облигатно мікрофлори, значними змінами якісного складу і збільшенням числа умовно-патогенних мікроорганізмів.

2. При усіх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції частота нормобіозу суттєво нижча, а частота розвитку різних ступенів дисбіозу товсто кишки достовірно вища, ніж у здорових осіб ($p < 0,05-0,001$).

3. Встановили сильну пряму кореляцію глибини дисбіозу з прогресуванням ВІЛ-інфекції, що відображають клінічні стадії ($r = 0,74 \dots 0,91$).

Література

1. Изучение эффективности полидана в комбинации с тимазидом при терапии ВИЧ-инфекции / М.Н. Папуашвили, Б.В. Пинегин, М.Ю. Щелканов, Г.Р. Мацевич // Иммунология. – 2003. – № 3. – С. 132-140.
2. Перетц Л.Т. Значение нормальной микрофлоры для организма человека / Л.Т. Перетц. – М.: Медгиз, 1955. – 436 с.
3. Дисбактериозы – актуальная проблема медицины / А.А. Воробьев, Н.А. Абрамов, В.М. Бондаренко, Б.А. Шендеров // Вестник Российской АМН. – 2007. – № 3. – С. 4-7.

4. Дисбактериозы кишечника: причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов (пособие для врачей и студентов) / [Н.М. Грачева, Н.Д. Юшук, Р.П. Чуприна и др.]. – М., 2009. – 45 с.
5. Дисбактериоз кишечника: метод. реком. / [А.Л. Верткин, Ю.Я. Венгеров, А.А. Машарова и др.]. – М., 2008. – 33 с.
6. Mims C.A. The Pathogenesis of Infectious Diseases / C.A. Mims. – London, 2007. – 282 p.
7. Apperloo-Renkema H.Z. Host – microflora interaction in systemic lupus erythematosus (SLE) circulating antibodies to the indigenous bacteria of the intestinal tract / H.Z. Apperloo-Renkema, H. Bootsma, B.I. Mulder // Epidemiol. Infect. – 2005. – Vol. 114. – P. 133-141.
8. Лыкова Е.А. Микробиологические и иммунологические нарушения и обоснование применения пробиотиков при инфекционной патологии у детей : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Е.А. Лыкова. – М., 2010. – 44 с.
9. Resident bacterial flora and immune system / [L. Biancone, I. Monteleone, G. Del Vecchio Blanco et al.] // Dig. Liver. Dis. – 2012. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. 37-43.
10. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: метод. рекомендации / [В.А. Знаменский, В.Н. Дегтяр, С.Н. Кузьминский и др.]. – Киев, 1986. – 27 с.
11. Грачёва Н.М. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями, диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: метод. реком. / Н.М. Грачёва, Г.И. Гончаров, А.А. Аваков. – М., 1986. – 23 с.
12. Лабораторна діагностика та діагностичні критерії змішаних гострих кишкових інфекцій: метод. реком. / [Ю.Л. Волянський, С.А. Деркач, А.Й. Носатенко та ін.]. – Харків, 2000. – 52 с.
13. Барановский А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. – М. : Медицина, 2001. – 209 с.
14. Клиническая гастроэнтерология / [Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк и др.]: под ред. Н.В. Харченко. – Киев : Здоров'я, 2000. – 448 с.
15. Brenchley J. Bacterial translocation and T-cell dysfunction in HIV / J. Brenchley // 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (July 22-25, 2007). – Sydney, 2007. – Abstract TUSY402.

QUANTITATIVE AND SPECIFIC DESCRIPTION OF COLON MICROFLORA FOR PATIENTS WITH HIV-INFECTION/AIDS

V.D. Moskalyuk, I.V. Balanyuk

SUMMARY. In 76 patients with HIV-infection/AIDS was found out the violation of microbiocenosis of colon which manifests by the deficit of obligate microflora, considerable changes its high-quality composition and the increase of number of conditionally esse pathogenic microorganisms. At all of the clinical stages of HIV-infection the frequency of development of dysbiosis of different degrees for certain is more high, than in healthy persons ($P < 0,05-0,001$). Set strong direct correlation of dysbiosis depth with progress HIV-infection which represent its clinical stages ($r=0,74...0,91$).

Key words: HIV-infection/AIDS, intestine dysbiosis.

Отримано 31.01.2013 р.

© Меленко С.Р., 2013
УДК 616.98-097:578.828.6-06:616.153.96

С.Р. Меленко

ВПЛИВ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ПОКАЗНИКИ ГЕМОГРАФИ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

Буковинський державний медичний університет

Встановлено прогресування анемії у більшості хворих на ВІЛ-інфекцію з розвитком імунodefіциту, який проявляється значним зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, «активних» Т-клі-

тин і В-лімфоцитів, а також зростанням числа нульових і неповних Т-лімфоцитів. Визначено, що антиретровірусна терапія першого ряду дає змогу покращити окремі показники клітинного імунітету.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, клітинний і гуморальний імунітет, гемограма, антиретровірусна терапія.

Перебіг ВІЛ-інфекції на всіх клінічних стадіях – від безсимптомного вірусоносійства до клінічно розгорнено стадії СНІДу – має характер системної патології [1-3].

У клінічній симптоматиці ВІЛ-інфекції часто виявляється геморагічний симптомокомплекс, що свідчить про наявність порушення функції судинної стінки. За даними А.В. Кравченко (2000), у 62,3 % пацієнтів на стадії СНІД безпосередньою причиною смерті є тромбгеморагічний синдром, на стадії безсимптомно ВІЛ-інфекції клінічні прояви геморагічного синдрому виявляються в 7,4 % пацієнтів [4].

Одним із важливих патогенетичних механізмів, що призводять до порушень у системі гемостазу, є зміни в імунній системі при ВІЛ-інфекції. Можна виділити декілька механізмів взаємодії системи імунітету і гемостазу у хворих на ВІЛ-інфекцію: а) виражена активація моноцитарно-макрофагально ланки імунітету у хворих на ВІЛ-інфекцію відбувається в результаті стимуляції γ -інтерферону (γ -ІФН), що виробляється інфікованими Т-лімфоцитами [5, 6]; б) значне підвищення в крові рівня циклічного аденозинмонофосфату [7], що пригнічує синтез $CD4^+$ -лімфоцитами ІЛ-2, який знижує вироблення α -ІФН макрофагами і В-лімфоцитами, активність справжніх кілерів, фагоцитоз і реакцію вивільнення лізосомальних ферментів нейтрофілами, здатність тромбоцитів до агрегації [6, 8]; в) наявність у крові хворих на ВІЛ-інфекцію аутоантитіл класів IgG і IgM до білків, що зв'язують фосфоліпіди і зумовлюють подовження активованого протромбінового часу [6, 9]. Збільшення протромбінового часу, часу рекальцифікації та активованого протромбінового часу виявлено на всіх стадіях ВІЛ-інфекції [4].

Отже, зміни у системі імунітету можуть зумовлювати порушення у системі гемокоагуляції у ВІЛ-інфікованих.

Метою роботи було дослідити зміни імунологічних показників й показників гемограми у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД і провести їх медикаментозну корекцію.

Пацієнти і методи

Обстежено 127 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, які перебували на амбулаторному спостереженні протягом 2007-2011 рр. в обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом м. Чернівці. Серед обстежених було

35 (27,6 %) хворих І клінічно стадії, 60 (47,2 %) – ІІ, 22 (17,3 %) – ІІІ, 10 (7,9 %) – ІV клінічно стадії.

Усі пацієнти були розділені на дві групи: І – 93 особи, які не отримували АРТ; ІІ – 34 хворих, яким призначали АРТ першого ряду (зидовудин+ламівудин+ефавіренз). Зазначені пацієнти перебували на АРТ не менше 3 міс. 36 хворих, які лікувалися тільки симптоматично (АРТ не призначалася), і 16 осіб на фоні АРТ отримували антиагрегант дипіридамолом по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз на 2 доби протягом 3 міс.

35 (37,6 %) представників групи, яка лікувалася тільки симптоматично, перебували у І клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, 39 (41,9 %) – у ІІ, 13 (14,0 %) – у ІІІ і 6 (6,5 %) – у ІV. Хворі з І і ІІ клінічною стадією ВІЛ-інфекції/СНІДу були об'єднані в 1-у, а з ІІІ і ІV – відповідно в 2-у досліджувані підгрупи.

21 (61,8 %) представник групи, ліковано за допомогою антиретровірусних препаратів, перебував у ІІ клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, 9 (26,4 %) – у ІІІ і 4 (11,8 %) – у ІV. Хворі з ІІ клінічною стадією ВІЛ-інфекції/СНІДу склали 1-у, а з ІІІ і ІV – 2-у підгрупи зазначеної групи.

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих на ВІЛ-інфекцію були суттєві зміни основних показників крові, які залежали від стадії хвороби (табл. 1, 2).

Кількість еритроцитів і рівень гемоглобіну засвідчили чітку тенденцію до зниження при ІІІ-ІV клінічних стадіях недуги, що вказує на прогресування анемії разом із розвитком ВІЛ-інфекції. Кількість лейкоцитів периферично крові коливалася від $0,8$ до $10,6 \times 10^9/\text{л}$. Найнижчою вона була при ІІІ – $(3,60 \pm 0,78) \times 10^9/\text{л}$ і ІV клінічній стадії хвороби – $(2,26 \pm 0,89) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Суттєво різниці між лейкопенією при І, ІІ і ІІІ стадіями не було. Нормальний показник кількості лейкоцитів відзначено лише у 13,6 % хворих з ІІІ, у 68,3 % – з ІІ і в 77,1 % – з І клінічною стадією ВІЛ-інфекції. У кожного пацієнта в термінальній стадії недуги зазначеного нормоцитозу не спостерігали. Кількість паличкоядерних нейтрофілів лейкоцитів коливалася від 0,1 до 18 % і закономірно зменшувалася з прогресуванням недуги – до $(2,70 \pm 0,73)$ при ІІІ і до $(1,33 \pm 0,81) \%$ при ІV клінічній стадії ($p < 0,05$). Подібним чином при ІІІ і ІV стадіях ВІЛ-інфекції критично падала й кількість лімфоцитів: відповідно до $(0,83 \pm 0,28)$ і $(0,45 \pm 0,31) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). ШОЕ різко перевищувала значення здорових людей і характеризувалася тенденцією до наростання в пізніших клінічних стадіях ВІЛ-інфекції.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Основні лабораторні показники у хворих на ВІЛ-інфекцію (межі коливання, $M \pm m$)

Показник	Здорові особи	Клінічна стадія хвороби			
		I (n=35)	II (n=60)	III (n=22)	IV (n=10)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,90-5,00	4,12 $\pm$ 0,33 3,88-4,60	3,46 $\pm$ 0,28 2,85-3,95	3,33 $\pm$ 0,35 2,80-3,88	3,48 $\pm$ 0,26 2,90-3,85
Гемоглобін, г/л	120,0-150,0	125,7 $\pm$ 6,3 95,3-135,5	110,2 $\pm$ 7,0 92,0-124,2	103,8 $\pm$ 8,2* 87,5-115,6	109,1 $\pm$ 9,3 85,8-121,4
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	5,0-8,0	5,25 $\pm$ 0,50 2,3-9,2	4,38 $\pm$ 0,75 2,1-10,6	3,60 $\pm$ 0,78 1,5-6,0	2,26 $\pm$ 0,89* 0,8-4,1
Паличкоядерні нейтрофіли, %	до 5	4,65 $\pm$ 0,72 2-12	4,08 $\pm$ 0,65 1-14	2,70 $\pm$ 0,73 1-18	1,33 $\pm$ 0,81*, ** 0,1-5,5
Лімфоцити, $\times 10^9/л$	1,2-3,6	1,85 $\pm$ 0,38 1,2-2,9	1,17 $\pm$ 0,33 0,9-2,5	0,83 $\pm$ 0,28* 0,5-1,2	0,45 $\pm$ 0,31* 0,1-0,9
ШОЕ, мм/год	4-10	27,8 $\pm$ 4,6 6-36	31,4 $\pm$ 6,8 12-44	36,5 $\pm$ 6,4 13-52	33,9 $\pm$ 5,8 22-46

Примітки: * – достовірна ($p < 0,05$) різниця порівняно з показником при I клінічній стадії, ** – порівняно з показником при II клінічній стадії.

Подібно до змін основних показників крові залежно від клінічної стадії недуги, відзначали значні зміни залежно від кількості $CD4^+$ -лімфоцитів (табл. 2).

Встановили, що паралельно зі зниженням кількості $CD4^+$ -лімфоцитів прогресувала й анемія (зменшувалася кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну), причому значення цих показників були достовірно нижчими ($p < 0,05$) у хворих, коли абсолютна кількість $CD4^+$ -лімфоцитів не досягла 200 в 1 мкл.

Динаміка кількості лейкоцитів, лімфоцитів, вмісту паличкоядерних нейтрофілів нагадувала таку при аналізі лабораторних показників залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції. Так, при зниженні абсолютно кількості $CD4^+$ -лімфоцитів менше 200 й, особливо, менше 50 в 1 мкл крові розвивалася лейко-, нейтропенія й загальна лімфопенія ($p < 0,05$ порівняно з показником осіб з кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів понад 500 в 1 мкл). Динаміка ШОЕ демонструвала таку ж тенденцію до зростання паралельно з прогресуванням ВІЛ-інфекції (табл. 2).

Таблиця 2

Основні показники крові хворих залежно від абсолютно кількості $CD4^+$ -лімфоцитів в 1 мкл ($M \pm m$)

Показник крові	Абсолютна кількість $CD4^+$			
	вище 500 (n=42)	від 499 до 200 (n=53)	від 199 до 50 (n=24)	менше 50 (n=8)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,06 $\pm$ 0,26	3,49 $\pm$ 0,27	3,37 $\pm$ 0,23*	3,51 $\pm$ 0,20
Гемоглобін, г/л	128,8 $\pm$ 7,2	111,2 $\pm$ 8,0	104,5 $\pm$ 4,7*	106,9 $\pm$ 6,7*
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	5,30 $\pm$ 0,60	4,25 $\pm$ 0,84	3,45 $\pm$ 0,68*	2,35 $\pm$ 0,87*
Паличкоядерні нейтрофіли, %	4,59 $\pm$ 0,69**	4,05 $\pm$ 0,72**	2,76 $\pm$ 0,78	1,39 $\pm$ 0,83*, **
Лімфоцити, $\times 10^9/л$	1,83 $\pm$ 0,42	1,20 $\pm$ 0,36	0,81 $\pm$ 0,33	0,47 $\pm$ 0,38*
ШОЕ, мм/год	26,4 $\pm$ 5,7	32,2 $\pm$ 6,2	36,4 $\pm$ 3,7	35,3 $\pm$ 5,3

Примітки: * – достовірна ($p < 0,05$) різниця порівняно з показником осіб з кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів понад 500 в 1 мкл, ** – з показником осіб з кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів менше 50 в 1 мкл.

Стан клітинного і гуморального імунітету вивчали в динаміці у 34 хворих на ВІЛ-інфекцію (21 особа перебувала у II, 9 – у III і 4 – у IV клінічній стадії). У зв'язку з обмеженою кількістю пацієнтів і відсутністю суттєвих відмінностей в імунологічних показниках хворих у III і IV стадіях ми об'єднали їх у межі зазначених груп.

У період до початку АРТ виявлено значні зміни показників імунограми практично в усіх пацієнтів (табл. 3).

Загальна кількість Т-лімфоцитів і Т-хелперів була знижена ($p < 0,05-0,01$), а от рівень Т-супресорів знижувався несуттєво ($p > 0,05$). Відзначено затримку і порушення в диференціюванні лімфо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цитів. Частота виявлення нульових і неповних Т-клітин у хворих на ВІЛ-інфекцію до початку АРТ була підвищена відповідно від $(40,00 \pm 2,10)$ і $(19,00 \pm 2,30)$ % при II клінічній стадії недуги до

$(49,95 \pm 2,30)$ і $(22,67 \pm 1,66)$ % при III-IV стадії, що суттєво перевищувало значення здорових осіб ($p < 0,01-0,05$).

Таблиця 3

Динаміка показників імунного статусу хворих на ВІЛ-інфекцію ($M \pm m$)

Показник	Контроль (здорові особи, $n=40$)	Клінічна стадія хвороби			
		II ($n=21$)		III-IV ($n=13$)	
		до початку АРТ	через 3 міс. АРТ	до початку АРТ	через 3 міс. АРТ
Лімфоцити, %					
0	$20,40 \pm 1,60$	$40,00 \pm 2,10^*$	$24,54 \pm 2,73^{**}$	$49,95 \pm 2,30^*$	$26,70 \pm 2,70^{**}$
Т загальні	$53,70 \pm 1,40$	$45,20 \pm 3,75^*$	$47,93 \pm 2,47^*$	$41,97 \pm 3,92^*$	$46,34 \pm 3,15^*$
Т неповні	$13,10 \pm 1,10$	$19,00 \pm 2,30^*$	$16,33 \pm 2,27$	$22,67 \pm 1,66^*$	$18,46 \pm 2,28^*$
Т «активні»	$24,30 \pm 0,50$	$17,11 \pm 1,33^*$	$20,52 \pm 1,75^{**}$	$14,51 \pm 2,62^*$	$18,87 \pm 2,18^*$
Т-хелпери	$39,10 \pm 2,40$	$26,55 \pm 2,40^*$	$29,33 \pm 3,72^*$	$21,89 \pm 1,43^*$	$26,38 \pm 4,16^*$
Т-супресори	$14,60 \pm 0,80$	$12,90 \pm 1,80$	$13,33 \pm 1,36$	$11,15 \pm 1,68$	$12,90 \pm 1,13$
D	$2,20 \pm 0,20$	$1,53 \pm 0,42$	$1,50 \pm 0,52$	$1,90 \pm 0,93$	$2,08 \pm 0,80$
B	$12,80 \pm 1,20$	$7,10 \pm 1,60^*$	$8,62 \pm 1,34^*$	$6,34 \pm 1,67^*$	$7,70 \pm 1,73^*$
IgA, г/л	$1,05 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,21$	$0,99 \pm 0,27$	$0,66 \pm 0,23$	$0,75 \pm 0,18$
IgM, г/л	$2,24 \pm 0,06$	$3,14 \pm 0,40^*$	$3,28 \pm 0,44^*$	$3,84 \pm 0,49^*$	$3,03 \pm 0,38^*$
IgG, г/л	$3,36 \pm 0,13$	$4,54 \pm 0,48^*$	$3,56 \pm 0,74$	$4,67 \pm 0,55^*$	$4,16 \pm 0,58$
ЦІК, од.	$56,3 \pm 2,1$	$118,0 \pm 26,6^*$	$68,2 \pm 21,4$	$152,3 \pm 40,1^*$	$72,5 \pm 33,5$
Лізоцим, мг/л	$3,25 \pm 0,78$	$2,19 \pm 0,51$	$2,26 \pm 0,39$	$2,55 \pm 0,71$	$2,38 \pm 0,96$

Примітки: * – достовірність відносно показників у здорових осіб ($p < 0,05-0,001$); ** – відносно даних у період до початку АРТ; ЦІК – циркулюючі імунні комплекси.

Однак знизився рівень субпопуляції загальних, «активних» Т-клітин ($p < 0,05$) й особливо – Т-хелперів і В-клітин ($p < 0,01$), що свідчить про зміну функціонально активності лімфоцитів. Важливо, що з прогресуванням недуги поглиблення дефіциту Т-хелперів і В-лімфоцитів наростало. Так, при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції рівень Т-хелперів становив $(26,55 \pm 2,40)$ %, а при III-IV – $(21,89 \pm 1,43)$ % ($p < 0,05$). Число D-клітин суттєво не відрізнялось від значення у здорових осіб.

Імунорегуляторний індекс (IPI) становив при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції $0,74 \pm 0,13$, а при III-IV стадії – $0,32 \pm 0,11$, що суттєво не досягало значень у здорових осіб $(1,5-2,2)$ ($p < 0,01$).

Через 3 міс. АРТ першого ряду рівень нульових Т-лімфоцитів практично нормалізувався в усіх хворих, а Т «активних» – тільки у пацієнтів, що перебували в II клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Усі інші досліджувані показники демонстрували тільки тенденцію до наближення до значень здорових осіб, усе ж ще достовірно відрізняючись від них ($p < 0,05$).

Середні показники IPI мали таку ж тенденцію до підвищення. Так, у пацієнтів з II клінічною стадією недуги IPI становив $0,83 \pm 0,16$, а з III-IV стадіями – $0,40 \pm 0,15$ (порівняно з нормою $p < 0,01$).

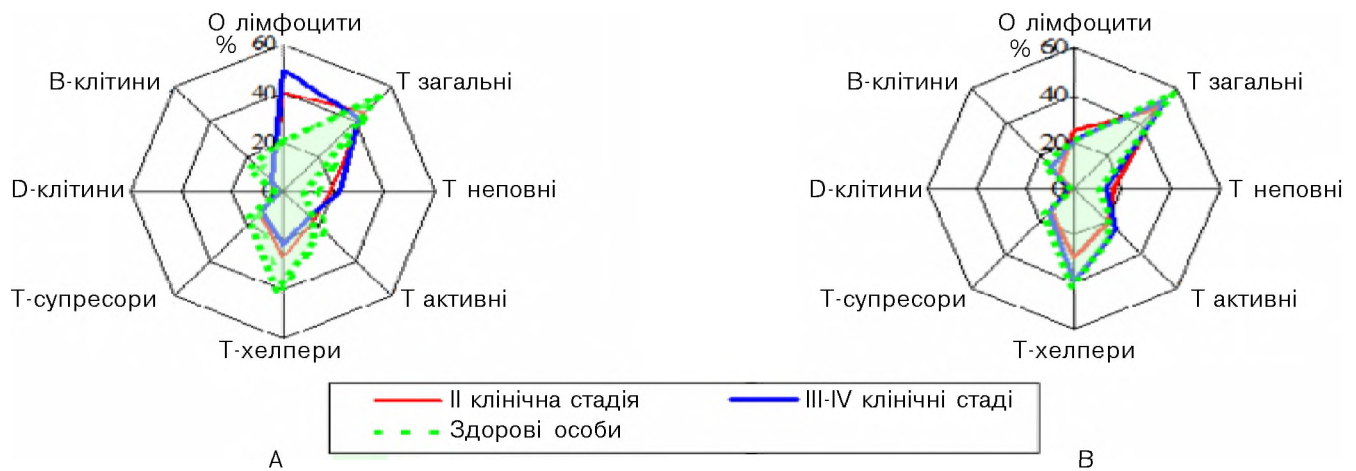
Через 3 міс. АРТ кількість В-клітин лише незначно зросла, так і не наблизившись до показників здорових осіб ($p < 0,05$) (мал. 1).

Значних змін рівня IgA не виявлено, вміст IgM і IgG був помірно підвищеним, причому через 3 міс. етіотропного лікування рівень IgM залишався практично таким же, а IgG усе ж статистично суттєво знижувався ($p < 0,05$). Важливо, що до початку лікування вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) значно перевищував рівень x у здорових осіб ($p < 0,01-0,001$). У результаті терапії середня концентрація x знижувалась, наближаючись до нормальних значень. Вміст лізоциму мав тенденцію до зменшення, однак статистично достовірних змін цей параметр не зазнавав.

Висновки

1. У III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції /СНІДу у більшості хворих спостерігається чітка тенденція до зниження кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну, що вказує на прогресування анемії разом із розвитком ВІЛ-інфекції.

2. Імунологічні показники засвідчують розвиток імунодефіциту, який проявляється значним зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, «активних» Т-клітин і В-лімфоцитів, а



Мал. 1. Показники клітинного імунітету при ВІЛ-інфекції до початку АРТ (А) і через 3 міс. АРТ (Б).

також зростанням числа нульових і неповних Т-лімфоцитів. Вказані зміни стосуються не тільки хворих, які перебували у III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, але й осіб з початковими проявами і навіть латентним перебігом ВІЛ-інфекції.

3. Сучасна антиретровірусна терапія першого ряду вже через 3 міс. спроможна покращити окремі показники клітинного імунітету, однак базові показники – рівень Т-хелперів та імунорегуляторний індекс – демонструють лише тенденцію наближення до значень здорових осіб, усе ще достовірно відрізняючись від них ($p < 0,01$).

Література

1. Изучение эффективности полидана в комбинации с тимазидом при терапии ВИЧ-инфекции / М.Н. Папуашвили, Б.В. Пинегин, М.Ю. Щелканов, Г.Р. Мацевич // Иммунология. – 2003. – № 3. – С. 132-140.
2. Norris Ph.J. Cellular immune response to human immunodeficiency virus / Ph.J. Norris, E.S. Rosenberg // AIDS. – 2001. – V. 15, Suppl. 2. – P. 16-21.
3. Pantaleo G. Retroviral Immunology: Immune response and Restoration / G. Pantaleo, B. Walker – Totova: New Jersey, 2001. – 234 p.
4. Кравченко А.В. Патогенетические механизмы нарушения системы гемостаза у больных ВИЧ-инфекцией / А.В. Кравченко, В.В. Малеев, А.М. Полякова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 3. – С. 45-49.
5. Нікольський І.С. Патогенез та імунотерапія ВІЛ-інфекції / І.С. Нікольський, В.Д. Юрченко, В.В. Нікольська // Сучасні інфекції. – 2004. – № 4. – С. 52-59.
6. Domingues A. Hemostasis in HIV / A. Domingues, G. Gamallo, R. Garsia // J. Clin. Pathology. – 2008. – V. 47, N 11. – P. 999-1003.

7. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular-disorders / [D.B. Cines, E.S. Pollak, C.A. Buck et al.] // Blood. – 2008. – V. 91, N 10. – P. 3527-3561.

8. Жерносеков Д.Д. Роль адгезивних білків у процесі нормального і патологічного тромбоутворення / Д.Д. Жерносеков // Лаб. діагн. – 2007. – Т. 40, № 2. – С. 72-76.

9. AIDS / [Bettaieb A., Oksenhendler E., Duendari N. et al.] // AIDS. – 2008. – V. 103, N 1. – P. 19-23.

INFLUENCE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY ON THE IMMUNE SYSTEM AND HEMOGRAM INDICATORS AT PATIENTS WITH HIV/AIDS

S.R. Melenko

SUMMARY. It was set the progression of anemia at most patients with HIV-infection with the development of immunodeficiency which manifests a decrease in the total number of T-lymphocytes, T-helpers, "active" T-cells and B-lymphocytes and increased number zero and incomplete T-lymphocytes. It was determined that antiretroviral therapy of the first line scheme gives the possibility to improve the certain parameters of cellular immunity.

Key words: HIV infection, cellular and humoral immunity, hemogram, antiretroviral therapy.

Отримано 12.02.2013 р.

Т.В. Герасименко

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СМЕРТНОСТІ ТА ВІДНОСНИЙ РИЗИК СМЕРТІ ВІД ХВОРОБИ, ЗУМОВЛЕНОЇ ВІЛ, ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕОСТАТУСУ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ (2005-2010 рр.)

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

Проведено аналіз динаміки та тенденцій смертності й розрахунок відносного ризику смерті від хвороби, зумовленої ВІЛ, залежно від геостатусу в Одеській області у 2005-2010 рр. Найвищі рівні смертності виявлені серед міського населення, серед міських чоловіків та у віковій групі 30-39 років. Встановлена тенденція до зростання смертності серед сільського населення, особливо серед сільських жінок, й у віковій групі 50 років та старші, а також у віковій групі 40-49 років у сільській місцевості. Тенденція до зниження рівня смертності встановлена серед міських чоловіків та у віковій групі 25-29 років у міських поселеннях. Виявлено, що проживання у місті є фактором ризику смерті від хвороби, зумовленої ВІЛ, але його вплив з часом зменшується, а для осіб віком 25-29 років майже втратив значення, що може бути наслідком покращення виявлення ВІЛ-інфікованих, охоплення диспансеризацією й АРТ-терапією та дії профілактичних програм серед підлітків і молоді у міських поселеннях.

Ключові слова: смертність від хвороби, зумовленої ВІЛ, динаміка, тенденції, відносний ризик.

Протягом усього періоду епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні спостерігалось збільшення числа осіб, які померли від захворювань, зумовлених СНІДом. Вперше у 2009 р., порівняно з попереднім роком, зменшилася кількість випадків смерті від СНІДу з 2710 до 2591 (у показниках на 100 тис. населення з 5,8 до 5,6, тобто на 2,6 %), що є першим вагомих доказом позитивного впливу широкомасштабного впровадження антиретровірусно терапі (АРТ). Проте темпи поширення доступу до АРТ в Україні поки що залишаються невисокими [1]. Смертність є ефективним показником інтенсивності розвитку епі-

демічного процесу. Вона дозволяє встановити значимість хвороби, виділити групи ризику, оцінювати правильність і ефективність протиепідемічних заходів. Цінність інформації про смертність визначається не тільки роллю в достовірній оцінці епідеміологічної ситуації, але і принциповим значенням для реалізації медичних і соціально-економічних програм [2, 3]. За даними центрів СНІДу, в країні протягом останніх років від захворювань, зумовлених ВІЛом, щорічно помирало понад 2,5 тис. людей, а за даними Держкомстату України – майже удвічі більше. Це ще раз свідчить про недооцінку масштабів епідемії ВІЛ-інфекції / СНІДу і необхідність суттєвого підвищення охоплення АРВ-терапією пацієнтів, які вже потребують [4]. У зв'язку з цим, поглиблений аналіз динаміки, рівнів і тенденцій смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, а також динаміки відносного ризику в залежності від геостатусу¹ має важливе значення для удосконалення оцінки епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції.

Мета роботи – дослідити рівні та динаміку смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, за показниками обліково (статистично) смертності та оцінити динаміку відносного ризику смерті в залежності від геостатусу в Одеській області у 2005-2010 рр.

Матеріали і методи

Матеріалами служили дані Головного управління статистики в Одеській області. Для оцінки динаміки та виявлення тенденцій смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, серед загального населення, серед чоловіків і жінок та у різних вікових групах в Одеській області у 2005-2010 рр. були використані методи аналітичного вирівнювання динамічного ряду (лінійна апроксимація з оцінкою достовірності апроксимації за показником R^2) та кореляційного аналізу (розрахунок коефіцієнта рангової кореляції Спірмена). Для виключення впливу різниці у структурі населення різних груп на показники

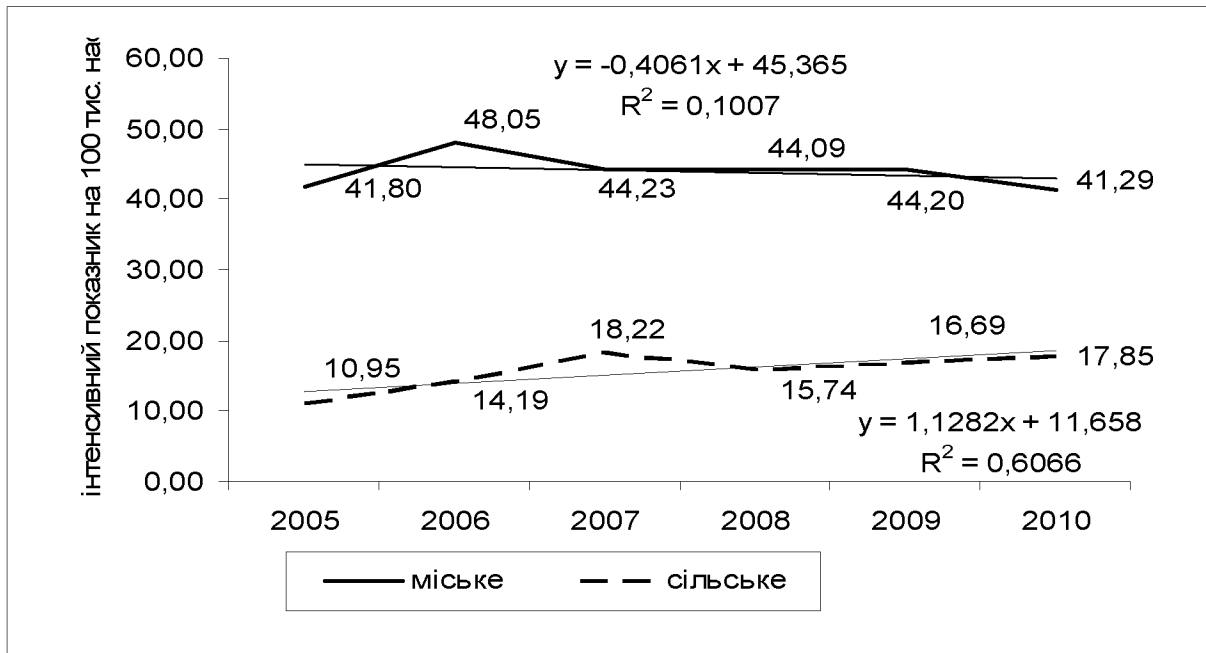
¹ Геостатус – це місце мешкання осіб (у міських поселеннях, у сільській місцевості).

смертності використано метод прямо стандартизації. Для оцінки впливу геостатусу на показники смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, проведено розрахунок відносного ризику смерті з оцінкою достовірності за допомогою довірчих інтервалів (ДІ), за експозицію обрано проживання у міських поселеннях. Статистичну обробку проводили з використанням програми Microsoft Excel та VassarStats.

Результати досліджень та їх обговорення

Загальне населення. Протягом досліджуваного періоду смертність від хвороби, зумовлено ВІЛ, була стабільно вищою серед міського населення та коливалася від 41,29 (2010 р.) до 48,05 (2006 р.) на 100 тис. нас. Серед сільського населення показник смертності від хвороби, зумовле-

но ВІЛ, коливався від 10,95 (2005 р.) до 18,22 (2007 р.) на 100 тис. нас. Методом аналітичного вирівнювання динамічного ряду (лінійна апроксимація) для динаміки смертності серед сільського населення підібрано лінійний тренд $y = 11,658 + 1,128x$ з рівнем достовірності апроксимації $R^2 = 0,607$. Це свідчить про явну тенденцію до зростання смертності серед сільського населення з середнім темпом приросту у вирівняному динамічному ряду 9,68 %. Для динаміки смертності серед міського населення лінійного тренду з прийнятним рівнем достовірності апроксимації ($R^2 > 0,5$) підібрати не вдалося, тобто не можна стверджувати про наявність тенденції до зростання або зниження смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, серед міського населення (мал. 1).



Мал. 1. Динаміка та тенденції смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, серед міського та сільського населення в Одеській області у 2005-2010 рр.

При оцінці динаміки чисельності населення протягом досліджуваного періоду встановлено незначну тенденцію до зростання у міських поселеннях з середнім темпом зростання у вирівняному динамічному ряду 0,12 % на рік (лінійний тренд $y = 1565800 + 1930x$, $R^2 = 0,838$). Кількість сільського населення поступово знижувалася з середнім темпом зниження у вирівняному динамічному ряду 0,52 % на рік (лінійний тренд $y = 825540 + 4322x$, $R^2 = 0,986$). Незначні темпи зни-

ження та зростання дозволяють вважати, що протягом досліджуваного періоду чисельність населення обох груп залишалася відносно стабільною.

Пряма стандартизація показника смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ (за стандарт обрано вікову структуру міського населення та співвідношення чоловіків і жінок у міських поселеннях), принципово не вплинула на результати оцінки динаміки. При аналізі стандартизованих показників серед сільського населення так само спо-

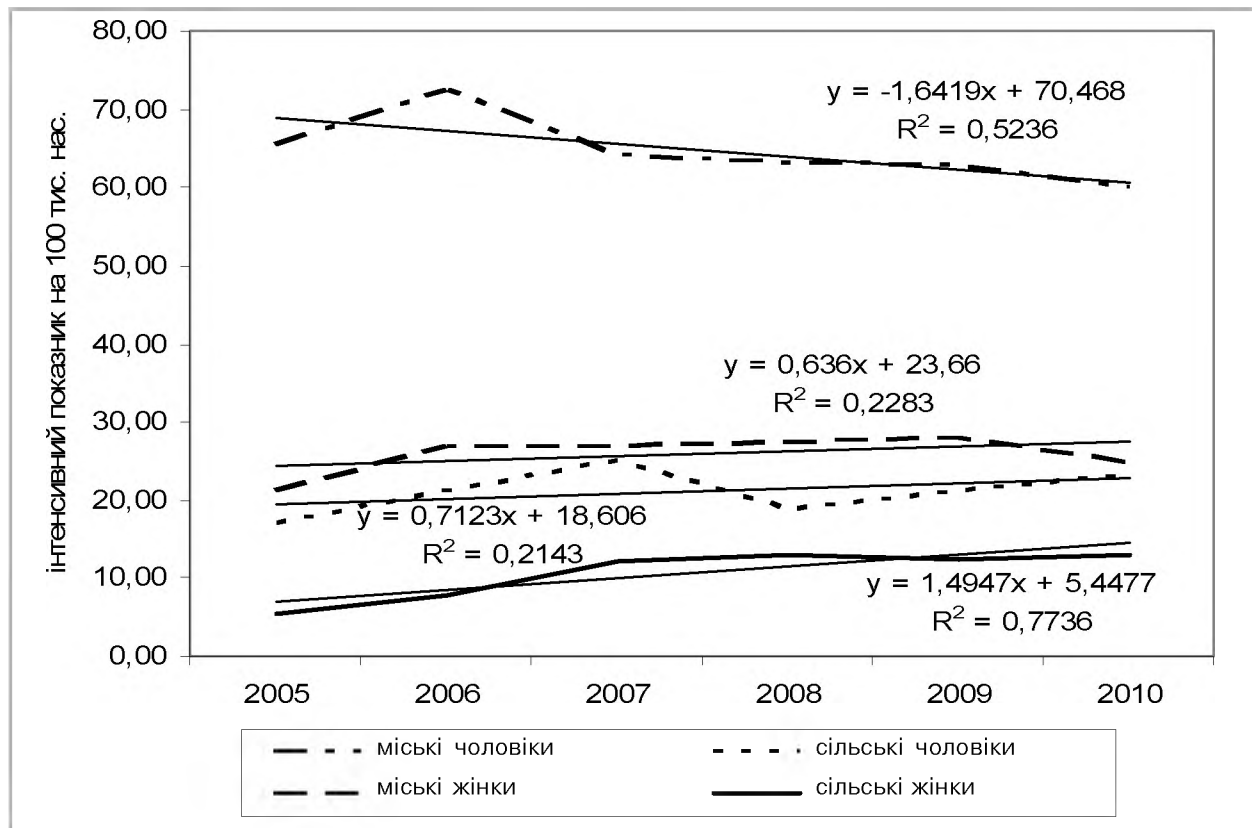
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стерігалася явна тенденція до зростання (лінійний тренд $y=12,212+1,305x$, $R^2=0,614$, середній темп зростання у вирівняному динамічному ряду 10,69 %). Вікова структура сільського населення та співвідношення чоловіків і жінок у сільській місцевості частково зумовлюють нижчий рівень смертності та темп зростання, ніж мав би місце, якби структура сільського населення відповідала структурі міського.

Кореляційний аналіз не вказав на наявність зв'язку рівнів смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, серед міського та сільського (стандартизовані показники) населення. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена склав 0,029 (критичне значення

для $n=6$, $\alpha=0,05$ складає 0,886), що не дозволяє з 95 % достовірністю стверджувати про наявність кореляційного зв'язку між показниками.

Чоловіки та жінки. У досліджуваний період найвищі рівні смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, спостерігалися серед міських чоловіків – показники коливались від 60,06 (2010 р.) до 72,56 (2006 р.) на 100 тис. Найнижчі рівні смертності спостерігали серед сільських жінок – від 5,53 (2005 р.) до 13,05 (2010 р.) на 100 тис. Показники смертності серед міських жінок коливались від 21,27 у 2005 р. до 27,99 у 2009 р., серед сільських чоловіків – від 17,01 у 2005 р. до 25,01 у 2007 р. на 100 тис.



Мал. 2. Динаміка та тенденції смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, серед міського та сільського населення за статтю в Одеській області у 2005-2010 рр.

Методом аналітичного вирівнювання динамічних рядів (лінійна апроксимація) встановлено тенденцію до зниження смертності серед міських чоловіків ($y=70,468-1,642x$, $R^2=0,524$) з середнім темпом зниження у вирівняному динамічному ряду 2,33 % та тенденцію до зростання смертності серед сільських жінок ($y=5,448+1,495x$, $R^2=0,774$) з се-

реднім темпом зростання у вирівняному динамічному ряду 27,44 %. Для групи міських жінок та сільських чоловіків не вдалося підібрати лінійний тренд з прийнятним рівнем достовірності апроксимації ($R^2 > 0,5$), що не дозволяє стверджувати про тенденції зростання чи зниження смертності у цих групах населення (мал. 2).

Чисельність населення у групах міських чоловіків та жінок та сільських чоловіків та жінок, як і загальну чисельність міського та сільського населення, протягом досліджуваного періоду можна вважати відносно стабільною.

Пряма стандартизація показника смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, у досліджуваних групах (за стандарт обрано вікову структуру міських чоловіків) принципово не вплинула на результати оцінки динаміки. Серед сільських жінок так само встановлена тенденція до зростання рівня смертності (лінійний тренд $y=6,472+1,802x$, $R^2=0,780$), середній темп зростання у вирівняному динамічному ряду 27,84 %. Для динамічного ряду стандартизованих показників смертності серед міських жінок та сільських чоловіків лінійний тренд з прийнятним рівнем достовірності апроксимації ($R^2>0,5$) підібрати не вдалося. Як і серед загального населення, стандартизовані показники смертності у досліджуваних групах та темпи їх зростання вищі за фактичні.

Попарний кореляційний аналіз з 95 % достовірністю вказав на наявність негативного статистичного зв'язку між рівнями смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, лише у парі міські чоловіки та сільські жінки. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена склав -0,885 та наблизився до критичного значення 0,886 ($n=6$, $\alpha=0,05$). Це відображає одночасне зниження смертності серед міських чоловіків та зростання серед сільських жінок. Між показниками смертності в інших досліджуваних групах кореляційного зв'язку не встановлено.

Вікові групи. Динаміка смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, була проаналізована у вікових групах 20-24 роки, 25-29 років, 30-39 років, 40-49 років, 50 років та старше окремо серед міського та сільського населення. Смертність новонароджених до аналізу не включалася. Випадків смерті від хвороби, зумовлено ВІЛ, серед осіб віком до 14 років включно у досліджуваний період не зареєстровано. У віковій групі 15-19 років зареєстровані поодинокі випадки, що не дозволяє провести статистичний аналіз цих даних.

Найвищий рівень смертності за середньорічними показниками, як серед міського, так і серед сільського населення спостерігався у віковій групі 30-39 років та склав 136,95 на 100 тис. у міських поселеннях та 56,39 на 100 тис. у сільській місцевості. Найнижчі рівні смертності за середньорічними показниками зареєстровані у вікових групах 50 років та старші (8,93 на 100 тис. серед

міського та 2,05 серед сільського населення) та 20-24 роки (10,63 на 100 тис. серед міського та 7,42 серед сільського населення). Серед міського населення смертність від хвороби, зумовлено ВІЛ, за середньорічними показниками була вища серед осіб 40-49 років, ніж серед осіб віком 25-29 років (88,55 та 72,56 на 100 тис. відповідно), а серед сільського населення навпаки (28,38 на 100 тис. у групі 40-49 років та 33,65 на 100 тис. у групі 25-29 років).

Середньорічні показники смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, були вищі серед міського населення, ніж серед сільського, в усіх вікових групах. При цьому різниця була найменшою у групі 20-24 роки (смертність в 1,43 разу вища у міських поселеннях, ніж у сільській місцевості), поступово збільшувалася у старших вікових групах та була найбільшою у групі 50 років та старші (смертність у 4,36 разу вища у міських поселеннях, ніж у сільській місцевості).

При дослідженні динаміки показника смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, у визначених вікових групах серед міського та сільського населення встановлено тенденцію до зростання рівня смертності серед осіб віком 50 років та старші як у міських поселеннях, так і у сільській місцевості (лінійні тренди відповідно $y=4,120+1,374x$, $R^2=0,898$, середній темп зростання у вирівняному динамічному ряду 33,34 % та $y=-0,654+0,772x$, $R^2=0,906$). Тенденцію до зростання показника смертності також встановлено серед сільського населення у віковій групі 40-49 років (лінійний тренд $y=12,816+4,446x$, $R^2=0,731$), середній темп зростання у вирівняному динамічному ряду 3,47 %. Чітку тенденцію до зниження показника смертності встановлено у міських поселеннях у віковій групі 25-29 років (лінійний тренд $y=116,23-12,477x$, $R^2=0,936$), середній темп зростання у вирівняному динамічному ряду 10,73 %. Для інших вікових груп підібрати лінійний тренд з прийнятним рівнем достовірності апроксимації ($R^2>0,5$) не вдалося, що не дозволяє стверджувати про наявність тенденцій до зростання або зниження рівня смертності у цих групах у досліджуваний період.

Розрахунок відносного ризику смерті. Проведено розрахунок відносного ризику смерті від хвороби, зумовлено ВІЛ, серед міського та сільського населення у кожний рік спостереження, в якості експозиції обрано проживання у міських поселеннях. Додатково проведено стратифікацію за статтю та розрахунок відносного ри-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зику смерті в залежності від геостатусу окремо у вікових групах 25-29, 30-39 та 40-49 років. Вікові групи 20-24 роки та 50 років і старші виключені з аналізу у зв'язку з малою кількістю випадків.

Серед загального населення протягом досліджуваного періоду відносний ризик смерті знизився від 3,82 (95 % ДІ 3,06-4,76) до 2,31 (95 % ДІ 1,93-2,77), що свідчить про помірну позитивну асоціацію між проживанням у місті та смертю від хво-

роби, зумовлено ВІЛ (мал. 3). Крива динаміки добре апроксимується лінійним трендом $y = 3,834 - 0,262x$, $R^2 = 0,728$, що вказує на явну тенденцію до зниження відносного ризику смерті з середнім темпом зниження у вирівняному динамічному ряду 6,87 %. Така динаміка відносного ризику відображає збільшення смертності серед сільського населення на фоні стабілізації цього показника у містах.



Мал. 3. Динаміка та тенденції відносного ризику (ВР) смерті від хвороби, зумовлено ВІЛ, за геостатусом (експозиція – проживання у міських поселеннях) в Одеській області у 2005-2010 рр.

На початку досліджуваного періоду відносний ризик смерті від хвороби, зумовлено ВІЛ, в залежності від геостатусу був майже однаковим серед чоловіків та жінок і складав відповідно 3,85 (95 % ДІ 2,98-4,98) та 3,84 (95 % ДІ 2,51-5,89). Відносний ризик смерті знижувався як серед чоловіків, так і серед жінок, але серед жінок більш інтенсивно. Наприкінці періоду спостереження відносний ризик склав 2,59 (95 % ДІ 2,06-3,26) серед чоловіків та 1,91 (95 % ДІ 1,42-2,57) серед жінок. Для чоловіків ризик смерті від хвороби, зумовлено ВІЛ, залишився помірно пов'язаним з проживанням у місті, тоді як для жінок у 2010 р. асоціація стала слабкою.

Крива динаміки відносного ризику смерті від хвороби, зумовлено ВІЛ, в залежності від геостатусу, як серед чоловіків, так і серед жінок добре апроксимується лінійними трендами та показує чітку тенденцію до зниження (відповідно $y = 3,814 - 0,198x$, $R^2 = 0,528$, середній темп знижен-

ня у вирівняному динамічному ряду 5,19 % та $y = 3,947 - 0,379x$, $R^2 = 0,793$, середній темп зниження у вирівняному динамічному ряду 9,60 %). Така динаміка відносного ризику відображає зниження смертності серед міських чоловіків на фоні відсутності чітко динаміки серед сільських чоловіків та інтенсивне зростання смертності серед сільських жінок на фоні відсутності чітко динаміки смертності серед міських жінок.

Протягом періоду спостереження відносний ризик смерті в усіх трьох досліджуваних вікових групах знижувався. У віковій групі 30-39 років ризик смерті протягом усього періоду залишався помірно пов'язаним з проживанням у місті. Відносний ризик знизився у цій віковій групі з 3,13 (95 % ДІ 2,31-4,24) до 2,03 (95 % ДІ 1,56-2,64). У віковій групі 40-49 років на початку періоду спостереження зв'язок ризику смерті з проживанням у місті був сильним, відносний ризик складав 6,24 (95 % ДІ 3,54-10,97), а наприкінці періоду зв'язок став

помірним, відносний ризик склав 2,28 (95 % ДІ 1,64-3,17). У віковій групі 25-29 років відносний ризик смерті від хвороби, зумовлено ВІЛ, в залежності від геостатусу знизився з 3,02 (95 % ДІ 1,89-4,79) до 1,92 (95 % ДІ 1,03-3,58). Сила асоціації ризику смерті від хвороби, зумовлено ВІЛ, з проживанням у місті у цій віковій групі зменшилася з середньо до слабо, а у 2008-2009 рр. величина відносного ризику не була статистично значущою (неможна стверджувати про різницю рівнів смертності у міських поселеннях та сільській місцевості серед осіб 25-29 років у ці роки).

Таким чином, проживання у місті залишається фактором ризику щодо смерті від хвороби, зумовлено ВІЛ, але вплив цього фактора з часом зменшується, а для осіб віком 25-29 років майже втратив значення.

Висновки

1. У 2005-2010 рр. в Одеській області рівні смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, були найвищими серед міського населення, серед міських чоловіків та у віковій групі 30-39 років.

2. Тенденція до зростання рівня смертності встановлена серед сільського населення, особливо серед сільських жінок, й у віковій групі 50 років та старші, а також у віковій групі 40-49 років у сільській місцевості.

3. Тенденція до зниження рівня смертності встановлена серед міських чоловіків та у віковій групі 25-29 років у міських поселеннях.

4. Проживання у місті є фактором ризику смерті від хвороби, зумовлено ВІЛ, але його вплив з часом зменшується, а для осіб віком 25-29 років майже втратив значення.

5. Тенденція до зниження смертності від хвороби, зумовлено ВІЛ, серед міського населення у віковій групі 25-29 років та стирання впливу проживання у місті як фактора ризику у цій віковій групі може бути пов'язана з покращенням виявлення ВІЛ-інфікованих, охоплення диспансеризацією й АРВ-терапією та дією профілактичних програм серед підлітків і молоді у міських поселеннях.

Література

1. Національний звіт з виконання рішень декларації про відданість справи боротьби з ВІЛ/СНІДом. – Ки в, 2010. – 115 с.
2. Игонина Е.П. Уровни и тенденции смертности от инфекционных болезней в Москве: дис. ... к. мед. н. / Е.П. Игонина. – Москва, 2006. – 125 с.
3. Покровский В.Н. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке / В.Н. Покровский, Г.Г. Онищенко, Б.Л. Черкасский. – М.: Медицина, 2003. – 664 с.
4. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень. № 34. – К.: МОЗ України, Укр. центр профілактики і боротьби зі СНІДом, 2010. – 47 с.

DYNAMICS OF THE DEATH RATE INDICES AND RELATIVE RISK OF DEATH DUE TO HIV DISEASE CAUSED BY HIV DEPENDING ON GEOSTATUS IN ODESA REGION (2005-2010)

T.V. Herasymenko

SUMMARY. We conducted analysis of dynamics and trends of the deathrate and calculation the risk ratio for death due HIV disease caused by HIV depending on living in urban or rural areas in Odesa region in 2005 – 2010. Highest levels of the death rate were found among urban population, urban men and people aged 30–39. We determined the tendency of growth for death rate among rural population, especially rural women, and among people aged 50 and older and also among rural people aged 40–49. Tendency of lecrease for death rate was determined among urban men and urban people aged 25–29. We found out that living in urban areas is a risk factor for death due to diseasecaused by HIV but the influence of the factor weakens in time and almost vanished for people aged 25–29, that can be a result of improvement of the HIV-infected disclosure, scope with clinical examination and ART-therapy and actions of prophylactic programs among teenagers and youth in urban settlement.

Key words: death due to diseases caused by HIV, dynamics, trends, risk ratio.

Отримано 2.10.2012 р.

М.Ю. Бессараб

КОНЦЕНТРАЦІЯ ІНТЕРФЕРОНУ-АЛЬФА, ІМУНОГЛОБУЛІНІВ ОСНОВНИХ КЛАСІВ І КІЛЬКІСТЬ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА ПАРАГРИП

Буковинський державний медичний університет

Обстежено 40 хворих на парагрип чоловічої статі віком від 19 до 24 років. Динаміка змін кількості імунокомпетентних клітин, імуногематологічних індексів і коефіцієнтів, наявність інтоксикації, підвищення концентрації імуноглобулінів основних класів і зменшення ІФН- α свідчать про формування різних форм імунної відповіді, а збільшення індексу імунної резистентності (на 18,0 %) підтверджує формування імунної відповіді на парагрипозну інфекцію.

Ключові слова: парагрип, ІФН- α , IgM, IgG, IgA.

Гострі респіраторні вірусні інфекції – це найбільш поширені інфекції в Україні, на які щорічно хворіє від 10 до 25 % населення, а в роки великих епідемій – навіть 90 % [1, 2]. На частку ГРВІ припадає від 60 до 96 % від усіх зареєстрованих інфекційних захворювань [1, 3]. За даними експертів ВООЗ, в останні роки зберігається тенденція до невинного зростання рівня захворюваності на ГРВІ. Основою цього явища є насамперед соціальні причини, пов'язані з глобальним процесом урбанізації, розширенням контактів людей практично в будь-якому регіоні земної кулі та посиленням міграційних процесів [3-6]. Дотепер не вирішено більшість принципових задач щодо боротьби з респіраторними інфекціями в науковому, методичному та практичному плані. Основні причини цього – поліетіологічність і різноманітність клінічних форм ГРВІ, наявність великої кількості серологічних варіантів і штамових різновидів збудників, їх постійна зміна, нерівномірність розповсюдження в різних кліматичних і географічних зонах, а також серотипоспецифічність імунітету [7]. Майже для всіх цих хвороб, за винятком грипу, відсутні засоби специфічно профілактики та етіотропного лікування [8]. Практично всі епідемії грипу та інших ГРВІ супроводжуються розвитком тяжких ускладнень (пневмонія, бронхіт, менінгіт, глухота, менінгоенцефаліт, гостра серцево-судинна недостатність) [9]. Небезпека захо-

рювання посилюється тим, що вірус грипу здатний пригнічувати імунні реакції організму і тим самим ускладнювати наявні хронічні захворювання, спричинюючи їх декомпенсацію [10].

Мета роботи – дослідити концентрацію інтерферону- α , імуноглобулінів основних класів та кількість імунокомпетентних клітин периферичної крові у хворих на парагрип.

Пацієнти і методи

Обстежено і проліковано 40 хворих на парагрип, які перебували на стаціонарному лікуванні в період 2008-2011 рр. в інфекційному відділенні базового військового госпіталю м. Чернівці. Всі хворі були чоловічої статі, віком від 19 до 24 років. При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження (серологічного, імуноферментного, біохімічного, інструментального).

Розшифрування етіологічної структури парагрипу проводили у вірусологічній лабораторії обласно-санітарно-епідеміологічної станції за допомогою імуноферментно-тест-системи для виявлення антитіл проти антигенів вірусу парагрипу у крові за методом парних сироваток та мазку із ротоглотки.

Для характеристики імунологічного статусу хворих на парагрип, виявлення порушень і встановлення ступеня їх виразності в гуморальній ланці системи імунітету вивчали комплекс показників IgM, IgG, IgA, ІФН- α методом імуноферментного аналізу.

Кров для імунологічних досліджень забирали з ліктьової вени методом венепункції натщесерце в об'ємі 5 мл у період з 9⁰⁰ до 10⁰⁰ у пробірку для визначення показників гуморального імунітету. Загальний аналіз крові виконували за загальноприйнятою методикою з визначенням відсоткового співвідношення окремих субпопуляцій при підрахунку у камері Горяєва.

Статистичну обробку виконували за допомогою спеціалізованої комп'ютерної програми для статистичних обрахунків PAST (version 1.84, freeware, Oyvind Hammer, D.A.T. Harper, 2008) [11].

Результати досліджень та їх обговорення

Оскільки, з нашого погляду, при парагрипі має місце порушення цитокіново регуляції імунно

відповіді, першим етапом було вивчення концентрації ІФН- α та імуноглобулінів основних класів (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація інтерферону-альфа та імуноглобулінів основних класів периферично крові у хворих на парагрип при госпіталізації

Гуморальний фактор	Одиниця вимірювання	Основна група (n=40)	Практично здорові люди (n=30)	Ступінь імунних порушень	p
ІФН- α	пг/мл	3,79 $\pm$ 0,84	4,39 $\pm$ 0,92	I	>0,05
IgM	г/м	3,64 $\pm$ 0,48	1,37 $\pm$ 0,09	III	<0,05
IgG	г/м	43,39 $\pm$ 5,40	12,37 $\pm$ 0,09	III	<0,01
IgA	г/м	6,79 $\pm$ 1,18	2,15 $\pm$ 0,07	III	<0,05

У клітинній імунній відповіді на вірусну інфекцію велика роль відводиться системі інтерферонів, особливо ІФН- α як потужному противірусному цитокіну. Показово, що у хворих на парагрип понижена концентрація ІФН- α на 15,83 %, що свідчить про необхідність використання замісно інтерферонотерапії, оскільки інтерфероностимуляція вірусів парагрипу недостатня для нормального функціонування противірусно імунно відповіді при захворюванні.

У хворих на парагрип суттєво (у 2,66 разу) зростає концентрація IgM, що свідчить про формування ефективно первинно гуморально і клітинно імунно відповіді на інтервенцію вірусу парагрипу. Крім того, значно (у 3,5 разу) зростає концентрація IgG, що свідчить про те, що пацієнти раніше хворіли на парагрип. При цьому ефективно спрацювала імунологічна пам'ять. Значно (у 3,16 разу) зростає концентрація IgA, що підтверджує наявність запального процесу на слизових оболонках.

Отже, у хворих на парагрип у перші дні маніфестації хвороби суттєво зростає концентрація у сироватці крові імуноглобулінів основних класів на фоні тенденції до зниження ІФН- α , що необхідно враховувати при лікуванні цих хворих – проводити замісну терапію ІФН- α .

Парагрипозна інфекція розвивається за наявності специфічного комбінованого імунодефіцитного стану за клітинним типом. Разом з тим практично не досліджені взаємозв'язки між різними імунокомпетентними клітинами. Проте саме поєднана участь неспецифічних факторів протиінфекційного захисту визначає легкий перебіг і позитивне завершення вірусного захворювання. Особливо важливим є вивчення абсолютно та

відносно кількості провідних імунокомпетентних клітин і встановлення імуногематологічних коефіцієнтів та індексів (табл. 2), які характеризують ступінь тяжкості захворювання та його прогноз.

У хворих на парагрип зменшується абсолютна кількість еритроцитів на 7,7 %, концентрація гемоглобіну – на 7,0 %, моноцитів – на 22,2 %, відносна кількість лімфоцитів – на 17,1 %, моноцитів – на 38,4 %. На цьому фоні зростає абсолютна кількість лейкоцитів (на 13,5 %) за рахунок суттєвого (p<0,05) зростання відносно кількості нейтрофілів (на 8,2 %), зокрема паличкоядерних нейтрофілів – у 2,28 разу і сегментоядерних – на 2,0 %. При цьому ШОЕ зростає на 77,0 %, що свідчить про активний запальний процес.

Важливу діагностичну та прогностичну інформацію мають імуногематологічні індекси і коефіцієнти. Так, лейкоцитарний індекс підтверджує наявність запального процесу в організмі людини, зумовленого вірусом, бактеріями, а також свідчить про вплив інших екологічних факторів, які негативно впливають на фізіологічні процеси в організмі людини. У хворих на парагрип лейкоцитарний індекс збільшується на 51,3 %, що підтверджує не тільки наявність вірусно інфекції, а й активацію факультативно умовно-патогенно бактерійно мікрофлори на фоні понижено абсолютно та відносно кількості імунокомпетентних клітин.

Зростання нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнта (на 26,5 %) підтверджує наявність інфікування та початок розвитку вірусно інфекції, а також підвищення активності опортуністично бактерійно інфекції, що необхідно враховувати при виборі лікувальної тактики.

Кількість основних імунокомпетентних клітин периферично крові у хворих на парагрип при госпіталізації

Імунокомпетентні клітини	Одиниця вимірювання	Основна група (хворі) n=40	Контроль (здорові) n=30	Ступінь імунних порушень	p
Еритроцити	$\times 10^9/\text{л}$	$4,95 \pm 0,12$	$5,33 \pm 0,14$	I	$<0,05$
Гемоглобін	г/л	$139,29 \pm 2,45$	$149,00 \pm 2,12$	I	$<0,05$
Тромбоцити	$\times 10^9/\text{л}$	$404,12 \pm 26,83$	$327,00 \pm 12,07$	I	$<0,05$
Лейкоцити	$\times 10^9/\text{л}$	$7,24 \pm 0,56$	$6,38 \pm 0,17$	I	$>0,05$
Нейтрофіли	%	$67,41 \pm 1,09$	$62,28 \pm 0,99$	I	$<0,05$
–паличкоядерні	%	$6,90 \pm 0,94$	$3,03 \pm 0,19$	III	$<0,05$
–сегментоядерні	%	$60,42 \pm 1,23$	$59,25 \pm 1,79$	I	$>0,05$
Еозинофіли	%	$1,05 \pm 0,29$	$1,26 \pm 0,16$	I	$>0,05$
Лімфоцити	%	$26,60 \pm 2,08$	$31,15 \pm 1,59$	I	$>0,05$
Моноцити	%	$5,03 \pm 0,45$	$6,96 \pm 0,32$	II	$<0,05$
ШОЕ	мм/год	$7,79 \pm 2,01$	$4,40 \pm 0,13$	III	$>0,05$
Лейкоцитарний індекс	у.о.	$1,15 \pm 0,09$	$0,76 \pm 0,06$	II	$<0,05$
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	у.о.	$2,53 \pm 0,04$	$2,00 \pm 0,02$	II	$<0,001$
Індекс зсуву лейкоцитів	у.о.	$2,20 \pm 0,04$	$1,67 \pm 0,03$	I	$<0,001$
Індекс нейтрофільного зсуву	у.о.	$0,12 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,01$	III	$<0,05$
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	у.о.	$2,00 \pm 0,03$	$1,58 \pm 0,02$	I	$<0,001$
Індекс інтоксикації за Я.Я. Кальф-Каліфом	у.о.	$1,04 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,02$	II	$<0,01$
Індекс неспецифічно резистентності	у.о.	$4,40 \pm 0,05$	$5,26 \pm 0,07$	I	$<0,01$
Індекс імунно резистентності	у.о.	$5,50 \pm 0,07$	$4,66 \pm 0,04$	I	$<0,001$
Індекс алергізації	у.о.	$0,68 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,03$	I	$<0,05$

Індекс нейтрофільного зсуву у практично здорових людей (контрольна група) має тенденцію до підвищення, що свідчить про те, що нині у практично здорових людей Чернівецької області мають місце активація патогенності та вірулентності у факультативних автохтонних умовно-патогенних бактерій. Незважаючи на це, індекс нейтрофільного зсуву у хворих на парагрип збільшений на 26,5 %, що підтверджує наявність вірусно інфекції та, можливо, активації автохтонних факультативних бактерій (додатково бактерійно мікрофлори).

У хворих на парагрип має місце підвищення індексу зсуву лейкоцитів на 31,7 %, що свідчить про наявність дисбалансу і дисфункції імунокомпетентних клітин.

Динаміка змін абсолютно і відносно кількості імунокомпетентних клітин, х різнопланові порушення сприяють зниженню (на 19,5 %) неспецифічного протиінфекційного захисту, який є провідним у неспецифічній резистентності організму людини. Його зниження значно підвищує чутливість організму людини до бактерійно, вірусно, грибково, мікоплазмово, хламідійно та інших інфекцій.

На фоні названих порушень абсолютно і відносно кількості імунокомпетентних клітин, імуногематологічних індексів і коефіцієнтів, підтвердження наявності вірусно інфекції та можливо активації автохтонних факультативних умовно-патогенних бактерій, які завжди персистують в організмі у малих кількостях, розвивається в організмі інтоксикація. За даними лейкоцитарного індексу інтоксикації та індексу інтоксикації за Я.Я. Кальф-Каліфом, у хворих на парагрип сформована інтоксикація середнього ступеня. Але алергізація має тенденцію до зменшення (на 14,7 %), що свідчить про відсутність формування алергічних реакцій на початку розвитку парагрипу.

Динаміка змін абсолютно і відносно кількості імунокомпетентних клітин, імуногематологічних індексів і коефіцієнтів, наявність інтоксикації, підвищення концентрації імуноглобулінів основних класів і зменшення ІФН- α свідчить про формування різних форм імунно відповіді, а збільшення індексу імунно резистентності (на 18,0 %) підтверджує формування імунно відповіді на парагриппозну інфекцію.

Висновки

1. У хворих на парагрип формуються різнобічні порушення абсолютно і відносно кількості імуноткомпетентних клітин, імуногематологічних індексів і коефіцієнтів та інтоксикація середнього ступеня, що підтверджують початок парагрипу.

2. Виявлені суттєві зміни імуногематологічних індексів і коефіцієнтів підтверджують наявність початку розвитку вірусно інфекції та активації автохтонних факультативних умовно-патогенних бактерій, що необхідно враховувати при виборі лікувальної тактики.

3. Розвиток і перебіг парагрипу супроводжується зростанням лейкоцитарного індексу, нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнта, індексу нейтрофільного зсуву, індексу зсуву лейкоцитів, що призводить до зниження неспецифічного протиінфекційного захисту та формування інтоксикації (середнього ступеня).

4. На цьому фоні формується імунна відповідь, про що свідчить зростання індексу імунної резистентності.

Література

1. Гострі респіраторні вірусні інфекції / [М.А. Андрейчин, В.П. Малий, Л.Я. Ковальчук та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – 304 с.
2. Васильєва Н.А. Аналіз інформативності лабораторної діагностики грипу та інших ГРВІ / Н.А. Васильєва, Л.Я. Дем'янова, Я.І. Йосик // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 4. – С. 14-16.
3. Громашевська Л.Л. Метаболічна інтоксикація у патогенезі та діагностиці патологічних процесів / Л.Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 2006. – № 1. – С. 3-6.
4. Селькова Е.П. Эпидемиологическая эффективность циклоферона в период повышенной респираторной заболеваемости / Е.П. Селькова, Ф.И. Ершов // Врач. – 2003. – № 11. – С. 56-57.
5. Львов Н.И. Сравнительная характеристика состояния клеточного иммунитета при гриппе А и гриппе В / Н.И. Львов // Мед. иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3-4. – С. 304-305.
6. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции / И.С. Фрейдлин // Мед. иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 347-354.

7. Фролов А.Ф. Эффективность комбинации амизона та глутаргину при проведенні екстрено хіміопротекції грипу в період загрози виникнення епідемії / А.Ф. Фролов, В.М. Фролов // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6 травня 2004 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 219-221.

8. Эффективность вакцинопрофилактики грипу серед осіб групи епідемічного ризику / А.П. Міроненко, Г.С. Хмельницька, О.В. Комогоров, П.М. Остапчук // Сучасні інфекції. – 2002. – № 2. – С. 125-128.

9. Москалюк В.Д. Лаферон у комплексному лікуванні хворих на грип А / В.Д. Москалюк // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 1. – С. 32-34.

10. Григорьев К.И. Простудные заболевания и гипертермия / К.И. Григорьев, А.М. Запруднов // Лечащий врач. – 2002. – № 9. – С. 30-33.

11. Hammer O. PAST: Palaeontological statistics software package for education and data analysis / O. Hammer, D.A.T. Harper, P.D. Ryan // Palaeontologia Electronica. – 2001. – Vol. 4, Issue 1. – P. 1-9.

THE CONCENTRATION OF INTERFERON-ALPHA, IMMUNOGLOBULINS OF BASIC CLASSES AND THE NUMBER OF IMMUNOCOMPETENT CELLS IN THE PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH PARAINFLUENZA

M.Yu. Bessarab

SUMMARY. The author has examined 40 patients with parainfluenza of the male gender aged from 19 to 24 years. The dynamics of changes of the number of immunocompetent cells, immunohematologic indices and coefficients, the presence of intoxication, an elevation of the concentration of immunoglobulins of the basic classes and a decrease of IFN- α are indicative of the formation of different forms of immune response, whereas an increase of the index of immune resistance (on 18 %) corroborates the formation of immune response to parainfluenza infection.

Key words: parainfluenza, IFN- α , IgM, IgG, IgA.

Отримано 8.01.2012 р.

Б.М. Дикий, О.Є. Кондрин, З.Ю. Ткачук, А.Л. Процик, У.Я. Мазурок ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА КОРУ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ НУКЛЕКС

Івано-Франківський національний медичний університет, Інститут молекулярно біологі та генетики
НАН України, м. Київ

Використання препарату «Нуклекс», який володіє протівірусним ефектом, у комплексному лікуванні дорослих хворих на кір позитивно вплинуло на клінічний перебіг та лабораторні показники. Відмічено скорочення тривалості інтоксикаційного синдрому, зменшення частоти ускладнень з боку респіраторної системи та інших внутрішніх органів, зменшення тривалості хвороби. Сприятливіший клінічний перебіг підтверджується швидшою позитивною динамікою лейкоцитарного індексу інтоксикації гемограми. Застосування нуклексу з метою профілактики контактним з хворими на кір особам принесло позитивний ефект і потребує подальшого дослідження.

Ключові слова: кір, лікування, профілактика, нуклекс.

Кір займає одне з провідних місць за поширеністю в структурі інфекційних захворювань, хоча і належить до керованих інфекцій, захворюваність на які регулюється плановою імунопрофілактикою [1]. Дане захворювання характеризується періодичним підвищенням кожні 5-6 років. Так, підвищення рівня захворюваності на 100 тис. населення з 34,6 у 2001 р. до рівня 90,7 в Україні реєстрували у 2006 р. У зимово-весняному сезоні 2011-2012 рр. показник захворюваності на кір в Івано-Франківській області становив 219,4 на 100 тис. населення, причому близько 50 % захворілих становили особи віком понад 16 років.

Згідно з даними літератури, перебіг хвороби у дорослих більш тяжкий, супроводжується частими ускладненнями [2]. Вірус кору, який здатний тривалий час персистувати в організмі перехворілого, може бути причиною підгострого склерозуючого енцефаліту, що є фатальним хронічним дегенеративним ураженням нервової системи [2]. На жаль, фармацевтичний ринок не пропонує протівірусних препаратів, доведено ефективних при кору. Основу лікування хворих на кір традиційно складають неспецифічні середники, такі як над-

мірне пиття, використання жарознижувальних препаратів. Пошук високоактивних протівірусних препаратів, ефективних як для лікування хворих та запобігання ускладненням, так і для елімінації вірусу, залишається не лише завданням, але й необхідністю. Перспективними в цьому напрямку вважаються препарати нової генерації, які володіють протівірусною активністю широкого спектра дії, протизапальною та імуномодуючою активністю [3]. Із зазначеного ряду ліків в Україні зареєстрований препарат «Нуклекс», що містить набір рибонуклеових олігонуклеотидів [4]. Він здатний стимулювати процеси клітинного метаболізму, активувати біосинтез ендогенних нуклеових кислот, специфічних протеїнів, ферментів та підсилувати мітотичну активність клітин кісткового мозку [3]. У клінічній практиці та в експериментальних моделях показано його протівірусний вплив на віруси гепатиту С, грипу, парагрипу, герпесу 1 і 2 типів [5-8]. Важливим також видається можливість застосування нуклексу для екстреної профілактики особам, контактним по кору.

Метою дослідження було вивчення можливості використання нуклексу для лікування хворих на кір та профілактики виникнення захворювання серед контактних осіб.

Пацієнти і методи

Проаналізовано 24 випадки захворювання на кір у дорослих пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласній клінічній інфекційній лікарні (ОКІЛ) м. Івано-Франківська в лютому-травні 2012 р. Діагноз підтверджували за допомогою епідеміологічних критеріїв (контакт із хворими на кір), клінічних ознак (наявність катарального періоду, плямисто-папульозного висипу із характерною етапністю) та специфічних лабораторних методів (серологічне дослідження та імуноферментний аналіз).

Серед захворілих переважали чоловіки – 19 (79,2 %) хворих, середній вік пацієнтів становив

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(22,4±2,8) року. За даними епідеміологічного анамнезу, встановлено контакт з хворими на кір за 10-14 днів до початку захворювання у 17 (70,8 %) пацієнтів. Документальні дані про вакцинації проти кору в дитинстві у більшості пацієнтів були відсутні. Анамнестично відсоток щеплених серед захворілих становив 63 %. Пацієнти були госпіталізовані в середньому на 4-5-й день захворювання (1-2-й день періоду висипу).

Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від схеми лікування. Хворі I групи (12 осіб) отримували базисну терапію (палатний режим, дієта № 5, дезінтоксикаційні, протизапальні, антигістамінні, протикашльові середники, деконгестанти, гігієнічні заходи стосовно ротово порожнини та очей). Хворі II групи (12 пацієнтів) на тлі базисно терапі як етіотропний засіб отримували препарат «Нуклекс» по 0,5 г 3 рази на добу впродовж 5 днів.

У всіх хворих оцінювали динаміку клінічного статусу, проводили лабораторні (загальноклінічні, біохімічні, серологічні) та інструментальні (рентгенологічне та ультразвукове) методи обстеження. Зокрема, аналізували

динаміку лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), рівня трансаміназ (АсАТ та АлАТ сироватки крові) та діастази сечі, показників, які характеризують тяжкість перебігу та можливі ускладнення кору.

З профілактичною метою нуклекс було застосовано для запобігання захворювання в 14 студентів стоматологічного факультету Івано-Франківського національного медичного університету, контактних по кору (середній вік (20,4±1,9) року). За даними анамнезу та при вивченні медично документації було відомо, що жоден з них раніше на кір не хворів, щеплення проти кору отримували в дитячому віці 14-15 років тому. Прийом препарату розпочинали не пізніше третього дня з моменту контакту. Призначали по 0,25 г 1 р/д впродовж 10 днів.

Результати досліджень та їх обговорення

У більшості пацієнтів зареєстрована середня тяжкість перебігу хвороби (22 особи, 92 %). Характеристику клінічних симптомів у хворих на кір відображено в таблиці 1.

Таблиця 1

Частота клінічних симптомів у хворих на кір

Скарги	Хворі на кір			
	I група (n=12)		II група (n=12)	
	абс.	%	абс.	%
Біль голови	3	25,0	4	33,3
Загальна слабкість	5	41,7	6	50,0
Блювання	1	8,3	1	8,3
Біль у горлі	9	75,0	8	66,7
Сльозотеча	3	25,0	2	16,7
Кон'юнктивіт	8	66,7	8	66,7
Нежить	7	58,3	5	41,7
Носові кровотечі	0	–	1	8,3
Кашель	9	75,0	11	91,7
Лихоманка	12	100,0	12	100,0
Енантема	11	91,7	12	100,0

У 10 хворих I групи (83,3 %) діагностовано кір типово форми, середньо тяжкості. Захворювання характеризувалося гострим початком, тривалістю катарального періоду впродовж 3 днів з помірно вираженими явищами кон'юнктивіту, нежитю, кашлем, значним плямисто-папульозним висипом на шкірі впродовж у середньому (4,30±0,42) дня з помірною інтоксикацією (загальна слабкість, субфебрильна температура тіла). Після згасання висипу залишалась пігментація. У 2 (16,7 %) пацієнтів I групи, які знаходились на базисній терапії, діагностували кір тяжкого ступеня. Хворих турбували біль голови, слабкість, відмічались виражений кон'юнктивіт (світлобо-

язнь, сльозотеча), нежить, кашель з явищами ларинготрахеї, температура тіла підвищувалась до 39-40 °С. У періоді висипань спостерігали рясний плямисто-папульозний висип на шкірі і слизових оболонках, виражені катаральні явища, інтоксикаційний синдром із фебрильною лихоманкою продовжувався в середньому (3,80±0,42) дня. Висип мав зливний характер з геморагічним компонентом. Після згасання висипу залишалась пігментація. Зниження кількості тромбоцитів та порушення згортання крові у пацієнтів з геморагічним компонентом висипу не встановлено. У гемограмі хворих на кір спостерігали лейкопенію до $2,3 \times 10^9/\text{л}$ з вираженим паличкоядерним зсу-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вом лейкоцитарно формули від 7 до 48 %, у проте нограмі – гіпопроте немію (до 55-58 г/л) за рахунок гіпоглобулінемі.

У 6 (50,0 %) пацієнтів I групи відмічали розвиток такого ускладнення, як гострий катаральний необструктивний бронхіт, у 2 (16,7 %) хворих – реактивний панкреатит. Пацієнтів турбували нудота, блювання, біль у надчреві та лівій підберній ділянках, рідкі випорожнення без патологічних домішок 2-3 рази на добу. При біохімічному дослідженні сироватки крові у цих хворих відмічали підвищення рівня амілази в 1,5-2 рази ($p < 0,05$). У частини пацієнтів (3; 25,0 %) відмічали явища реактивного гепатиту з підвищенням рівнів АсАТ та АлАТ сироватки крові в 2-4 рази ($p < 0,05$). Середня тривалість перебування в стаціонарі хворих I групи становила $(8,9 \pm 1,1)$ дня.

У всіх хворих II групи (100 %), які поряд із базисною терапією отримували противірусний пре-

парат Нуклекс, діагностовано кір середньо тяжкості. Середня тривалість інтоксикаційного синдрому в пацієнтів II групи становила $(2,70 \pm 0,36)$ дня (проти $3,80 \pm 0,42$ у хворих I групи), температура тіла достовірно знизилась в середньому через $(2,80 \pm 0,34)$ дня ($3,70 \pm 0,27$ – у хворих I групи), катаральні явища утримувались $(2,10 \pm 0,26)$ дня ($2,90 \pm 0,36$ – у хворих I групи), кашель турбував $(3,80 \pm 0,32)$ дня ($4,10 \pm 0,28$ – у хворих I групи), висип тривав впродовж $(3,20 \pm 0,38)$ дня ($4,30 \pm 0,42$ – у хворих I групи) ($p < 0,05$).

У 2 (16,7 %) пацієнтів II групи відмічали розвиток такого ускладнення, як гострий катаральний необструктивний бронхіт, в 1 (8,3 %) були симптоми реактивного гепатиту з підвищенням рівнів АсАТ та АлАТ сироватки крові в 1,5-2 рази ($p < 0,05$).

Динаміка лабораторних показників у хворих на кір з використанням у лікуванні нуклексу відображена в таблиці 2.

Таблиця 2

Динаміка лабораторних показників у хворих на кір

Показники та їх нормальні величини	Групи хворих на кір			
	I група (n=12)		II група (n=12)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЛП; 0,3-1,5	$4,09 \pm 1,23$	$0,71 \pm 0,13$	$3,92 \pm 0,93$	$0,48 \pm 0,08$
АлАТ, ммоль/(год·л); 0,1-0,45	$1,11 \pm 0,55$	$0,86 \pm 0,41$	$1,86 \pm 0,23$	$0,78 \pm 0,11$
АсАТ, ммоль/(год·л); 0,1-0,68	$0,73 \pm 0,33$	$0,55 \pm 0,20$	$0,92 \pm 0,15$	$0,54 \pm 0,14$
Діастаза сечі, од.; 16-64	$48,00 \pm 17,53$	$48,00 \pm 16,00$	$74,70 \pm 17,85$	$48,00 \pm 16,00$

Примітка. $p > 0,1$ по всіх показниках, за рахунок невеликої кількості спостережень.

Як свідчать дані таблиці, використання нуклексу на тлі базисного лікування у хворих II групи приводило до зниження лейкоцитарного індексу інтоксикації в періоді ранньої реконвалесценції (6-7-й день захворювання), тоді як у хворих I групи дані показники залишались ще підвищеними ($p < 0,05$).

Цікавою особливістю кору в 1 (8,3 %) хворого II групи був абортівний перебіг недуги, при якому після катарального періоду висип тривав тільки один день (на шкірі обличчя та шиї без поширення на тулуб і кінцівки) з наступною пігментацією.

Середня тривалість перебування в стаціонарі хворих II групи становила $(7,8 \pm 0,8)$ дня.

Серед 14 контактних по кору осіб, які вживали нуклекс з профілактичною метою, на кір захворів 1 студент (7,1 %), який самовільно перервав прийом нуклексу на 3-й день застосування препарату.

У всіх осіб, які отримували нуклекс, не відмічено алергічних реакцій, непереносимості чи побічно ді препарату.

Висновки

1. Застосування противірусного препарату Нуклекс у комплексному лікуванні дорослих хворих на кір сприяло скороченню тривалості інтоксикаційного, катарального синдромів та періоду висипу. Зменшувалась частота ускладнень з боку респіраторного тракту та внутрішніх органів, швидше нормалізувався стан хворих та скорочувались терміни перебування пацієнтів у стаціонарі. Сприятливіший клінічний перебіг у хворих з нуклексом підтверджували швидкою динамікою ЛПІ гемограми.

2. Використання нуклексу з профілактичною метою серед контактних із хворими на кір запобігало захворюванню у 93 % осіб.

3. У всіх пацієнтів, які отримували нуклекс, відмічена добра переносимість препарату та відсутність побічних ефектів.

Література

1. Малий В.П. Сучасні проблеми кору: клінічна картина, діагностика та лікування / В.П. Малий // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 1-2. – С. 10-17.
2. Подоліук О.О. Деякі аспекти епідеміології, перебігу та лікування кору у дорослих / О.О. Подоліук, А.І. Глей // Керовані інфекції: Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (м. Івано-Франківськ, 2003 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 165-166.
3. Ткачук З.Ю. Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджово РНК in vivo та in vitro / З.Ю. Ткачук, В.В. Ткачук, Л.В. Ткачук // Біополімери і клітина. – 2006. – № 2. – С. 109-116.
4. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 01.09.2010 р. наказом МОЗ України № 752.
5. Ткачук З.Ю. Спосіб лікування запальних захворювань та пов'язаних з ним розладів та спосіб покращення рівня показників крові з використанням очищеної дріжджової РНК / З.Ю. Ткачук // Патент України. – 2004. – № 66416.
6. Антигерпетична активність препарату Нуклекс / З.Ю. Ткачук, С.Л. Рибалко, С.Т. Дядюн, Д.Б. Старосила // Доп. НАН України – 2011. – № 4. – С. 182-188.
7. Антигрипозна активність препарату Нуклекс / [З.Ю. Ткачук, С.Л. Рибалко, Л.Д. Жаркова та ін.]. // Доп. НАН України. – 2010. – № 9. – С. 191-196.
8. Специфічна протівірусна дія препарату Нуклекс при серцево-судинних розладах, грипу та ГРВІ / З.Ю. Ткачук, М.І. Швед, О.А. Прокопович, П.М. Бабич // Проблеми еко-

гічно та медично генетики і клінічно імунології: зб. наук. праць. – Київ-Луганськ, 2010. – Вип. 4. – С. 312-333.

TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF MEASLES USING THE NUKLEX

B.M. Dykyi, O.Ye. Kondryn, Z.Yu. Tkachuk, A.L. Protsyk, U.Ya. Mazurok

SUMMARY. Using the drug Nuklex which has an antiviral effect in the complex treatment of measles in adults contributes to positive influence on clinical course and laboratory indices. It was noted the reduced duration of intoxication syndrome, decreases the number of complications of the respiratory system and other internal organs, decreased disease duration. More favourable clinical course is confirmed by quicker positive dynamics of leukocytic index of hemogram intoxication. Using the Nuklex aimed at prophylaxis of people contacting with patients with measles, had a positive effect and needs a further research.

Key words: measles, treatment, prevention, nuklex.

Отримано 24.12.2012 р.

© Колектив авторів, 2013

УДК 616.98:579.842:616-036.11:577.112/122:579.253.2:577.115:616-074

Т.М. Одинець, І.З. Карімов, Д.К. Шмойлов, Н.Г. Лось-Яценко, О.А. Одинець

ОСОБЛИВОСТІ АНТИЕНДОТОКСИНОВОГО ІМУНІТЕТУ І ЕНДОГЕННІЙ МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ГРІ РОТАВІРУСНОЇ ТА РОТАВІРУСНО-БАКТЕРІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Наведені дані порівняльної характеристики показників антиендотоксинового імунітету і вільно-радикального окислення в крові хворих на гострі гастроентерити ротавірусної та ротавірусно-бактерійної етіології залежно від ступеня тяжкості і періоду захворювання.

Ключові слова: Гострі кишкові інфекції, ротавірусна інфекція, антиендотоксиновий імунітет, ендотоксикоз, прогноз.

Повсюдне поширення кишкових інфекцій, формування несприятливих варіантів перебігу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хвороби, істотний економічний збиток внаслідок високої захворюваності – усе це обумовлює актуальність дослідження імунопатогенетичних механізмів інфекційних діарей з метою вдосконалення методів діагностики і лікування гострих кишкових інфекцій (ГКІ).

Останніми роками в етіологічній структурі ГКІ спостерігається тенденція до зміни збудника: зростає частота реєстрації гострих діарей вірусної етіології, з яких 35-75 % спричинені ротавірусом (РВ) [1, 2]. Незважаючи на детально вивчений патогенез і клініку гастроентеритів РВ етіології, аналіз епідеміологічних даних вказує на високу (60-70 %) захворюваність РВ мікст-інфекцією [1, 3-5].

При усьому різноманітті етіологічної структури в клінічній картині ГКІ виділяють найбільш постійні синдроми – діарею та інтоксикацію [6-10]. Відомо, що синдром інтоксикації обумовлений дією токсичних речовин екзо- і ендогенного походження і є одним з ранніх проявів інфекційної патології, що визначає тяжкість перебігу і результат захворювання [11, 12]. Прийнято вважати, що токсичний вплив ендогенного генезу на органи і системи чинять надлишкові концентрації проміжних і кінцевих продуктів метаболізму, котрі акумулюються в організмі внаслідок дисфункції адаптаційно-компенсаторних механізмів, активовані ферменти, медіатори запалення, імунологічно сторонні речовини, антитіла, циркулюючі імунні комплекси.

Незважаючи на велику кількість відомих чинників, багато дослідників як основний індуктор розвитку інтоксикації вказують ендотоксин (ЕТ) грамвід'ємних бактерій (ГВБ) [13, 14], який за хімічною структурою є ліпополісахаридним компонентом (ЛПС) клітинної мембрани ентеробактерій.

У сучасній літературі токсичний потенціал ЛПС асоційований з феноменом бактерійної транслокації (БТ) – процесом проникнення сапрофітних ГВБ шлунково-кишкового тракту і продуктів їх життєдіяльності з просвіту кишечника в системний кровотік [13]. Встановлено, що фізіологічні концентрації ЕТ належать до адаптаційного механізму стимуляції імунітету [15]. При порушенні цілісності кишкової стінки різного генезу розвивається стан «ендотоксичної агресії», описаний М.Ю. Яковлевим (2003) як патологічний процес, обумовлений високим рівнем ендотоксинемії на тлі відносно або абсолютно недостатності антиендотоксичного імунітету (АЕІ) організму [16].

Слід зазначити, що в умовах «ендотоксичної агресії» біологічна активність ЛПС супроводжується

гіперфункцією фагоцитів і генерацією активних форм кисню (АФК). Патологічний ефект АФК полягає в стимуляції процесів вільно-радикального окислення (ВРО) в клітині з наступним накопиченням проміжних і кінцевих продуктів, що мають токсичну дію на організм [17]. Високі концентрації АФК спричиняють модифікацію реакційно-здатних амінокислотних залишків білків з одночасною інактивацією, що призводить до порушення ферментативної функції, інгібування синтезу ДНК, безповоротної деструкції клітинних мембран, збільшення проникності капілярів і агрегації тромбоцитів [14]. Утворення і накопичення в крові і тканинах продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) порушує синтез білків, проникність судинної стінки і характер запальних реакцій [18]. Крім того, біологічно активні речовини, що утворюються внаслідок процесів ВРО, мають цитотоксичну дію [19].

Дослідження останніх років вказують на істотну роль природних антиендотоксичних антитіл (анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgG) в нейтралізації й кліренсі ЛПС [15]. Встановлено, що зміна рівня антиендотоксичних антитіл (АЕТ-АТ) у сироватці крові істотно впливає на транслокацію ендотоксину в системний кровотік, що, можливо, посилює перебіг патологічного процесу. Високі концентрації ЕТ, що спостерігаються при зниженій імунореактивності, стимулюють гіперпродукцію цитокінів, збільшення проникності судинної стінки, розвиток дисфункції ендотелію і ішемії тканин, що клінічно характеризується серцево-судинною, нирково-печінковою недостатністю, системною гіпотензією, гострим респіраторним дистрес-синдромом і/або ендотоксичним шоком [20].

Враховуючи вищевикладене, можна вважати, що БТ і обумовлена нею фізіологічна системна ендотоксинемія є адаптаційними механізмами організму, а різноманіття клінічних проявів «ендотоксичної агресії» вимагає подальшого вивчення при деяких патологічних станах, особливо інфекційного генезу.

Метою роботи було дослідження стану антиендотоксичного імунітету і його взаємозв'язку з метаболічною інтоксикацією залежно від ступеня тяжкості і періоду захворювання у хворих на ГКІ моноротавірусно та ротавірусно-бактерійної етіології.

Пацієнти і методи

Обстежено 45 хворих на ГКІ віком 17-63 роки. В етіологічній структурі хворих на ГКІ гастроентерити ро-

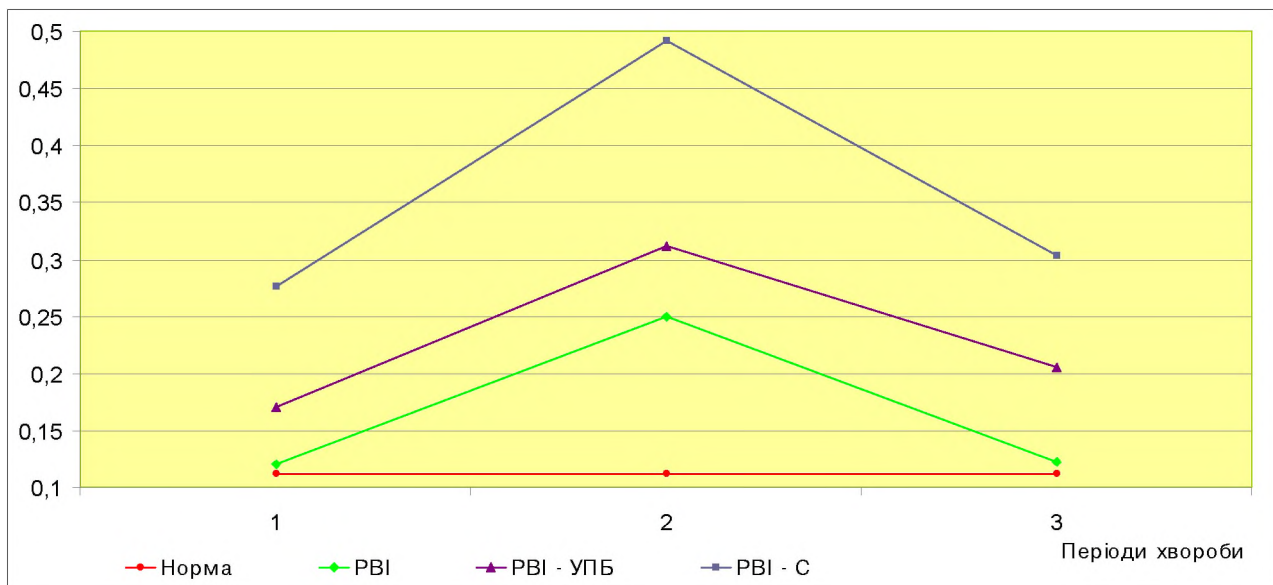
тавірусно-сальмонельозно етіологі склали 22,2 % (10 чол.), спричинені РВ – 24,4 % (11 чол.), РВ і умовно-патогенними бактеріями (УПБ) – 53,4 % (24 чол.), 1/3 пацієнтів мала захворювання легкого ступеня тяжкості і 2/3 – середнього ступеня. Підбір хворих здійснювали випадково-вибірковим методом на базі інфекційного відділення міської клінічної лікарні №7 м. Сімферополя. Контрольну групу склали 14 осіб-донорів віком 19-60 років. Розподіл за статтю і віком в усіх досліджуваних групах був зівставний.

Разом із загальноклінічним, бактеріологічним та імунохроматографічним обстеженням проводили дослідження з визначення у сироватці крові вмісту природних антиендотоксिनних антитіл (анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgG) методом твердофазного імуоферментного аналізу (тІФА) [21]. Інтенсивність окислювально модифікації білків (ОМБ) сироватки крові визначали спектрофотометрично за концентрацією карбонільних груп на підставі реакції взаємодії окислених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітро-фенілгідразином (2,4-ДНФГ) [22]. Визначення в сироватці крові малонового діальдегіду (МДА) – кінцевого продукту ПОЛ – проводили за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично [23]. Дослідження проводилося в динаміці захворювання: в гострому періоді при вступі в стаціонар, у розпал захворювання (3-4-а доба лікування) і в період ранньої реконвалесценції при виписці зі стаціонару (6-а доба). Для математичної обробки отриманих результатів використовували методи описово і непараметричної статистики, Т-критерій Стьюдента для парних порівнянь, кореляційний аналіз за Спірманом.

Результати досліджень та їх обговорення

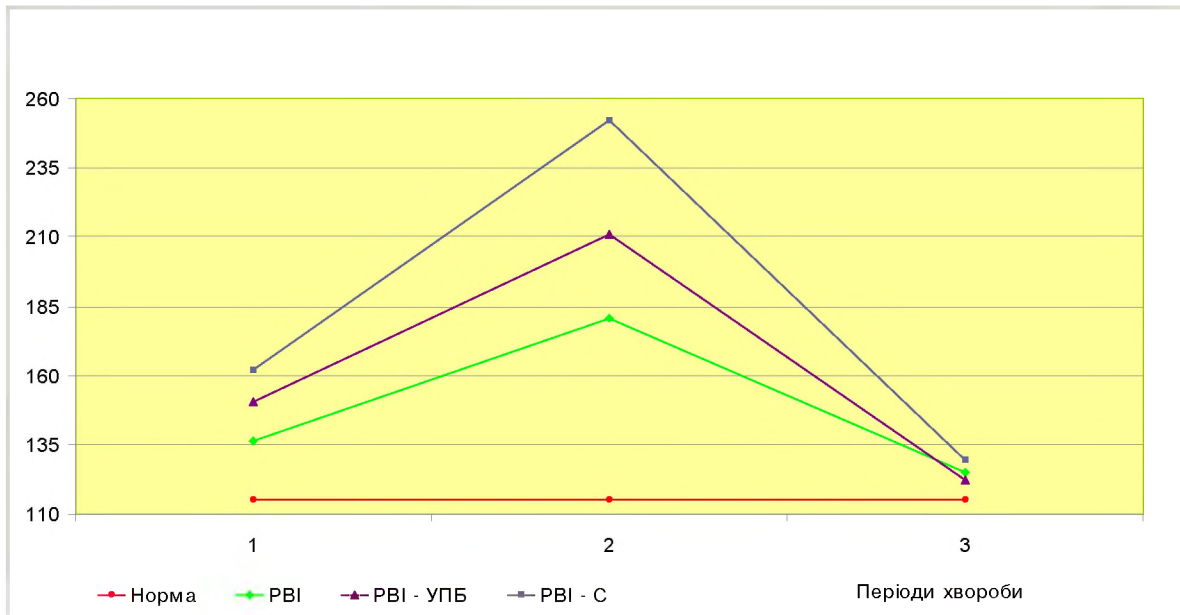
Результати дослідження показали, що при ГКІ легкого ступеня рівень АЕТ-АТ IgM порівняно з фізіологічною нормою (0,112 ум. од. опт. щіл.) збільшувався на 9 % при моноротавірусній інфекції (РВІ) і на 11 % – при діареях, спричинених мікст-РВІ, у період розпалу – на 17 і 38 %, а в ранню реконвалесценцію – в 2 і 3,1 разу відповідно. У той же час у гострому періоді у хворих на РВІ легкого ступеня вміст карбонільних груп похідних амінокислотних залишків білків у сироватці крові збільшувався на 20 %, у пацієнтів з гострими гастроентеритами РВ+УПБ етіологі – на 32 %, ротавірусно-сальмонельозного генезу (РВ+С) – на 38 %. Процеси ПОЛ характеризувалися підвищенням концентрації МДА в крові пацієнтів усіх груп, що перевищує рівень контролю в 1,3 разу.

Слід зазначити, що при середньому ступені тяжкості рівень анти-ЛПС-IgM в період розпалу у хворих на ГКІ був вищий, ніж у групі контролю, в 1,8 разу при гастроентеритах РВ+С етіологі і в 1,2 разу – у пацієнтів з РВІ, що на 14 % нижче порівняно з ГКІ, спричиненими РВ+УПБ (мал. 1), а концентрація продуктів ОМБ підвищувалась в крові хворих на РВІ в 1,8 і в 2,2 разу – при діареях змішано етіологі (мал. 2). Примітно, що у пацієнтів з мікст-інфекцією середнього ступеня тяжкості в період реконвалесценції рівень ОМБ в крові залишається більш підвищеним, ніж у хворих на РВІ (на 12-15 і 8,1 % відповідно).



Мал. 1. Рівень анти-ЛПС-IgM крові хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості (од. опт. щільності).

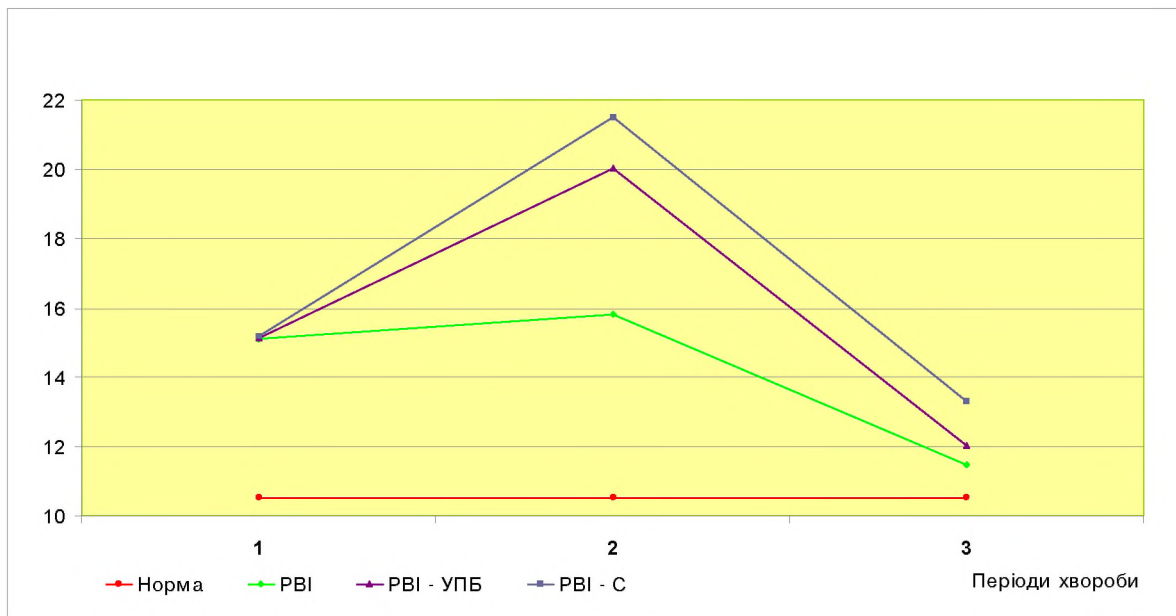
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Рівень ОМБ крові хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості (нмоль/мл).

При дослідженні хворих на ГКІ легкого ступеня в гострому періоді захворювання виявлено, що концентрація МДА в крові пацієнтів усіх груп була практично однаковою і перевищувала рівень контролю в 1,3 разу, але в динаміці у хворих на РВ-мікст-інфекцію збільшувалася – при діареях РВ+С етіологі – в 2 рази, ГКІ, спричинених РВ+УПБ – в 1,7 разу. В період ранньої реконвалесценції в усіх

групах дослідження показники МДА в крові знижувалися до нормальних величин. Слід зазначити, що вміст МДА в крові хворих на ГКІ РВ+С та РВ+УПБ етіологі середнього ступеня тяжкості в гострому періоді перевищував нормальні показники в 2,4 і 1,9 разу відповідно, а концентрація МДА крові пацієнтів з РВІ змінювалася менше – на 30 % (мал. 3). В період ранньої реконвалес-



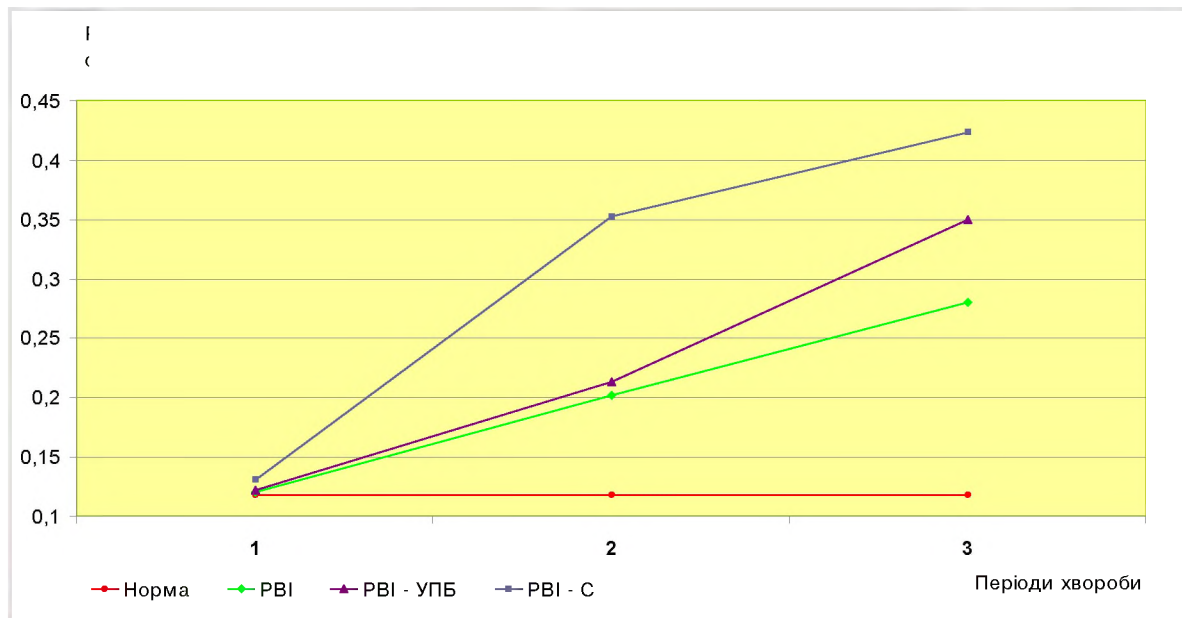
Мал. 3. Рівень МДА крові хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості (мкмоль/мл).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ценці рівень МДА в крові пацієнтів знижувався, але залишався на 9,0 і 7,6 % вище за норму у хворих гастроентеритами, спричиненими РВ+С та РВ+УПБ відповідно.

Виявлено, що концентрації анти-ЛПС-IgG при середньому ступені тяжкості в групах порівняння в гострий період і розпал захворювання достовірно не відрізнялися, а в ранню реконвалесценцію при ротавірусно-бактерійній інфекції цей показник був вищий на 18 % (мал. 4).

Отримані дані дозволили встановити кореляційний взаємозв'язок між рівнем АЕТ-АТ і показниками ВРО в крові хворих РВ-мікст-інфекцією в гострий період захворювання залежно від тяжкості перебігу. Показано, що при легкому ступені ГКІ РВ+С генезу, як і при РВ+УПБ етіології, кореляція між АЕТ-АТ IgM і ОМБ, анти-ЛПС-IgM і МДА мала середній коефіцієнт ($r=0,58$ і $r=0,54$; $r=0,55$ і $r=0,52$ відповідно) і була високою при середньому ступені тяжкості захворювання ($r=0,86$; $r=0,83$; $r=0,8$; $r=0,81$ відповідно).



Мал. 4. Рівень анти-ЛПС-IgG крові хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості (од. опт. щільності).

Таблиця 1

Показники ендогенно метаболічно інтоксикації та антиендотоксинового імунітету у сироватці крові хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Етіологія ГКІ	Період хвороби	Показники ендогенно метаболічно інтоксикації		Показники антиендотоксинового імунітету	
		ОМБ (нмоль/мл)	МДА (мкмоль/мл)	Анти-ЛПС-IgM	Анти-ЛПС-IgG
Контроль (n=14)		115,36±9,85	10,54±1,06	0,112±0,013	0,118±0,011
Ротавірусна інфекція (n=11)	I	136,40±12,52	15,10±1,08	0,120±0,014	0,121±0,013
	II	180,60±11,21	15,81±1,06	0,251±0,011	0,201±0,015
	III	124,92±10,51	11,48±1,04	0,122±0,015	0,280±0,012
Ротавірусно-сальмонельозна інфекція (n=10)	I	162,11±12,52	15,18±1,02	0,276±0,017	0,131±0,015
	II	252,22±10,73	21,05±1,06	0,492±0,012	0,350±0,011
	III	129,42±10,97	13,30±1,06	0,303±0,012	0,422±0,012
Гастроентерити РВ+УПБ етіології (n=24)	I	150,42±11,97	15,14±1,04	0,173±0,013	0,122±0,012
	II	210,79±10,72	20,02±1,05	0,301±0,012	0,213±0,012
	III	122,24±10,86	12,01±1,06	0,205±0,014	0,350±0,011

Примітки: I – при госпіталізації, II – 3-я доба госпіталізації, III – 6-а доба госпіталізації.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз клінічних досліджень свідчить, що тривалість інтоксикації у хворих з легким перебігом захворювання була майже однаковою в усіх групах – $(2,30 \pm 0,75)$ діб, але у пацієнтів з мікст-інфекцією середнього ступеня тяжкості синдром інтоксикації спостерігався довше в 1,8 разу при ГКІ РВ+С етіологі і в 1,3 разу – при діареях РВ+УПБ, ніж у хворих на РВІ $(4,60 \pm 0,62; 3,20 \pm 0,34; 2,50 \pm 0,40)$ діб відповідно).

Висновки

1. У хворих на ГКІ зміна показників АЕТІ і окислювального стресу залежить від етіологі, ступеня тяжкості і періоду захворювання. У гострий період захворювання рівень АЕТ-АТ ІgМ збільшується при гастроентеритах РВ+С та РВ+УПБ етіологі середнього ступеня тяжкості у 1,8 і 1,5 разу, а анти-ЛПС-ІgG – у період реконвалесценції на 18 %.

2. Інтенсивність ОМБ у крові хворих на ГКІ, спричинені РВ+С, РВ+УПБ інфекцією, вище, ніж у хворих на моно-РВІ; при легкому ступені – на 38, 32 і 20 % відповідно, при ГКІ середнього ступеня тяжкості мікст-РВІ – в 2,2 і при моно-РВІ – в 1,8 разу.

3. Рівень МДА в крові хворих на ГКІ зі середньотяжким перебігом у гострий період збільшується значнішою мірою при діареях РВ+С етіологі (у 2,4 разу) і РВ+УПБ (у 1,9 разу), ніж при РВІ (у 1,3 разу).

4. При ГКІ найбільший коефіцієнт кореляційного зв'язку між рівнем АЕТ-АТ ІgМ і вмістом карбонільних груп та МДА відзначається в гострому періоді у хворих на діарею середнього ступеня тяжкості РВ+С етіологі ($r=0,86$; $r=0,83$ відповідно).

5. Динаміка показників АЕТІ і вільно-радикального окислення може служити об'єктивним критерієм тяжкості перебігу ГКІ вірусно-бактерійно етіологі.

Література

1. Дзюблик І.В. Епідеміологія і профілактика ротавірусно інфекції: Методичні рекомендації / І.В. Дзюблик, В.І. Задорожна, В.В. Гавура // Ки в, 2003. – 22 с.
2. Сагалова О.І. Ротавірусная инфекция у взрослых / О.І. Сагалова, Л.І. Ратникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 6. – С. 20-24.
3. Кузнецов С.В. Дифференційна діагностика ротавірусно та ротавірусно-бактерійно кишково інфекції у дітей / С.В. Кузнецов, Т.О. Кірсанова // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 2 (60). – С 103-104.
4. Павленко О.В. Особливості клініки гострих кишкових інфекцій вірусно етіологі у дорослих / О.В. Павленко, Є.В. Нікітін, Л.І. Скрипник // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 1. – С. 63-68.

5. Клінічні особливості ротавірусно інфекції в дітей на сучасному етапі / Л.Р. Шостакович-Корецька, О.М. Герасименко, О.Л. Кривуша, Т.А. Гайдук // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3 (6). – С. 66-69.

6. Белан Ю.Б. Особенности клинического течения моно- и микст-вариантов ротавирусной инфекции у детей раннего возраста / Ю.Б. Белан, Н.А. Полянская // Русс. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 18. – С. 1190-1192.

7. Букринская А.Г. Ротавирусная инфекция / А.Г. Букринская, Н.М. Грачева, В.И. Васильева. – М.: Медицина, 1989. – 223 с.

8. Крамарев С.А. Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика / С.А. Крамарев, Л.В. Загордонец // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1 (28). – С. 10-12.

9. Профілактика ротавірусних інфекцій, пов'язаних з харчовим чинником передачі збудників / [В.І. Слободкін, І.В. Дзюблик, О.П. Трохименко та ін.] // Проблеми харчування. – 2005. – № 2. – С. 15-18.

10. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 154-165.

11. Жабоедов Г.Д. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе эндогенных увеитов / Г.Д. Жабоедов, А.И. Копаненко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2008. – Т. 144. – Ч. 2. – С. 33-36.

12. Маржохова М.Ю. Некоторые показатели синдрома интоксикации при острых кишечных инфекциях / М.Ю. Маржохова, М.А. Башиева, Ж.М. Желихаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 39-42.

13. Петухов В.А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему / В.А. Петухов // Тяжелый пациент. – 2006. – № 4. – С. 8-17.

14. Потапов А.Л. Системная воспалительная реакция, антиэндотоксиновый иммунитет и полиорганная недостаточность у пациентов отделений интенсивной терапии / А.Л. Потапов // Клиническая хирургия. – 2008. – № 9. – С. 54-56.

15. Кирсанова Т.А. Особенности иммунного ответа при ротавирусно-бактериальной кишечной инфекции у детей / Т.А. Кирсанова // Детские инфекции. – 2010. – № 1. – С. 54-55.

16. Основные пути образования активных форм кислорода в норме и при ишемических патологиях / [Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.И. Коваленко и др.] // Совр. пробл. токсикол. – 2004. – № 2. – С. 8-15.

17. Рябов Г.А. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов, И.Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 4-7.

18. Age-related changes in oxidized proteins / [C.N. Oliver, B.W. Ahn, E. J. Moerman et al.] // J. biol. Chem. – 1987. – Vol. 262. – P. 5488-5491.

19. Human studies related to protein oxidation: protein carbonyl content as a marker of damage / [M. Chevion, E. Berenshtein, E.R. Stadtman et al.] // Free Radic. Res. – 2000. – V. 33 – P. 99-108.

20. Пасечник И.Н. Механизмы повреждающего действия активированных форм кислорода на биологические структуры у больных в критических состояниях / И.Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 4. – С. 3-9.

21. Патент 70193 А Укра на, МКІ 7 А61К31/01. Спосіб ви-

значення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій / А.І. Гордієнко, В.О. Білоглазов. – Заявл. 29.12.2003; Опубл. 15.09.2004, Бюл. № 9.

22. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов, И.Г. Порохов // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24-26.

23. Тимирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободно-радикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Тимирбулатов, Е.И. Селезнев // Лабораторное дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.

FEATURE OF ANTIENDOTOXIN IMMUNITY AND ENDOGENOUS METABOLIC INTOXICATION IN ACUTE INTESTINAL INFECTION OF ROTAVIRAL AND ROTAVIRUS-BACTERIAL ETIOLOGY

T.M. Odynets, I.Z. Karimov, D.K. Shmoylov, N.H. Los-Yatsenko, O.A. Odynets

SUMMARY. in the article are presented data of comparative description of indexes of antiendotoxin immunity and processes of free-radical oxigenation in blood of patients with acute gastroenteritis of rotaviral and rotavirus-bacterial etiology depending on the severity and period of disease.

Key words: acute intestinal infection, rotavirus infection, antiendotoxin immunity, endotoxemia, prognosis.

Отримано 26.11.2012 р.

© Ткаченко С.О., Зіміна М.С., 2013
УДК 616.98:579.842.11]-07-053.2:579.835.12

С.О. Ткаченко, М.С. Зіміна

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ГЕЛІКОБАКТЕРНОГО ІНФІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЕШЕРИХІОЗ

Харківський національний медичний університет

На підставі порівняльного аналізу виразності змін результатів загальноприйнятих клініко-лабораторних досліджень дітей, хворих на ешерихіоз, не інфікованих і інфікованих *H. pylori*, розроблений алгоритм діагностики їх інфікування. Використання його в практичній ланці охорони здоров'я показало високу інформативність і достовірність методу. Розроблений нами математичний підхід може бути використовуваний у подальшому для створення нових таблиць діагностики фонового статусу хворих на гострі інфекційні захворювання.

Ключові слова: ешерихіоз, гелікобактерна інфекція, діагностика, діти.

Серед інфекційно патології шлунково-кишкового тракту дітей одне з провідних місць займає ешерихіоз [1-3].

Згідно з результатами робіт відомих вчених, в останні роки відмічається не тільки зростання захворюваності на ешерихіоз, але й зміна його клінічної картини [4-6]. Деякі автори вважають, що вказане пов'язано з набуттям збудником хвороби нових властивостей, інші – зі зміною фонового статусу дітей, маючи на увазі, що значно зростає інфікування різноманітними вірусами, бактеріями, паразитами [7-9].

Серед фонового інфікування дитячого населення багато дослідників велике значення відводять гелікобактерній інфекції [10-13]. Лабораторно-інструментальна діагностика розроблена і широко використовується в практичній ланці охорони здоров'я. Проте діти раннього віку, особливо хворі з гострою інфекційною патологією, як правило, вислизують в цьому плані з поля зору педіатрів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тим часом раннє виявлення інфікування дітей *H. pylori*, особливо тих, які страждають від кишкових інфекцій, дозволить передбачити небажані наслідки і результати, правильно організувати терапевтичну тактику хворих і реабілітацію реконвалесцентів.

Мета дослідження.– розробити інформативний, доступний широкому колу лікарів практично ланки охорони здоров'я, алгоритм діагностики гелікобактерного інфікування дітей, хворих на ешерихіоз.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебували 107 дітей віком від одного місяця до трьох років, хворих на ешерихіоз, який обумовлений ентеротоксигенними кишковими паличками (ЕТКП). 76 (71,0 %) дітей не мали інфікування *H. pylori* (I група), 31 (29,0 %) – мали (II група). Групи були репрезентативні за віком, статтю, тяжкістю хвороби та іншими параметрами.

Методика роботи включала: аналіз скарг, вивчення епідеміологічного анамнезу, анамнезу хвороби і життя дітей, ретельне клінічне та лабораторне обстеження (клінічне дослідження крові та сечі, копрологічне, бактеріологічне, біохімічне, імунологічне та інші методи дослідження).

Верифікація діагнозу ешерихіозу здійснювалася шляхом виділення *E.coli* з різних біологічних середо-

вищ хворого (блювотиння, промивні води шлунка, випорожнення).

Наявність інфікування хворих *H. pylori* визначалася методами імуноферментного аналізу (батьки та хвора дитина) і уреазного тесту (хвора дитина) в нашій модифікації (патент «Спосіб діагностики гелікобактерно інфекції у дітей раннього віку, хворих на ешерихіоз», № 48634 від 25.03.2010 р.), які є нормативно узаконеними.

У всіх дітей, інфікованих *H. pylori*, анамнестичних і/або клінічних ознак ураження гастродуоденальної зони до ешерихіозу не було. Тобто симптомів гелікобактер-асоційованої патології не було.

Математично-статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою комп'ютера Pentium Intel (R) 4 CPU 2,40 GHz 496 МБ ОЗП із застосуванням програм Microsoft Excel 2003 та STATGRAPHICS Plus 3.0.

Для розробки діагностичних критеріїв, за допомогою яких можна проводити діагностику гелікобактерно інфекції, застосовували неоднорідну послідовну процедуру (НПП) Вальда-Генкіна.

Результати досліджень та їх обговорення

Нами проаналізовано 72 клініко-лабораторні ознаки ешерихіозу у дітей обох груп. Високу діагностичну цінність склали 28, на підставі яких і розроблений запропонований нижче алгоритм (табл. 1).

Таблиця 1

Алгоритм діагностики інфікування *H. pylori* у хворих на ешерихіоз

Показник	Градації показників	ДК	I
1	2	3	4
Частота випорожнень на добу	≤8	-4,4	2,22
	9-15	+2,0	
	≥16	+9,8	
Температура тіла, °C	≤37	+3,0	2,22
	37,1-38,0	+5,1	
	≥38,1	-6,8	
Болючість при пальпації живота	є	+5,2	1,94
	ні	-3,2	
Запах ацетону з рота	є	+4,2	1,89
	ні	-4,2	
Біль у животі	є	+5,8	1,88
	ні	-3,0	
Неперетравлена клітковина, м'язові волокна, нейтральний жир у копрограмі	є	+1,5	1,80
	ні	-10,4	
Гастродуоденальна патологія у батьків	є	+3,6	1,64
	ні	-4,2	
Фізичний розвиток дитини	високий	-6,5	1,61
	середній	-1,7	
	низький	+6,2	

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Продовження табл. 1

1	2	3	4
Здуття живота	є	+5,6	1,55
	ні	-2,6	
Кетонові тіла в сечі	є	+7,7	1,52
	ні	-1,8	
Домішка слизу в випорожненнях	є	+3,0	1,13
	ні	-3,4	
Неперетравлені часточки жиру в випорожненнях	є	+4,0	1,09
	ні	-2,4	
Зневоднення	ні	-1,6	0,96
	I ступеня	+7,0	
	II ступеня	+6,0	
Тяжкість ешерихіозу	легка	0	0,94
	середньотяжка	-1,8	
	тяжка	+5,2	
Лейкоцити в копрограмі	є	+3,8	0,87
	ні	-2,0	
Блювання	є	+1,8	0,81
	ні	-4,0	
Сезонність захворювання	зима	-3,4	0,80
	весна	-0,5	
	літо	-2,0	
	осінь	+4,3	
Прояви алергії	є	+6,6	0,68
	ні	-1,0	
Перенесені ГРІ	є	-0,7	0,64
	ні	+7,8	
Кишкові інфекції в анамнезі	є	+3,8	0,61
	ні	-1,5	
Проте нурія	є	+10,0	0,61
	ні	-0,6	
Лейкоцитурія	є	+5,1	0,55
	ні	-1,0	
Сегментоядерні нейтрофіли, %	≤42	+2,9	0,45
	43–44	0	
	≥45	-3,1	
Паличкоядерні нейтрофіли, %	≤5	+3,0	0,42
	≥6	-2,8	
Ентероколіт	є	-3,4	0,35
	ні	+1,0	
Гастроентероколіт	є	+2,6	0,35
	ні	-1,5	
Глюкозурія	є	+6,2	0,32
	ні	-0,5	
Ентерит	є	-4,8	0,31
	ні	+0,5	

Діагностику за допомогою алгоритму здійснюють шляхом підсумовування діагностичних коефіцієнтів (ДК) з моменту досягнення діагностичного порога, який для ≥ 95 % рівня надійності складає $\Sigma \text{ДК} \geq 13,0$. Якщо біля суми ДК знак «+» – діагностують інфікування *H. pylori* у хворого, а якщо «-» – відсутність інфікування.

У випадку, якщо після підсумовування ДК усіх показників алгоритму поріг не досягає – діагноз невизначений, що потребує додаткового обстеження хворого за допомогою спеціальних методів діагностики *H. pylori* (уреазний тест, ІФА).

Апробація діагностичного алгоритму на хворих обох груп встановила, що правильні діагно-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зи наявності гелікобактерного інфікування хворих на ешерихіоз склали 91,5 %, невизначених – 7,5 %, а помилкових – 1 %.

Крім того, використання даного алгоритму на хворих із кишковими інфекціями іншої етіології також дало позитивні результати.

Висновок

Загальноприйняті клініко-лабораторні ознаки ешерихіозу у дітей раннього віку можуть використовуватися для побудови математичних алгоритмів діагностики фонового інфікування хворих. Прикладом може служити запропонована і зазначена вище таблиця.

Література

1. Крамарев С.А. Инфекционные диареи у детей / С.А. Крамарев // *Medicus Amicus*. – 2004. – № 4. – С. 8-14.
2. Мари Д. Инфекционные болезни у детей / Д. Мари; пер. с англ. – М.: Практика, 2006. – 928 с.
3. Онищенко Г.Г. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко // *Иммунология*. – 2008. – № 1. – С. 18-23.
4. Маски инфекционных болезней / [Ю.В. Лобзин, Ю.П. Финогеев, Ю.А. Винакмен и др.]. – СПб: Фолиант, 2003. – 200 с.
5. Маев И.В. Современные представления о заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / И.В. Маев // *Терапевт. архив*. – 2006. – № 2. – С. 10-15.
6. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей / В.Ф. Учайкин // *Детские инфекции*. – 2003. – № 4. – С. 3-7.
7. Лобзин Ю.В. Проблемы детских инфекций на современном этапе / Ю.В. Лобзин // *Инфекционные болезни*. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 7-12.
8. Баранов А.А. Детская гастроэнтерология: проблемы и задачи на современном этапе / А.А. Баранов, П.Л. Щербаков // *Вопросы современной педиатрии*. – 2007. – № 6. – С. 5-14.

9. Проблемные вопросы функциональной диспепсии у детей и подростков / [А.А.Звягин, П.Л. Щербаков, Д.В. Печуров и др.] // *Педиатрия*. – 2007. – Т. 86, № 5. – С. 12-18.

10. Корниенко Е.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей: руководство / Е.А. Корниенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 272 с. (Библиотека врача специалиста).

11. Корсунский А.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей / А.А. Корсунский, П.Л. Щербаков, В.А. Исаков. – М., 2002. – С. 105-124.

12. Савицкая К.В. Особенности гастродуоденальной патологии у детей дошкольного и младшего школьного возраста / К.В. Савицкая // *Сучасна гастроентерологія*. – 2008. – № 3 (41). – С. 35-37.

13. Урсова Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных / Н.И. Урсова // *Лечащий врач*. – 2009. – № 6. – С. 14-17.

ALGORITHM OF DIAGNOSTICS OF H.PYLORI INFECTION AMONG CHILDREN WITH ESCHERICHIOSIS

S.O. Tkachenko, M.S. Zimina

SUMMARY. On the ground of the comparative analysis of evident changes of results of the generally accepted clinical laboratory work-up of the H.pylori-noninfected and infected children with escherichiosis was developed the diagnostics algorithm of existence of the diagnostics of their contamination. Usage of it in the practical link of healthcare pointed its high informational content and reliability of the approach. The mathematical approach that we developed can be used in the future for the creation of new diagnostic tabs of the background state of patients with acute infectious diseases.

Key words: escherichiosis, H.pylori, diagnostics, children.

Отримано 23.01.2013 р.

© Полов'ян К.С., Чемич М.Д., 2013
УДК 616.926-036.11-085.34

К.С. Полов'ян, М.Д. Чемич

МІКРОБІОТИЧНІ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ РАЦІОНАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ, СПРИЧИНЕНИХ УМОВНО-ПАТОГЕННИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ

Сумський державний університет

Наведено результати дослідження мікробіотичних змін при різних схемах лікування гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами. Встановлено, що одночасне призначення колоїдного срібла та комбінованого пробіотику на тлі базисної терапії нормалізує популяційний склад муконної мікрофлори і, як наслідок, перешкоджає прогресуванню дисбактеріозу кишечника. Також дана схема є оптимальною за ефективністю і витратністю, отже – пригодною для задоволення потреб пацієнта.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, мікробіоценоз, колоїдне срібло, пробіотик, аналіз «витрати-ефективність».

В Україні, як і в багатьох країнах третього світу, існують екологічні та соціально-економічні передумови для превалювання умовно патогенних мікроорганізмів (УПМ) родини *Enterobacteriaceae* в етіологічній структурі гострих кишкових інфекцій (ГКІ) [1]. Поряд з цим, у результаті широкого застосування клініцистами антибактерійних препаратів (АБ) постала проблема зростання чисельності полірезистентних штамів УПМ, пригнічення нормальної мікрофлори, що привело до перегляду пріоритету традиційного етіотропного лікування ГКІ [2]. Було доведено, що використання АБ при ГКІ, спричинених УПМ, негативно впливає на перебіг хвороби, сповільнює регрес інтоксикаційного, діарейного та больового синдромів, збільшує тривалість перебування хворого в стаціонарі [3]. Як альтернатива АБ при ГКІ були запропоновані комбіновані пробіотики та колоїдне срібло з розмірами частинок 25 нм [4].

Ринок України налічує понад 40 пробіотичних препаратів, які поставляють 26 фірм-виробників, 19 з яких (73,1 %) – закордонні [5]. З метою лікування в амбулаторних умовах переважно використовують полікомпонентні пробіотики, що містять

декілька штамів бактерій, або у поєднанні з пребіотиком [6]. Нанометровий розмір колоїдного срібла та його бактерицидна дія, специфічна не за типом збудника, а за типом хімічно стійкої клітинної стінки [7], обумовили його використання при ГКІ, спричинених УПМ. Була доведена біосумісність наночастинок срібла з виявленим стимулюючим впливом на штами *Bifidobacterium bifidum* при рН 7,0 в умовах *in vitro* у моделі, що імітувала фізіологічно-біохімічні процеси травлення у верхньому відділі тонкого кишечника людини [8].

Для встановлення клініко-лабораторно ефективності терапії при лікуванні ГКІ клініцисти здійснюють моніторинг стану мікробіоценозу товстої кишки [9]. У свою чергу виникає потреба у фармакоекономічній оцінці традиційних і альтернативних схем лікування для обґрунтованого вибору препаратів із клінічної і економічної точки зору. У даному випадку переважним є аналіз «витрати-ефективність» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) як такий, що використовує не грошові виміри результату, а передбачає зіставлення вартості (у грошовому еквіваленті) і ефективності (прямі та опосередковані клінічні ефекти) різних схем лікування для комплексного обґрунтування прийняття рішення щодо раціонального використання фінансових ресурсів. Завдяки цьому визначається не найбільш дешевий спосіб лікування, а оптимальний за ефективністю та витратністю [10].

Пацієнти і методи

Робота виконана у рамках планово-бюджетної теми НДР «Застосування нових методів діагностики, немедикаментозних та хіміотерапевтичних методів лікування поширених інфекцій в умовах Північно-Східного регіону України» (№ державної реєстрації 0107U001293).

Обстежено 100 хворих, госпіталізованих у СОІКЛ ім. З.Й. Красовицького, середній вік яких склав

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(42,51±2,87) року. Було 53 чоловіки і 47 жінок. Пацієнти госпіталізовані на (1,38±0,10) добу від початку захворювання. Залежно від призначення лікувальних середників хворі поділені на чотири групи по 25 осіб у кожній. 1-ша група пацієнтів отримувала базисну терапію – промивання шлунка і/або кишечника, дієту, регідrataцію, ферменти та ентеросорбенти, хворі 2- – колодне срібло з розмірами частинок 25 нм 10 мг/л по 100 мл тричі на добу протягом 5 днів на тлі базисно терапі. Обстежені, що увійшли до 3- групи – комбінований пробіотик «Лакто» (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus sporogenes*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* по 0,325×10⁹ кожного виду в 1 капсулі) по 1 капсулі тричі на добу протягом 5 днів у складі базисно терапі. Хворим 4- групи призначали колодне срібло і пробіотик (у вищевказаних дозах) разом із базисною терапією. Групи пацієнтів були зіставні за етіологією, клінічною формою захворювання, ступенем зневоднення. Усі хворі мали середньотяжкий перебіг захворювання. За даними анамнезу життя та об'єктивного обстеження, супровідна патологія шлунково-кишкового тракту та гепато-біліарно системи у всіх хворих була відсутня. Крім загальноклінічних обстежень,

у всіх пацієнтів був досліджений мікробіоценоз товстої кишки до початку лікування і на (5,76±0,16) добу з моменту госпіталізації. Контрольну групу склали 20 клінічно здорових донорів.

Для визначення значень коефіцієнта витратно ефективності (Cost-Effectiveness Ratio, CER) і коефіцієнта приросту ефективності витрат (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER, ОД.) були розраховані витрати з урахуванням 5-денного курсу лікування з використанням середніх значень роздрібних цін лікувальних середників. Вартість ліжка-дня складала 344,40 грн. За міру ефективності вважали кількість випадків нормобіоценозу кишечника при виписуванні зі стаціонару. Отримані результати опрацьовували за допомогою референтного методу [11].

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження мікробіоценозу товстої кишки при госпіталізації довело, що в усіх групах хворих кількість біфідобактерій і лактобацил була на два порядки менша, ніж у контрольній групі, а рівень інших представників УПМ був збільшений (p<0,05-0,001) (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни мікробіоценозу товстої кишки залежно від лікувального середника та періоду хвороби (M±m), Ig КУО/г

Група								
Контрольна (n=20)	1-ша (n=25)		2-га (n=25)		3-тя (n=25)		4-та (n=25)	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Біфідобактерії								
7,90± 0,07	5,44± 0,70 a	3,12± 0,78 a,b	5,20± 0,73 a	4,56± 0,76 a	5,00± 0,70	6,92± 0,43 b,d,f	5,16± 0,66 a	7,16± 0,31 b,e,g
Лактобацили								
7,75± 0,10	5,76± 0,67 a	3,48± 0,74 a,b	5,48± 0,70 a	4,32± 0,78 a	5,40± 0,69 a	7,32± 0,32 b,d,f	5,36± 0,69 a	7,60± 0,10 b,e,g
Загальна кількість <i>E. coli</i>								
7,51± 0,12	7,73± 0,10	7,58± 0,08	7,64± 0,09	7,42± 0,06	7,71± 0,10	7,56± 0,08	7,64± 0,12	7,53± 0,07
Гемолізуюча <i>E. coli</i>								
0,00± 0,00	0,97± 0,54	0,00± 0,00	0,48± 0,48	0,00± 0,00	0,00± 0,00	0,00± 0,00	0,98± 0,54	0,00± 0,00
Інші УПМ								
0,51± 0,35	2,91± 0,73 a	2,87± 0,72 a	2,69± 0,73 a	0,67± 0,38 b,c	2,73± 0,74 a	2,35± 0,70 a,f	2,42± 0,72 a	0,72± 0,40 b,e,h
Гриби роду <i>Candida</i>								
0,35± 0,24	0,94± 0,39	0,92± 0,38	0,96± 0,43	0,45± 0,31	0,86± 0,35	0,42± 0,30	0,98± 0,42	0,36± 0,25

Примітки: А – гострий період, Б – рання реконвалесценція. Достовірна різниця показників (p<0,05-0,001): а – відносно контрольної групи; b – відносно гострого періоду в групі; c – між 1-ю і 2-ю групами; d – між 1-ю і 3-ю групами; e – між 1-ю і 4-ю групами; f – між 2-ю і 3-ю групами; g – між 2-ю і 4-ю групами; h – між 3-ю і 4-ю групами.

У періоді ранньої реконвалесценції встановлено, що різні схеми лікування неоднаково впливали на кількість представників мукозної мікрофлори й інших УПМ мікробіоти товстої кишки. Так, у хворих 1-ї групи дисбіотичні зміни поглибилися – кількість біфідобактерій і лактобацил була нижчою порівняно з гострим періодом недуги ($p < 0,05$) і меншою за значення 3-ї і 4-ї груп ($p < 0,05$) відповідного періоду дослідження. При цьому у пацієнтів даної групи рівень інших представників УПМ залишився на попередньому рівні ($p > 0,05$) і був вищим, ніж в осіб 2-ї і 4-ї груп ($p < 0,05$). У хворих 2-ї групи мало місце зниження до норми концентрації інших УПМ ($p < 0,05$), але й рівень біфідобактерій і лактобацил знизився на один порядок порівняно з гострим періодом ($p > 0,05$). На відміну від пацієнтів вищезазначених груп, в осіб 3-ї групи відбувалося зростання кількості біфідобактерій і лактобацил ($p < 0,05$),

але рівень інших УПМ залишився сталим і вищим, ніж у тих, що отримували колодне срібло у призначених схемах лікування ($p < 0,05$). У хворих 4-ї групи відбувалася нормалізація зазначених показників: кількість біфідобактерій і лактобацил була вищою, ніж в осіб 1-ї і 2-ї груп ($p < 0,05$), а рівень інших УПМ у динаміці знизився до значень контролю ($p < 0,05$). У пацієнтів досліджуваних груп під впливом різних лікувальних середників відбувалося зникнення гемолізувальної *E. coli*, а рівні загальної кількості *E. coli* і грибів роду *Candida* у гострому періоді та перед виписуванням зі стаціонару практично не відрізнялися від значень контрольної групи.

При розрахунку CER встановлено відмінності при різних схемах лікування хворих у співвідношенні витрат на лікування до кількості випадків нормобіоценозу товстої кишки у періоді ранньої реконвалесценції (табл. 2).

Таблиця 2

CER для застосованих схем лікування ГКІ, спричинених УПМ

Група	Вартість лікування 25 хворих, грн	Випадки нормобіоценозу кишечника після лікування 25 хворих	CER
1-ша	45300	4	11325
2-га	45600	7	6514
3-тя	45950	11	4177
4-та	46250	17	2721

Як бачимо з таблиці 2, найвище значення CER було у 1-ї групи, що вказує на незначну ефективність даної схеми лікування при меншій вартості лікування. Меншими були показники CER у 2-ї і 3-ї груп, а найнижче значення коефіцієнта виявилось у 4-ї групи, при більш вартісному лікуванні, яке призвело до зростання ефективності терапії.

Оскільки застосовані схеми терапії ГКІ, спричинених УПМ, мали неоднакову вартість лікування і ефективність, здійснили оцінку поліпшення стану одного хворого. Так, порівняно з традиційною базисною терапією, для 2-ї групи ICER_{1,2} склав 100, а стан пацієнта поліпшився на 0,01 ОД; для 3-ї групи – відповідно, ICER_{1,3} 92,86 і 0,011 ОД; для 4-ї – ICER_{1,4} 73 і 0,014 ОД. При порівнянні альтернативних схем лікування між собою досліджувані величини мали значення: ICER_{2,3} 87,5 і 0,011 ОД; ICER_{2,4} 65 і 0,015 ОД і ICER_{3,4} 50 і 0,02 ОД.

Таким чином, порівняно з базисною терапією, найнижче зростання середньої вартості поліпшен-

ня стану пацієнта на 1 одиницю відбувається при переході на одночасний прийом комбінованого пробіотика і срібла на тлі базисної терапії. Також дана схема є менш витратною порівняно з окремим призначенням пробіотика або колодного срібла разом з базисною терапією. З іншого боку, дані результати вказують на вищі значення поліпшення стану пацієнта при призначенні альтернативно 4-ї схеми лікування замість традиційно 1-ї.

Висновки

1. Одночасне призначення колодного срібла та комбінованого пробіотика при ГКІ знижує персистентний потенціал УПМ, нормалізує популяційний склад мукозної мікрофлори і, як наслідок, перешкоджає прогресуванню дисбактеріозу кишечника.

2. Схема одночасного прийому колодного срібла і комбінованого пробіотика на тлі базисної терапії ГКІ є оптимальною за ефективністю і витратністю, отже – принадною для задоволення потреб пацієнта.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Возианова Ж.И. Диареогенные кишечные палочки / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. – 2008. – № 3. – С. 4-9.
2. Копча В.С. Корекція мікробіоценозу при лікуванні гострих кишкових інфекцій / В.С. Копча, С.А. Деркач // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2. – С. 31-37.
3. Клініко-етіологічні особливості гострих кишкових інфекцій на сучасному етапі / [М.Д. Чемич, К.С. Полов'ян, Т.М. Кваскова та ін.] // Вісник Сумського державного університету. – 2009. – № 2. – С. 159-165.
4. Полов'ян К.С. Гострі кишкові інфекції, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами: перспективи досліджень / К.С. Полов'ян, М.Д. Чемич // Сучасні інфекції. – 2010. – № 2. – С. 91-99.
5. Анализ рынка Украины лекарственных средств – энтеробиотиков (на примере города Запорожья) / [Н.М. Червоненко, Е.В. Гречаная, Ю.С. Котомцева и др.] // Europejska nauka XXI wieku – 2011: Materiały VII Międzynarodowej naukowi-praktycznej konferencji, 07-15 maja 2011 roku. – Przemysł: Nauka i studia, 2011. – Р. 41-46.
6. Педан Н.М. Дослідження обсягу та структури амбулаторного використання препаратів групи пробіотиків / Н.М. Педан, Ю.С. Мінакова, О.М. Кириченко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 21-22 квітня 2011 р. – Харків : Вид-во НФаУ, 2011. – С. 448-449.
7. Farah A.A. Chemically stable silver nanoparticle-crosslinked polymer microspheres / A.A. Farah, R.A. Alzarev-Puebla, H. Fenniri // Colloid Interface Science. – 2008. – N 319 (2). – Р. 572-576.
8. Дибкова С.М. Оцінка стану мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини при дії наночастинок золота і срібла / С.М. Дибкова // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. 3. – С. 223-227.
9. Fecal microbiota in patients receiving enteral feeding are highly variable and may be altered in those who develop diarrhea / [K. Whelan, P.A. Judd, K.M. Tuohy et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – N 89. – Р. 240-247.
10. Проценко М.В. Фармакоэкономика как новый инструмент фармацевтического маркетинга / М.В. Проценко, Н.И. Королева // Фармакоэкономика. – 2012. – № 1. – С. 10-12.
11. Яковлева Л.В. Фармакоэкономический анализ. – <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/288/farmakoeconomichnij-analiz>.

MICROBIOTIC AND PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF EFFICIENT TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS CAUSED BY CONDITIONALY PATHOGENIC MICROORGANISMS

K.S. Polovyan, M.D. Chemych

SUMMARY. *The results of the study of microbiotic changes under different schemes of treatment of acute intestinal infections caused by opportunistic microorganisms are presented. It was found out that the simultaneous appointment of colloidal silver and probiotic combination on the background of basic therapy normalizes the composition of mucosal microflora and, consequently, prevents the progression of intestinal dysbiosis. Also, this scheme is optimal performance and payment, so – attractive to meet the needs of the patient.*

Key words: *acute intestinal infections, microbiocenosis, colloidal silver, probiotic, «cost-effectiveness» analysis.*

Отримано 12.09.2012 р.

Н.А. Васильєва, О.Л. Івахів, І.С. Іщук, В.В. Сверстюк, О.М. Дивоняк

ПРАВЕЦЬ: ПРОБЛЕМА СТАРА, АЛЕ НЕ ВИРІШЕНА

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Головне управління держсанепідемслужби Тернопільської області, міська дитяча комунальна лікарня

Встановлено, що захворюваність на правець підтримується серйозними недоліками у проведенні екстреної специфічної активно-пасивної профілактики при травмах, а також зниженням протиправцевого імунітету населення внаслідок необґрунтованого відмовлення від щеплень і прорахунків у забезпеченні лікувально-профілактичної мережі вакцинами.

Ключові слова: правець, травма, активно-пасивна профілактика, імунітет.

Незважаючи на розроблену дієву вакцино-профілактику, правець залишається серйозною проблемою для охорони здоров'я у країнах не лише з низьким соціально-економічним рівнем, а й в економічно розвинутих. Так, у США протягом 2001-2008 рр. зареєстровано 233 випадки правця, у середньому 29 на рік, летальність склала 13 % [1]. В Україні в останні роки також відзначається підвищення захворюваності на цю недугу [2], водночас знову реєструються випадки захворювання на правець у дітей [2, 3].

Матеріали і методи

Проаналізовано медичні карти 11 хворих на правець, які лікувались стаціонарно у 2003-2012 рр., а також результати вибіркового серологічного обстеження населення на напруженість імунітету проти правця, проведеного в Тернопільській області за той же період.

Результати досліджень та їх обговорення

Ситуація щодо правця на Тернопіллі є несприятливою. Офіційна реєстрація недуги в області проводиться з 1959 р. До 1971 р. абсолютна кількість захворювань за рік складала від 12 до 43, інтенсивні показники коливались від 1,02 до 3,8 на 100 тис. населення. У подальшому захворюваність значно знизилась – 1-7 випадків за рік (0,77-0,08 на 100 тис.). За останні 10 років (2003-2012 рр.) захворіло на правець 11 людей (інтенсивні показники – 0,09-0,37 на 100 тис. населення, в Україні за цей час – від 0,03 до 0,07). В 1997,

1999, 2005-2008 і 2011 рр. в області випадків правця не реєстрували.

Вибіркове серологічне обстеження населення на напруженість імунітету проти правця, проведене у 2003-2012 рр., показало, що відсоток серонегативних осіб складав у різні роки від 1,7 до 13,2, що значно гірше, ніж у минулі 5 років (попередній максимальний показник серонегативних осіб – 3,8 % і незахищених – 4,6 %) [4]. Найбільше серонегативних виявили серед дітей 0-3 і 4-6 років (відповідно до 29,5 і 29,0 % від числа обстежених контингентів у 2011 р.). Це, мабуть, пов'язано як з антищеплювальним рухом і, відповідно, відмовленням (часто необґрунтованим) батьків від щеплень дітей, так і з прорахунками у забезпеченні лікувально-профілактичної мережі вакциною.

Хоча захворюваність на правець зменшилась, у 2012 р. захворіло 4 особи, у тому числі вперше за багато років – двоє дітей.

Проаналізовано перебіг правця в 11 хворих, зареєстрованих в області у 2003-2012 рр. Серед них чоловіків – 4 (36,4 %), жінок – 7 (63,6 %). Дітей було 2 (5 і 7 років; 18,2 %), інші 9 (81,8 %) пацієнтів – пенсіонери віком від 59 до 88 років. Померло 5 хворих, летальність склала 45,4 %.

Правець реєстрували у 8 із 17 районів області. Мешканців міст було 2, решта – сільські жителі, захворюваність в яких виявилась значно вищою (81,8 %); це, мабуть, пов'язано з тим, що в містах краще налагоджена екстрена профілактика правця при травмах. Чітко сезонності не виявлено.

Вхідними воротами для збудника були побутові травми – рани, здебільшого колоті (6) або рвани (2) на кінцівках та обличчі, садна (2); лише в 1 випадку правцеві палички, мабуть, проникли в організм через тріщини внаслідок новоутворення.

При аналізі проведено імунізації проти правця у захворілих виявлено, що 1 дитина (5 років 3 міс.) взагалі не була щеплена (без пояснень), у 2 дорослих не було відомостей про вакцинацію; в інших – терміни після останнього щеплення коливались від 7 до 13 років.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як правило, після травми хворі медичною допомогою нехтували (6 із 11, тобто 54,5 %), 4 звернулись на ФАП протягом перших 3 днів, а 1 – лише через тиждень після травми. Цим п'ятьом як профілактику проведено первинну хірургічну обробку (ПХО) ран, але не в повному обсязі. Зокрема, у дитини 7 років при розкритті рани вже в стаціонарі, на 3-ю добу правця, разом з гноем видалено стороннє тіло – фрагмент гілочки дерева довжиною до 2 см (через 4 дні після ПХО). Правцевий анатоксин отримала тільки 1 хвора віком 71 рік у дозі 0,5 мл, в яко документовано останнє щеплення 4 роки до захворювання. Протиправцеву сироватку (ППС) на етапі екстрено профілактики правця при травмі не отримав жодний пацієнт.

Інкубаційний період правця коливався від 3 до 13 днів, у 2 хворих уточнити його не було можливості.

У усіх випадках правець перебігав як генералізований, у тяжкій формі. Клініка недуги була типовою. На початку хворі скаржились на тягучі болі в ділянці рани, загальну слабкість, нездужання. Дуже швидко з'являлись затруднення при відкриванні рота, жуванні і ковтанні, згодом пацієнти не могли відкрити рота (тризм). Відзначались болі в м'язах шиї, спини, попереку, в окремих випадках порушувались мова і дихання. У більшості осіб були ригідність м'язів потилиці, опістотонус; рідше – напруження м'язів живота, сардонічна посмішка, підвищення артеріального тиску, клоніко-тонічні судоми.

Помилкові діагнози зареєстровано у 4 (36,3 %) хворих: гіпертонічний криз і гостре порушення мозкового кровообігу; гострий грудний радикуліт з вираженим больовим синдромом; ГРВІ; черепно-мозкова травма, струс головного мозку, підщеплена флегмона.

У пацієнтів вивчали стан протиправцевого імунітету. Встановлено, що у 3 осіб забір крові на обстеження не проводили взагалі. З числа обстежених хворих кожний другий (4 із 8) був серонегативним, у 2 (25 %) – титри протиправцевих антитіл складали відповідно 1:20 і 1:40, тобто були нижчими за захисні, ще у 2 – титр антитіл виявився високим (1:160 і 1:320), але кров для дослідження забрано у день госпіталізації, не виключено, що після введення сироватки.

У лікуванні усіх хворих застосовували ППС, проте, на превеликий жаль, у більшості випадків дози значно перевищували рекомендовані наказом МОЗ № 198 від 05.08.1999 р. – 500 МО на

1 кг маси тіла [5]. Часто у лікарів розгубленість викликами розбіжності у розрахунку лікувальної дози ППС згідно чинного наказу МОЗ (зазначено вище) і рекомендованою в «Інструкції про застосування медичного імунобіологічного препарату – сироватка протиправцева кінська очищена концентрована рідка», затверджено наказом МОЗУ № 523 від 20.07.09 р. – 100-150 тис. МО. 3 пацієнти отримали також правцевий анатоксин. Усім хворим у стаціонарі довелося проводити повторну хірургічну обробку рани, у ряді випадків – з видаленням сторонніх тіл. Обов'язково призначали протисудомні засоби, більшості, у зв'язку з недостатньою ефективністю, вводили міорелаксанти з наступним переведенням на штучну вентиляцію легень [6]. В усіх пацієнтів застосовували антибіотики широкого спектру дії.

Наводимо декілька клінічних прикладів.

Хвора В., 72 роки, 8.11.2012 р. проколола праву ступню іржавим цвяхом. Наступного дня оглянута травматологом – «рана незначна», хірургічна обробка не проведена, введено 1,0 мл правцевого анатоксину. Дані про попередні щеплення відсутні. 11.11 звернулась до хірурга з приводу болю у правій ступні; госпіталізована з діагнозом флегмони правої ступні, проведено первинну хірургічну обробку рани. 13.11 ввечері підвищився АТ, з'явилися біль голови, нездужання, за декілька годин – затруднення при відкриванні рота, ригідність м'язів потилиці, вночі – генералізовані тоніко-клонічні судоми. Запідозрено правець генералізований. Введено сибазон, 65 тис. МО ППС, цефтриаксон. 14.11. вранці у зв'язку з опістотонусом введена в гексеналовий наркоз, інтубована. Незважаючи на інтенсивну терапію 16.11 хвора померла. Діагноз: Правець генералізований, дуже тяжкий перебіг. Двобічна пневмонія.

Хвора Ц., 70 років. 11.10.12 р. впала з горища, втрачала свідомість. Після падіння з'явилися болі в правому передпліччі, рани на правій кисті і в ділянці лівої скроні. 12.10 оглянута лікарем, рани оброблено перекисом водню. Дані про щеплення відсутні, специфічна профілактика правця не проводилась. 19.10 відмітила утруднення при відкриванні рота, ковтанні, болі в м'язах шиї. 20.10 звернулась у травмпункт, проведено рентгенографію, накладено гіпсову лонгету на праве передпліччя, госпіталізована з діагнозом: Закрита черепно-мозкова травма; струс головного мозку? Закритий перелом правої променевої кістки. Забій скроневої ділянки зліва і лівої кисті. Правець, генералізована форма?

При поступленні стан середньої тяжкості. Тризм, сардонічна посмішка, ригідність м'язів потилиці. Утруднене ковтання. Вимушене положення із запрокинутою головою. Дизартрія. Високий тонус м'язів кінцівок. Двобічний симптом Бабінського. Ахілові і колінні рефлексі $D < S$. Судоми. Рана на лівій кисті, садно в ділянці лівої скроні під струпом. За даними КТ, перелом виличкової дуги зліва. РПГА з правцевим діагностиком – 0 (20.10) – 1:640 (22.10, після ППС). 20.10 і 22.10 введено ППС відповідно 40 тис. і 110 тис. МО. 21.10 інтубовано з переводом на штучну вентиляцію легень, через кілька годин у той же день зроблено трахеостомію. 22.10 – повторна хірургічна обробка ран на кисті, передпліччі, скроні. З 29.10 – двобічна нижньочасткова пневмонія.

Лікування – ППС, протисудомна терапія, антибіотики. 21.11 трахеостому закрито, лонгету знято. Виписана із стаціонару з одужанням 3.12.12, разом 44 ліжко-дні.

Хлопчик Б., 7 років 9 міс. 8.05.2012 р. травмував шию (відкрита рана), впадши на гілку дерева. Мати самостійно обробила рану перекисом водню. За медичною допомогою в ЦРЛ звернулась лише 11.05 (3 доби після травми) через нагноєння рани; хірургом проведена первинна хірургічна обробка рани. Протиправцевий анатоксин не вводився, оскільки дитина була вакцинована згідно Календаря щеплень.

Захворів 13.05 – скарги на болі в спині, шиї, важкість ковтання, відмовлявся їсти; наступного дня – сонливість, закидання голови назад. 15.05 не зміг відкрити рота, перестав ковтати. Батьки повторно звернулись за медичною допомогою в НРЛ, звідки направлений в ОДКЛ з діагнозом: Забійна інфікована рана шиї. Правець?

Госпіталізований 15.05 у ВАІТ. Загальний стан тяжкий, виражений тризм. Положення тіла вимушене, лежить із запрокинутою головою. Тонічне напруження м'язів спини, кінцівок, передньої черевної стінки. Ригідність м'язів потилиці. На огляд реагує збудженням, наростанням гіпертонусу м'язів, посиленням тахікардії. В ділянці шиї справа нагноєна рана 1,5×0,5 см, множинні подряпини і садна на верхніх та нижніх кінцівках у процесі загоєння. Слинотеча. Межі серця вікові, тони ослаблені, діяльність ритмічна. Дихання самостійне. Пальпація внутрішніх органів важкодоступна, перистальтика вислуховується.

Через 2 год після поступлення проведено інтубацію трахеї, введено ППС (80 тис. ОД), правцевий анатоксин. Під час хірургічної обробки рани отримано 2 мл гною, видалено фрагмент гілки до 2 см.

З 18.05 з інтубаційної трубки слизово-гнійний, надалі – гнійний вміст. Дихання жорстке, у нижніх відділах ослаблене. З 19.05 приєдналась двобічна пневмонія. 20.05 – пролежні слизової оболонки носових раковин (годування через назо-гастральний зонд). 22.05 зроблено трахеотомію. З 22.05 фебрильна гарячка. 23.05 – вкорочення перкуторного звуку справа в нижніх відділах, справа поодинокі крепітуючі хрипи, розсіяні сухі. Рентгенологічно вогнищева інфільтрація легеневої тканини з обох боків.

23.05 на ехокардіоскопії наявність 5-6 мм рідини в перикарді, фракція викиду – 73%; на УЗД – гепатомегалія, печінка щільна, виступає з-під краю реберної дуги до +4 см.

З 30.05 відмічено відновлення рефлексу ковтання, 3.06 частково відновились кивальні рухи голови, почав відкривати рот, зменшився гіпертонус м'язів, але зберігалась сардонічна посмішка.

15.06 забрано трахеостому. 29.06 покращились рухи в гомілково-ступневих суглобах, проте обмеження розгинання стоп. 2.07.2012 року – у задовільному стані виписаний додому, всього ліжко-днів – 48.

Кров на РПГА з правцевим діагностиком від 16.05 1:160, від 21.05 – 1:640.

Діагноз клінічний: Правець, типовий, генералізована форма, тяжкий перебіг. Забійна інфікована рана шиї. Гостра двобічна вогнищева пневмонія з кардіоваскулярним синдромом. ДН II ст. НК I ст. Пролежні. Згинальні контрактури гомілковостопних суглобів.

Лікування: ППС, правцевий анатоксин, хірургічна обробка рани, антибіотикотерапія – сульбактам, сульфоперазон, бензилпеніцилін натрію, метрогіль, фуцис; дезінтоксикаційні середники; оксигенотерапія, профілактика пролежнів, санація трахео-бронхіального дерева, ЛФК. Масаж верхніх та нижніх кінцівок, симптоматична терапія.

Ця невтішна картина пов'язана з цілою низкою проблем. Насамперед, з огріхами в організації і проведенні вакцинації і захисту населення від інфекційних хвороб, здійсненні медичного контролю за щепленнями, дотриманні правил імунізації та моніторингу післявакцинальних реакцій і ускладнень, що негативно впливають на загальний стан імунпрофілактики у країні. Зараз обсяги залучення населення до профілактичних щеплень досягли найнижчого рівня. Так, у 2008 р. відсоток дітей, щеплених проти правця, склав 90,5; у 2009 р. – 81,0; у 2010 р. – 52,2, тоді як, згідно з рекомендаціями ВООЗ, він повинен бути не менше 95 [7].

Знизився рівень знань медичних працівників первинно ланки надання медично допомоги осо-

бам із травмами, насамперед щодо обов'язковості проведення первинно хірургічно обробки ран [8] і здійснення активно-пасивно профілактики правця. Недостатня санітарно-освітня робота зумовлює низьку поінформованість населення щодо правця і його профілактики, що призводить до пізнього звертання постраждалих за допомогою. Оскільки на правець хворіють переважно особи похилого віку, доцільно проводити екстрену профілактику правця у травмованих за життєвими показаннями, незалежно від даних про попереднє щеплення [9], обов'язково з використанням ППС, а не лише анатоксину.

Висновки

1. Обов'язковим компонентом екстрено профілактики правця при травмі повинна бути повноцінна первинна хірургічна обробка рани з достатньою аерацією; під час захворювання на правець – обов'язкова повторна хірургічна обробка рани вже як лікувальний захід (єдине, що дозволить забрати збудника, припинити утворення екзотоксину, надходження його в кров і підсилення симптомів хвороби).

2. Необхідно навести лад з імунопрофілактикою правця – плановою (дотримання Календаря щеплень – поголовна вакцинація дітей відповідного віку, з урахуванням протипоказань – щеплення після належно підготовки) і екстреною – при травмах (згідно чинному наказу МОЗУ; усім особам похилого віку проводити активно-пасивну профілактику, незалежно від даних про попереднє щеплення). Активно протидіяти антивакцинному рухові.

3. Лікувальна доза специфічно сироватки повинна визначатися згідно чинного наказу МОЗУ і відповідного протоколу лікування.

4. Більшість населення не має належних знань про правець і його профілактику, що диктує нагальну необхідність суттєво покращити санітарно-освітню роботу.

Література

1. Tetanus Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases / The Pink Book: Course Textbook. – 12th Edition Second Printing. – May 2012. – P. 291-300.
2. Сучасні аспекти проблеми вакцинопрофілактики в Україні: Інформаційний лист / О.О. Тарасюк, О.А. Гладка, С.С. Чумаченко, А.В. Вербінець. – 2007.
3. Богадельников И.В. Столбняк забыт, но не исчез / [И.В. Богадельников, Л.И. Прокудина, А.В. Бобрышева и др.] // Здоровье ребенка. – 2012. – № 2 (37). – С. 127-129.
4. Захворюваність на правець у Тернопільській області / [Н.А. Васильева, О.Л. Івахів, І.С. Іщук та ін.] // Керовані інфекції: Мат. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (14-15.05.2003 р., Івано-Франківськ). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 20-23.
5. Наказ МОЗ України № 198 від 05.08.99 «Про вдосконалення профілактики, діагностики та лікування правця. – Київ, 1999.
6. Опыт и перспективы оптимизации лечения больных столбняком / Л.С. Бондарев, А.И. Салоникиди, Е.А. Чебакина, Н.М. Клыса // Сучасні інфекції. – 2004. – № 3. – С. 49-52.
7. Терещенко А.В. Особливості імунопрофілактики та профілактичних оглядів дітей в Україні, 2011 / А.В. Терещенко // <http://www.myshared.ru/slide/3181/>
8. Кожокару А.А. Правець: деякі аспекти ефективності екстрено профілактики та первинного хірургічного оброблення ран / А.А. Кожокару, М.І. Хижняк // Питання експериментально та клінічної медицини: Зб. статей. – К., 2009. – Вип. 13, Т. 1. – С. 283-290.
9. Литвиненко Л.М. Сучасний правець: клінічні, епідеміологічні та серологічні особливості / Л.М. Литвиненко, Т.А. Біломеря // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 4. – С. 62-65.

TETANUS: THE PROBLEM IS OLD, BUT ISN'T RESOLVED

N.A. Vasylieva, O.L. Ivakhiv, I.S. Ishchuk, V.V. Sverstiuk, O.M. Dyvoniak

SUMMARY: *Tetanus is supported by serious disadvantages in the conduct of emergency specific active and passive prevention of traumas, as well as a decrease of tetanus immunity in population due to unreasonable refusal of vaccinations and failures in providing therapeutic and preventive vaccine network.*

Key words: *tetanus, trauma, active and passive prevention, immunity.*

Отримано 12.02.2013 р.

І.В. Ліпковська

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Одеський обласний протитоксоплазмозний центр

Шляхом посмертного дослідження на токсоплазмоз 28 плодів від заведеної вагітності встановлено, що ПЛР-діагностика тканин, а також пряма мікроскопія мазків-відбитків біопатів внутрішніх органів є більш інформативними, порівняно з ІФА крові на імуноглобуліни різних класів до *T. gondii* загиблих ембріонів.

Особи з тривалою персистенцією протитоксоплазмозних антитіл класу А, а також з відповідними низькоавідними імуноглобулінами класу G, навіть за відсутності будь-яких клінічних ознак інвазії, складають групу ризику при плануванні вагітності, будучи, ймовірно, інфікованими низьковірулентними штамми токсоплазм.

Ключові слова: *T. gondii*, вроджений токсоплазмоз, біологічна проба.

Поширеність токсоплазмозу повсюдна. Інфікованість населення земної кулі, за різними даними, становить до 1,5 млрд людей.

Відомо, що захворювання, пов'язане з безпосередньою первинною інфікованістю у період вагітності, може призводити до мертвородженств, глухоти, сліпоти [1-5]. Допологовий скринінг, національні програми спрямовані на запобігання розвитку природженого токсоплазмозу дітей і щорічно економлять суспільству мільйони доларів. Щорічно 3-5 новонародженим виставляється діагноз природженого токсоплазмозу з летальним вислідом, що становить 3,07 % серед усіх інших вроджених інфекційних хвороб [6]. Внутрішньо-утробне інфікування токсоплазмами підтверджене в першому триместрі вагітності у 12,4 % плодів, у другому – в 17,5 %, у третьому – в 16,3 % [7].

Розроблені методи серологічного моніторингу, математичні моделі оцінки набутого і хронічного токсоплазмозу, ПЛР-діагностика амніотичної рідини далеко не завжди пояснюють причину загибелі плода при відносно невисоких рівнях антитіл класу G до токсоплазм і народження зовні здорової дитини в осіб, які мають у крові гострофазову реакцію крові до *T. gondii* впродовж прак-

тично всієї вагітності і в післяпологовому періоді [2-4].

Додатковим обстеженням для підтвердження діагнозу токсоплазмозу служать методи паразитологічного дослідження [8-10]. Вони ґрунтуються на можливості виявлення збудника або виділенні його при зараженні сприйнятливих лабораторних тварин. У таких випадках вдаються до прямої мікроскопії мазків-відбитків уражених органів і тканин – мигдаликів, лімфовузлів, головного мозку, інших внутрішніх органів загиблих ембріонів або до мікроскопії мазків з осаду спинномозкової рідини [7, 8, 11].

Серологію, біопробу на мишах, ПЛР плаценти і плода пропонують проводити після спаровування мишей для визначення спадкової передачі різних штамів при хронічній токсоплазмозній інвазії [1, 11].

При зараженні раніше імунізованих білих мишей цистами токсоплазм (100 DCL) трофозоїтами штамів RH в їх організмі можуть існувати 2 штами: вірулентний – у формі трофозоїт та авірулентний – у формі цист, тобто тварини перебуватимуть у стані нестерильного імунітету. При зараженні їх (носіїв цист) дозою в 1000 разів більшою – 1 млн трофозоїтів, настає прорив імунітету з гострим перебігом хвороби і смертельним вислідом. Відзначається різна патоморфологічна картина при зараженні лабораторних тварин штамми різної вірулентності. Зокрема, при введенні високовірулентних штамів розвивається гострий перебіг інвазії із загибеллю тварин на 7-10-у добу або хронічний з мало вираженими проявами. Тварини перебували під спостереженням і були забиті в різний час – від 10 днів до 2,5 року з подальшим вивченням мазків-відбитків внутрішніх органів. У таких випадках пасаж не проводили [8].

Найчастіше з плаценти виділяють помірно небезпечний штам токсоплазм ME-49 і високовірулентний штам RH [1].

Мета дослідження – провести пряму мікроскопію (мазки-відбитки) внутрішніх органів загиб-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лих ембріонів жінок з вагітністю, що завмерла, з метою виявлення *T. gondii*; порівняти дані ІФА крові, ПЛР-діагностики крові (посмертні дослідження); виявити особливості перебігу токсоплазмозу інвазі шляхом проведення біологічної проби на лабораторних тваринах у жінок з тривалою персистенцією протитоксоплазмозних антитіл класу А і низькою авідністю відповідних антитіл класу G за відсутності явних симптомів захворювання.

Матеріали і методи

Обстежено 28 плодів пацієнток віком від 21 до 37 років, в яких вагітність завмерла.

Паразитологічні дослідження здійснювали шляхом прямої мікроскопії мазків-відбитків біоптатів внутрішніх органів загинувших ембріонів (печінка, селезінка, головний мозок, серцевий м'яз) з одночасним дослідженням крові (ІФА, ПЛР) загинувших ембріонів.

Матеріал для досліджень наданий Одеським обласним патологоанатомічним бюро.

Для діагностики токсоплазмозу використовували імуноферментний аналіз (ІФА) – ELISA-тест з орієнтацією на міжнародні стандарти ВООЗ (виявлення в крові антитіл класу А, М, G до *T. gondii*, визначення індексу авідності антитіл класу G), а також ПЛР-діагностику біологічних рідин.

Групу ризику склали жінки без клінічних проявів хвороби, у крові яких виявили антитіла класу А і низьку авідність антитіл класу G до токсоплазм тривалістю понад 1 міс.

Кінцевий діагноз – токсоплазмозна інвазія, спричинена паразитом *T. gondii*, встановлювали відповідно до переглянуто міжнародно класифікації інфекційних захворювань МКХ-2010 (неуточнений токсоплазмоз), на підставі даних епідеміологічного анамнезу, наявності або відсутності клінічних симптомів, об'єктивного огляду, загальноклінічних досліджень, спеціальних інструментальних методів і розгорненої діагностики токсоплазмозу за стандартами ВООЗ.

Для статистично достовірності всі дослідження здійснювали на однотипних тест-системах (Вектор-Бест). Для математичної обробки даних результатів використана програма Statistika 3-6,0.

Біологічна проба полягала у внутрішньоочеревинному зараженні самок білих мишей кров'ю пацієнток з гострою формою токсоплазмозу і низькою авідністю антитіл класу G до *T. gondii* (n=4) з подальшим забоєм і розтином загинувших тварин і дослідженням їх крові та органів методом ПЛР.

Результати досліджень та їх обговорення

За клінічними даними, було проведено 28 обстежень трупного матеріалу (з 83), що включало ІФА-тестування крові, проведення ПЛР-діагностики крові, люмінесцентну мікроскопію трупного матеріалу (мозок, печінка, селезінка, нирки, серцевий м'яз, плацента).

У 14 взірцях тканин мозку, печінки, селезінки, серця і нирок виявлені позитивні результати (табл. 1).

Таблиця 1

Дані про результати посмертної діагностики токсоплазмозу (біоптати тканин шляхом прямої мікроскопії, ІФА крові)

№	Особа (мати), вік	Термін вагітності	Патологоанатомічний діагноз	Виявлення <i>T. gondii</i> у мазках-відбитках	ІФА крові	
					anti-toxo M	anti-toxo G
1	2	3	4	5	6	7
1	Т., 21 рік	39 тиж., пологи	Мертвонародження	плаценти, мозку	не визначали	не визначали
2	Д., 37 років	39 тиж., пологи	Мертвонародження	плаценти, легень, серця	не виявлені	100 МО/мл
3	Р., 26 років	16 тиж.	Внутрішньоутробна загибель плода, гідроцефалія, полікістоз нирок	мозку	не виявлені	100 МО/мл
4	С., 22 роки	16 тиж.	Внутрішньоутробна загибель плода	мозку, легень	не виявлені	160 МО/мл
5	Б., 24 роки	16 тиж.	Внутрішньоутробна загибель плода	легень	не виявлені	100 МО/мл
6	С., 28 років	38 тиж., пологи	Аntenатальна загибель плода	легень, плаценти	не виявлені	не виявлені
7	Ш., 31 рік	36 тиж.	Внутрішньоутробна загибель плода	плаценти	виявлені	80 МО/мл

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
8	Д., 26 років	32 тиж.	Антенатальна загибель плода	плаценти, легень	не виявлені	не виявлені
9	І., 26 років	20 тиж.	Внутрішньоутробна загибель плода, множинні вади ЦНС	плаценти, печінки, селезінки	не виявлені	50 МО/мл
10	Н., 22 роки	22 тиж.	Внутрішньоутробна загибель плода	печінки, мозку	не виявлені	не визначали
11	М., 28 років	16 тиж.	Внутрішньоутробна асфіксія плода	печінки, мозку, плаценти	не виявлені	125 МО/мл
12	Б., 22 роки	22 тиж.	Гідроцефалія, вади ЦНС	печінки, плаценти	не виявлені	не визначали
13	М., 32 роки	16 тиж.	Гідроцефалія, множинні вади розвитку	печінки, селезінки	не виявлені	>200 МО/мл
14	К., 22 роки	16 тиж.	Гідроцефалія, вади розвитку	мозку, печінки, плаценти	не виявлені	>200 МО/мл

Як видно з наведених даних, токсоплазмами частіше інвазувалися жінки віком від 21 до 30 років (12 з 14), і лише двоє – старші 30 років.

Інфікування в першому триместрі не спостерігалось в жодної пацієнтки. Внутрішньоутробна загибель плода в 16 тижнів настала у 6 вагітних, в 20-22 тижні вагітності – у 3, в 32-36 тижнів – у 3, мертвородження – у 2.

При посмертній діагностиці токсоплазмозу усіх 14 ембріонів встановили, що у 8 з них *T. gondii* була уражена плацента, у 6 – мозок, у 6 – печінка, у 5 – легень й лише в 1 – серце.

При імуноферментному дослідженні крові (по смертно) антитіла класу М були виявлені тільки в 1 ембріона. При цьому проведена ПЛР-діагностика крові плодів не виявила жодного позитивного результату.

Враховуючи недостатню інформативність ІФА крові (нестійкість антитіл при посмертному дослідженні), для з'ясування прогнозу розвитку хвороби вирішено було провести біологічну пробу на мишах з внутрішньоочеревинним введенням крові жінок, в яких, незважаючи на наявність антитіл класу А і низьку авідність антитіл до *T. gondii*, впродовж всієї вагітності й після пологів (від 3 міс. і до року) народилися здорові діти.

Групу ризику склали 20 осіб зі звичним невиношуванням вагітності. Всі ці жінки не мали жодних клінічних проявів токсоплазмозу, а також відхилень у гемограмі. Загальними для них були контакти з необстеженими тваринами (офіційне обстеження тварин в Україні не налагоджене), молодий вік (20-25 років), мимовільне переривання вагітності.

У крові цих пацієнток були виявлені протитоксоплазмозні (до *T. gondii*) антитіла класу А у

титрі ($1,110 \pm 0,317$) МО/мл, а також відповідні низькоавідні IgG у титрі ($425,0 \pm 109,7$) МО/мл, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало норму (відповідно до стандартів ВООЗ). Примітно, що концентрація протитоксоплазмозних IgM характеризувалася лише тенденцією до підвищення ($p > 0,05$, табл. 2).

Таблиця 2

Дані ІФА-дослідження крові жінок з повторним невиношуванням вагітності ($M \pm m$)

Титр, МО/мл	Пацієнти (n=20)	Норма, відповідно до стандартів ВООЗ
Anti-toxo A	$1,110 \pm 0,317^*$	$0,323 \pm 0,030$
Anti-toxo M	$0,727 \pm 0,277$	$0,243 \pm 0,031$
Anti-toxo G	$425,00 \pm 109,70^*$	$25,00 \pm 16,04$

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з нормою ($p < 0,05$).

Важливо, що у 5 досліджених осіб зазначені anti-toxo A персистували близько 3 міс., а ще у 5 – протягом 3-6 міс. У 5 жінок виявляли ще й низькоавідні (<40 %) anti-toxo G, які утримувалися протягом 3 міс., а у 6 – аж до 6 міс.

Після внутрішньоочеревинного введення 4 лабораторним тваринам крові жінок, в яких відзначена тривала персистенція протитоксоплазмозних IgA і низькоавідних антитіл класу G, миші продовжували жити ще протягом 30 діб, після чого здійснили х розтин з наступним дослідженням крові та біоптатів печінки, селезінки й мозку з метою виявлення генетичного матеріалу *T. gondii* методом ПЛР (табл. 3).

Дані посмертно ПЛР-діагностики крові та біоптатів внутрішніх органів мишей

Миша	Патологоанатомічний висновок	Результат ПЛР крові	Позитивний результат ПЛР біоптату
№ 1	Нирки – перигломерулїт, дистрофія. Печінка – гіперплазія. Селезінка – гіперплазія. Мозок – набряк. Серце – дистрофія кардіоміоцитів.	негативний	печінки, селезінки, мозку
№ 2	Легені – вогнищевий набряк, субплевральні крововиливи. Мозок – проліферація гліальних клітин. Селезінка – гіперплазія.	негативний	легень
№ 3	Мозок – набряк, проліферація гліальних клітин, вузликосий енцефалїт. Серце – дистрофія м'язових волокон. Нирки – набряк клубочків, дистрофія. Легені – перибронхіальне запалення. Печінка – регенерація печінкових клітин.	негативний	мозку, легень
№ 4	Мозок – набряк і проліферація гліальних клітин. Легені – перибронхіальне запалення і ділянки емфіземи. Печінка – регенерація печінкових клітин.	негативний	мозку, печінки

Як видно з наведених даних, і в цьому випадку в крові лабораторних тварин *T. gondii* виявлено не була. Ураження *T. gondii* печінки, селезінки й мозку лабораторних тварин не відповідало зовнішній поведінці мишей. Усі тварини були активні й набирали у масі.

Висновки

1. Посмертне дослідження на токсоплазмоз ембріонів може служити додатковим діагностичним критерієм при завмерлій вагітності.

2. ПЛР-діагностика тканин, а також пряма мікроскопія мазків-відбитків біоптатів внутрішніх органів є більш інформативними, порівняно з ІФА крові на імуноглобуліни різних класів до *T. gondii* загублених ембріонів.

3. Особи з тривалою персистенцією антитіл класу А до *T. gondii*, а також з відповідними низькоавідними імуноглобулінами класу G, навіть за відсутності будь-яких клінічних ознак інвазії, складають групу ризику при плануванні вагітності, будучи, ймовірно, інфікованими низьковірулентними штамми токсоплазм.

4. Летальні висліді при токсоплазмозній інвазії можна пов'язати з інфікуванням матерів високовірулентними штамми токсоплазм.

5. Потрібне проведення подальших лабораторних досліджень щодо генотипування токсоплазм у регіоні з метою виявлення високо- і низьковірулентних штамів найпростіших, а також для запобігання інвазії мешканців регіону.

Література

1. Evalution of vertical transmission of *Toxoplasma gondii* in *Calomys Callosus* model after reinfection with heterologous and

virulent strain / [P.S. Franco, D.A. Silva, I.N. Costa et al.] // *Placenta*. – 2011. – Vol. 32, N 2. – P. 116-120.

2. European multicenter study of the Liaison automated diagnostic system for determination of *Toxoplasma gondii* – specific immunoglobulin G (IgG) and IgM and the IgG avidity index / [E. Petersen, M.Y. Borobio, E. Guy et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43, N 4. – P. 1570-1574.

3. Васильев В.В. Токсоплазмоз / В.В. Васильев, И.С. Васильева // Избранные вопросы терапии инфекционных болезней: Руководство для врачей / под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2005. – С. 581-596.

4. Васильев В.В. Прогноз нарушенной репродуктивной функции у женщин, больных хроническим токсоплазмозом / В.В. Васильев, М.Н. Кутарева // *Сибирский мед. журн.* – 2008. – № 7. – С. 59-61.

5. Hill D.E. *Toxoplasma gondii* prevalence in farm animals in the United States / D.E. Hill, J.P. Dubey // *Int. J. Parasitol.* – 2012. – Vol. 120, N 9. – P. 112-118.

6. Недзьведь М.К. Частота и морфологическая диагностика токсоплазмоза в аутопсийном материале / М.К. Недзьведь, Т.М. Корнев, Т.М. Недзьведь // Достижения и перспективы развития современной паразитологии: Тр. V респ. науч.-практ. конф. – Витебск: ВГМУ, 2006. – С. 67-70.

7. Инфекционная перинатальная патология: разработка стратегии диагностики и клинко-лабораторного мониторинга / Т.И. Долгих, Е.Г. Проданчук, М.В. Шевелев, Е. Ю. Минакова // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2011. – № 1. – С. 17-19.

8. Инфекционные болезни: Руководство для врачей / под ред. В.И. Покровского, М.Н. Мельник. – М.: Медицина, 1996. – 528 с.

9. Diagnosis of congenital infection / A.S. Martinez, L.A. Martinez, P.M. Teatino, J. Rodriguez-Grander // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2011. – Vol. 5. – P. 15-20.

10. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборн. – М.: Медицина, 2000. – 288 с.

11. Significant performance variation among PCR systems in diagnosing Congenital toxoplasmosis in Sao Paulo, Brasil: analysis of 467 amniotic fluid samples / [T.S. Okay, L. Yamamoto, L.G. Oliveira et al.] // *Clinics. Sao. Paulo*. – 2009. – Vol. 64, N 3. – P. 171-176.

PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF TOXOPLASMOSIS

I.V. Lipkovska

SUMMARY. By post-mortem studies on toxoplasmosis 28 fetuses from missed abortion it was found out that PCR tissue diagnosis, direct microscopy of internal organs smears biopsies are more informative than the blood IFA on immunoglobulins of dead embryos by different classes to *T. gondii*.

*Individuals with long-term persistence of immunoglobulin A against *T. gondii* and relevant low-avidity immunoglobulin G, even in the absence of any clinical signs of infestation, are at risk of pregnancy planning, being probably infected low-virulence strains of *Toxoplasma*.*

Key words: *T. gondii*, congenital toxoplasmosis, biological sample.

Отримано 25.01.2013 р.

© Кучма І.Ю., 2013
УДК 618.15-002.3:616.992.282

І.Ю. Кучма

ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ЗА КРИТЕРІЯМИ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ЧУТЛИВОСТІ ДО ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ БАКТЕРІЙ РОДУ STREPTOCOCCUS, ВЕГЕТУЮЧИХ У ДИХАЛЬНІЙ СИСТЕМІ ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ ДІТЕЙ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України

Мікробіологічна діагностика пневмонії, особливо у дітей, пов'язана з достатньо вагомими перепонами: складність отримання матеріалу для дослідження, наявність в мокротинні секрету верхніх дихальних шляхів та ротової порожнини, призначення емпіричної антибактерійної терапії. Загальновідома роль бактерій роду *Streptococcus* в етіології пневмоній, та не завжди вдається чітко віддиференціювати стрептококи, що постійно вегетують у біотопах ротоглотки і легень, від збудників захворювання з притаманними їм вираженими патогенними властивостями, полірезистентністю до протимікробних засобів, селективними перевагами, які частіше за все і викликають гострий патологічний процес у легеневій системі. З масиву бактерій роду *Streptococcus* spp., ізольованих від хворих на пневмонію дітей, вибірково досліджено фактори патогенності у полірезистентних ізолятів: лізоцимну та антилізоцимну активність, антикомплементарну активність, продукцію гіалуронідази.

Ключові слова: стрептококи, біологічні властивості, патогенність, чутливість до протимікробних засобів.

Концептуальною основою запобігання та боротьби з хворобами мікробного ґенезу є наукове пізнання їх суті, закономірностей виникнення, патогенезу, перебігу та реабілітації, підступів до раціонального та ефективного лікування і профілактики [1]. Наша увага була акцентована на проблемі запалень легень у педіатричній практиці. Мікробіологічна діагностика пневмонії, особливо у дітей, пов'язана з достатньо вагомими перепонами. Насамперед, це складність отримання у дітей біологічного матеріалу для дослідження, по можливості не контамінованого супутньою мікрофлорою. Наявність у мокротинні секрету верхніх дихальних шляхів, ротової порожнини та носоглотки різко знижує інформативність отриманих результатів. Призначення лікарем емпіричної антибактерійної терапії також призводить до сумніву в плані вилучення саме клінічно значущого патогену. Серологічні тести теж не завжди високоспецифічні, дають перехресні антигенні реакції, суттєво затримані в часі. Тяжкий та нерідко атипичний перебіг пневмонії у дітей на тлі наяв-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ності супутніх хвороб, імунodefіциту та нерационально започатковано антибактерійно терапі також утруднює виявлення збудника [2]. У будь-якому випадку лише вилучення чисто культури мікробів та надійна х ідентифікація надає право клініцисту підтвердити або відкинути основний діагноз. За останніми даними десятирічного моніторингу Британського торакального товариства (БТВ) [3], за бальною системою означено провідні збудники позаликарняно та нозокоміально пневмоні в кра нах Європи. Моніторинг БТВ проведено за метааналізом більше 1000 наукових публікацій за період 1999-2009 рр., проаналізовано контингенти різних вікових груп з пневмонією мікробного ґенезу в кількості більше 200 000 пацієнтів, обстежених та пролікованих стаціонарно. Суб'єктивність отриманих даних базується на тому, що майже в 30 % випадків захворювання на пневмонію навіть при найретельнішому клініко-лабораторному обстеженні не вдалось чітко означити провідного збудника [3]. В порядку зниження значущості наводимо дані щодо збудників пневмоні за даними БТВ: *S. pneumoniae* (20-37 %), *H. influenzae* (3-11 %), *S. aureus* (5-11 %), *M. catarrhalis* (3-5 %), інші грамнегативні бактері (3-9 %), *S. pyogenes* (2-3 %), атипові збудники – легіонели, мікоплазми, хламіді (3-9 %). Віруси з причини недоказовості прямого виклику гнійно-запального процесу в дихальній системі не включено до моніторингу, хоча м відводиться окремими дослідниками до 15 % у питомій вазі загального масиву збудників пневмоні [4].

Загальновідома роль бактерій роду *Streptococcus* в етіології пневмоній, та не завжди у клінічній практиці вдається чітко віддиференціювати стрептококи, що постійно вегетують в біоценозах та окремих біотопах ротоглотки і легень, від х родичів із притаманними ним вираженими патогенними властивостями, полірезистентністю до протимікробних засобів, селективними перевагами, які частіше за все і викликають гострий патологічний процес у легеневій системі. Ми вважаємо важливим заповнити окремі прогалини у мікробіологічній діагностиці та підступах до ефективного і раціонального лікування гостро пневмоні у хворих на пневмонію дітей.

Пацієнти і методи

Протягом 2006-2011 рр. обстежено 256 дітей, які перебували на лікуванні в дитячих пульмонологічних стаціонарах Харкова і Житомира з діагнозом гостро пневмоні. Первинне клініко-лабораторне обстеження хворі

проходили на базі лікувальних закладів; більш детальні мікробіологічні дослідження, визначення чутливості до протимікробних засобів, прояву патогенних властивостей мікроорганізмів виконано в лабораторії протимікробних засобів ДУ «ІМІ ім. І.І. Мечникова НАМН України».

Для посіву матеріалу та ідентифікації культур використовували методики, що викладені в наказі № 535 від 22.04.1985 р. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», методичних рекомендаціях «Мікробіологічна діагностика стрептоково, ентероково та пептострептоково інфекції» (Харків, 2007), Визначнику бактерій Берджі (2007).

Чутливість до антибіотиків визначали згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. «Методичні вказівки по визначенню чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. МВ 9.9.5-143-2007».

Ідентифікацію виділених культур стрептококів та ентерококів і визначення х чутливості до антибіотиків проводили за допомогою бактеріологічного аналізатора MikroScan autoSCAN (виробництва DADE BEHRING, США). Використовували панель RBPC9 (ідентифікація та визначення чутливості до антибіотиків грампозитивних мікроорганізмів). Результати враховували за допомогою спеціального програмного забезпечення. Всі процедури виконували за інструкціями до приладу, панелей із субстратами та щодо метрологічного контролю.

Приготування реактивів, поживних середовищ проводили згідно з ГОСТ 10444.1-84 (СТ СЗВ 3833-82) «Приготовление растворов, реактивов, красок, индикаторов и питательных сред, применяемых в микробиологическом анализе» та ГОСТ 4919.1-77 «Методические рекомендации по организации хранения, учета и применения химических реактивов в лабораториях санэпидстанций для внедрения в работу бактериологических лабораторий» (М., 1984).

Визначення антилізоцимно активності (АЛА) проведено за рекомендаціями Бухаріна О.В., 1984 [5], адгезивних властивостей – відповідно до вказівок Бріліс В.І., 1986, антикомплементарно активності – за загальновідомими методиками [5], гіалуронідазно активності – за схемою McClean у модифікації Т.К. Міроново.

Результати досліджень та х обговорення

Проведено розподіл масиву ізолятів стрептококів за кількісними показниками. Встановлено, що у 10^8 КУО/мл наявність стрептококів визначено лише у 0,76 % хворих, 10^7 КУО/мл – у 4,15 %, 10^6 КУО/мл – у 8,77 %, 10^5 КУО/мл – у 20,49 %, 10^4 КУО/мл – у 27,21 %, 10^3 КУО/мл – у 39,62 %. Вказане свідчить, що у 70,19 % хворих дітей мік-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

робне обсіменіння дихальних шляхів знаходиться на рівні 10^3 - 10^5 КУО/мл, рівні 10^6 - 10^8 КУО/мл зустрічаються досить рідко (8,77-4,15-0,76 % відповідно). Тобто за наведеними попередніми даними, цілком можливо було б і не відносити бактерії роду *Streptococcus* до провідних збудників пневмонії у дітей раннього віку. Виявилось, що серед вилучених стрептококів превалювали *S. pyogenes* (48,68 %), *S. mitis* (20,75 %), *S. pneumoniae* (15,84 %) та *E. faecalis* (6,04 %). Інші види (*S. mutans*, *S. dysgalacticae*, *S. salivarius*, *L. cremovis*) зустрічались порівняно рідко (1,51, 4,53, 2,26, 1,89 % відповідно). Окремо проаналізовано стан мікробіоценозу екологічно ніші дихальних шляхів у 48 дітей з ускладненою гострою пневмонією. При цьому від них ізолювано 306 культур, а саме: *Streptococcus* sp. (27,17 %): *S. pneumoniae* (11,37 %), *S. pyogenes* (10,43 %), *S. mitis* (1,90 %), *S. mutans* (1,57 %),

E. faecalis (0,95 %), *S. salivarius* (0,48 %), *L. cremovis* (0,47 %). У подальшому визначались стафілококи (*S. aureus* – 12,32 %, *S. epidermidis* – 16,40 %), *P. aeruginosa* (4,74 %), *E. aerogenes* (4,27 %), кишкова паличка (2,84 %), проте та клостриді (*C. freundii*) – по 0,95 %, а також кандиди – 4,27 %. Тобто при вказаному розподілі вже однозначно в якості провідного патогену при пневмонії у хворих дітей проявились саме бактерії роду *Streptococcus*.

В подальшому основна увага сконцентрована на поглибленому дослідженні ізолятів стрептококів, перш за все в аспекті їх чутливості до антибіотиків, які використовуються при лікуванні пневмоній у сучасній пульмонологічній клініці, а також наявності та ступеня прояву за фенотипом їх патогенних властивостей. У таблиці 1 наведено розподіл за чутливістю до протимікробних засобів *S. pyogenes* та *S. pneumoniae*.

Таблиця 1

Чутливість до антибіотиків і антисептиків видів стрептококів, що превалюють у верхніх дихальних шляхах хворих на пневмонію дітей

Протимікробні засоби	<i>S. pyogenes</i> , %			<i>S. pneumoniae</i> , %		
	R	I	S	R	I	S
Амоксицилін	17,05	19,38	63,57	19,05	23,81	57,14
Амоксицилін/ клавулонат	8,53	16,28	75,19	11,90	16,67	71,43
Цефепім	6,20	24,03	69,77	7,14	14,29	78,57
Цефураксим	5,43	21,71	71,32	7,14	19,05	73,81
Цефотаксим	5,43	22,48	70,54	7,14	16,67	71,43
Цефтазидим	3,88	20,93	75,19	4,76	11,90	83,33
Цефтриаксон	5,43	20,16	72,87	4,76	9,52	85,71
Азитроміцин	4,65	13,18	79,84	2,38	7,14	90,48
Лінкоміцин	9,30	17,05	73,64	11,90	16,67	71,43
Хлорамфенікол	10,08	25,58	64,34	14,29	21,43	64,29
Доксициклін	24,81	41,86	33,33	21,43	26,19	52,38
Левовфлоксацин	25,58	45,74	28,68	23,81	47,62	28,57
Фуразидин	6,98	16,28	76,74	4,76	7,14	88,10
Рифампіцин	6,20	9,30	84,50	11,90	14,29	73,81
Декаметоксин	2,33	6,98	90,70	2,38	7,14	90,48
Етакридин	3,10	8,53	87,60	4,76	9,52	85,71

Примітки: R – резистентні, I – помірно чутливі, S – чутливі.

Упереджено означено чутливість вилучених стрептококів до протимікробних засобів (антибіотики, антисептики та дезінфектанти) у зв'язку з тим, щоб у подальшому досліджувати патогенність лише ізолятів з полірезистентністю до антибіотиків, а також стійких до антисептиків та дезінфектантів. На жаль, дослідити патогенні властивості всіх вилучених стрептококів не стало можливим, перш за все за їх вельми великим масивом, а також і за причини, на наш погляд, незначно вірогідності

х провідного значення в якості збудників гнійно-запальних процесів у хворих на пневмонію дітей. Ми вважали, що за провідних збудників слід вважати лише резистентні до протимікробних засобів стрептококи, які при цьому володіють достатньо вираженими патогенними властивостями. Вказане значною мірою підтвердилось, про що свідчать наведені нижче дані.

Нами також надано характеристику та ступінь прояву факторів патогенності (адгезія, лізоцим-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

на, протилізоцимна та антикомплементарна активності) клінічно значущих ізолятів бактерій роду *Streptococcus*. Досліджено адгезивність стрептококів за середнім показником адгезії (СПА) та

індексом адгезивності (ІА). У таблиці 2 наведено дані за вказаними критеріями процесу адгезії стрептококів відносно еритроцитів людини.

Таблиця 2

Показники адгезивності клінічно значущих стрептококів, ізольованих від хворих на пневмонію дітей (M±m)

Вид стрептококів	Кількість проб	Показники адгезії		
		СПА	КА, %	ІА
<i>S. pyogenes</i>	32	2,69 ± 1,41*	86,84	3,08 ± 1,62
<i>S. pneumoniae</i>	35	4,01 ± 1,01	90,32	4,41 ± 0,12
<i>S. viridans</i>	12	2,79 ± 0,64*	87,50	3,29 ± 0,63*
<i>E. faecalis</i>	3	1,20 ± 0,41	62,60	1,92 ± 0,64

Доведено, що актуальні ізоляти різних видів бактерій роду *Streptococcus* володіють (хоча і в різному ступені – найбільший у *S. pneumoniae*) достатньо вираженими адгезивними властивостями, що опосередковано (адже адгезія досліджена відносно лише клітин крові) свідчить за можливість селективно колонізації відповідно екологічно ніші.

У порівняльному аспекті проведено дослідження кореляції між ступенем адгезивності *Streptococcus spp.*, вилучених від хворих на пневмонію дітей, та їх чутливістю до протимікробних засобів. Доведено, що вказані властивості дійсно корелюють (в межах до 78,9 %), тобто саме полі-

резистентні до антибіотиків ізоляти стрептококів володіють вираженою здатністю до адгезії за всіма означеними критеріями.

Вибірково охарактеризовано лізоцимну та протилізоцимну активність клінічно актуальних ізолятів роду *Streptococcus spp.* За показниками прояву дії власного лізоциму (ЛА – лізоцимна активність), що надає селективну перевагу мікробу у гетерогенній популяції, а також антилізоцимною активності (АЛА) як фактора захисту від лізоциму асоціантів, досліджено ступені стійкості ізолятів стрептококів до природного прояву антагонізму співчленів мікробіоценозу в окремій екологічній ніші (табл. 3).

Таблиця 3

Ступінь прояву лізоцимної та антилізоцимної активності бактерій роду *Streptococcus*, ізольованих від хворих на пневмонію дітей

Вид стрептококів	Кількість проб	Частота ЛА, %	АЛА	
			%	мкг/мл на одиницю оптичної щільності, (M±m)
<i>S. pyogenes</i>	32	21,93	83,33	1,99 ± 1,36
<i>S. pneumoniae</i>	35	59,52	91,94	3,19 ± 1,58
<i>S. viridans</i>	12	8,47	20,34	1,25 ± 0,58
<i>E. faecalis</i>	3	31,25	81,25	2,45 ± 1,11

Надані в таблиці 3 результати, на наш погляд, цікаві з різних сторін. По-перше, при порівняно низькій лізоцимній активності *S. pyogenes* (21,93 %) та *E. faecalis* (31,25 %) володіють достатньо вираженою протилізоцимною дією (83,33 та 81,25 % відповідно). По-друге, *S. pneumoniae* одночасно володіють високою лізоцимною (59,52 %) та антилізоцимною (91,94 %) активністю. Не виключено, що у піогенних стрептококів та фекальних ен-

терококів фенотипічний прояв лізоцимної активності загальмований окремими механізмами, наприклад, інгібуючою дією системи комплементу. В різних варіантах (5-10-20 CH₅₀/мл) досліджено антикомплементарну активність (АКА) ізолятів стрептококів різних видів. У таблиці 4 наведено дані щодо ступеня протикомплементарної дії вилучених від хворих на пневмонію дітей бактерій роду *Streptococcus*.

Таблиця 4

Антикомлементарна активність стрептококів різних видів, ізольованих від хворих на пневмонію дітей

Вид стрептококів	Кількість штамів, абс.	Ступінь протикомплементарно ді, %		
		5 CH ₅₀ /мл	10 CH ₅₀ /мл	20 CH ₅₀ /мл
<i>S. pyogenes</i>	32	98,22	89,47	30,70
<i>S. pneumoniae</i>	35	98,39	90,32	66,13
<i>S. viridans</i>	12	58,90	42,46	6,85
<i>E. faecalis</i>	3	43,75	31,25	18,75

З масиву охарактеризованих бактерій роду *Streptococcus* spp., ізольованих від пацієнтів з ускладненням пневмонією, досліджено продукцію ними гіалуронідази. Роль цього ферменту інвазі загальноно відома. З досліджених ізолятів 87 % *S. pyogenes* та 68 % *S. pneumoniae* продукували гіалуронідазу.

Висновки

1. В якості провідного патогену при пневмонії у хворих дітей проявились бактерії роду *Streptococcus* (27,17 %): *S. pneumoniae* (в 11,37 %), *S. pyogenes* (10,43 %), *S. mitis* (1,90 %), *S. mutans* (1,57 %), *E. faecalis* (0,95 %), *S. salivarius* (0,48 %), *L. cremovis* (0,47 %).

2. Доведено, що актуальні ізоляти різних видів бактерій роду *Streptococcus* володіють (хоча і в різному ступені – найбільший у *S. pneumoniae*) достатньо вираженими адгезивними властивостями.

3. При порівняно низькій лізоцимній активності *S. pyogenes* (21,93 %) та *E. faecalis* (31,25 %) володіють достатньо вираженою протилізоцимною дією – 83,33 та 81,25 % з вилучених штамів відповідно. *S. pneumoniae*, вилучені від дітей з ускладненою пневмонією, одночасно володіють високою лізоцимною (59,52 %) та антилізоцимною (91,94 %) активністю.

4. З досліджених ізолятів, вилучених від дітей з ускладненою пневмонією, 87 % *S. pyogenes* та 68 % *S. pneumoniae* продукували гіалуронідазу.

5. За провідних збудників пневмонії у дітей слід вважати лише резистентні до протимікробних засобів стрептококи, які при цьому володіють достатньо вираженими патогенними властивостями.

Література

1. Мизерницкий Ю.А. Детский научно-практический пульмонологический центр Министерства здравоохранения Российской Федерации: состояние и ближайшие перспективы / Ю.А. Мизерницкий, С.Ю. Каганов // Росс. вест. перинатол. и педиатрии. – 2002. – № 5. – С. 59-62.
2. Сміян О.І. Клініко-морфологічні зіставлення при гострій пневмонії у дітей раннього віку / О.І. Сміян, А.М. Романюк / Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 5 (405). – С. 11.

3. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy // Am. Rev. Resp. Dis. – 2009. – N 148. – P. 1418.

4. Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units / J. Chastre // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 21(Suppl 3). – P. 226.

5. Базарнова М.А. Клінічна лабораторна діагностика / М.А. Базарнова. – Ки в : Вища школа, 2001. – 255 с.

HETEROGENEITY UNDER THE CRITERIONS OF BIOLOGICAL PROPERTIES AND SENSITIVITY TO ANTIMICROBIAL REMEDIES OF BACTERIA OF GENUS OF STREPTOCOCCUS VEGETATED IN BREATHING SYSTEM IN CHILDREN WITH PNEUMONIA

I.Yu. Kuchma

SUMMARY. Microbiological diagnostics of pneumonia, especially in children, related to the ponderable enough barriers: complication of receipt of material for research, presence at the sputum secret of overhead respiratory tracts and oral cavity, setting of empiric antibacterial therapy. A well-known role of bacteria of genus of *Streptococcus* is in etiology of pneumonias, and not always it is succeeded expressly differentiated streptococcus, that constantly persistent of overhead respiratory tracts and lights, from infestants with inherent them by the expressed pathogenic properties, resists to antibacterial facilities, by selective advantages which more frequent and cause a sharp pathological process in the pulmonary system. From the array of bacteria of *Streptococcus* spp., isolated from patients children with pneumonia, preferentially investigational factors of pathogenicity at pdy resistant isolates: lisocime and antilysocime activity, antikomplementarum activity, products of gyaluronidaze.

Key words: streptococcus, biological properties, pathogenicity, sensitiveness to antimicrobial remedies.

Отримано 17.05.2012 р.

А.В. Бакуменко, С.В. Бірюкова, М.Б. Давиденко

СКЛАД МІКРОФЛОРИ, ВИЛУЧЕНОЇ У ХВОРИХ З ГНІЙНО-ДЕСТРУКТИВНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ПНЕВМОНІЙ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України

Проаналізовано результати мікробіологічного дослідження гнійного вмісту, вилученого за допомогою мініінвазивного втручання у хворих з абсцесами легень і емпієми плеври, що виникали як ускладнення позалікарняних пневмоній.

Ключові слова: абсцес легень, емпієма плеври, мікробіологічні дослідження, мікрофлора.

Нині відмічається значний ріст кількості гострих абсцесів легень і емпієм плеври. Клінічне значення гнійно-деструктивного процесу у легенях, до складу якого належать абсцес легень й емпієма плеври, відзначається тим, що деякі з них виникають як ускладнення пневмоній [1-3].

Гострий абсцес легень виникає як ускладнення пневмоній у випадках порушень прохідності, спазму, обтурації бронхів в'язким секретом, що призводить до компресії судин, уповільнення кровообігу, стазу, тромбозу та некрозу легеневої тканини. Множинні абсцеси легень найчастіше утворюються у випадках стафілококових деструкцій легень [4].

У разі ускладнень пневмонії виникає трансформація випоту, формування вогнищ відкладення фібрину та накопичення гною. Ознаками емпієми плеври є наявність гною в плевральній порожнині й запальне ураження костально та вісцерально плеври [5].

В 1938 р. С.І. Спасокукоцький зробив висновок, що етіологічні фактори гнійно-деструктивних процесів у легенях різноманітні залежно від шляхів проникнення мікроорганізмів у легені. Збудник може потрапити у нижні дихальні шляхи як з ротової порожнини, так і із бронхів, що сприяє поліморфності мікрофлори [6].

Розвиток мікробіологічної діагностики бактерійних деструкцій легень був пов'язаний з науковими працями Bartlett, Fingold (1974), Nelson (1976), Вишневського А.А. (1986). У своїх роботах вчені стверджували, що провідна роль в етіології деструктивних хвороб легень належала неспороутво-

рючим анаеробним мікроорганізмам (60-70 %). I.G. Bartlett довів, що наприкінці ХХ століття порівняно з початком та серединою сторіччя етіологічна значущість *S. pneumoniae* зменшилась, а *S. aureus*, анаеробів та грамнегативних мікроорганізмів збільшилась [7, 8].

У доантибіотичну епоху при емпіємах плеври на частку вилученого *S. pneumoniae* припадало 60-70 %, а на сьогодні частка цього збудника складає до 10 % випадків [9]. У 60-ті роки ХХ століття найчастіше при гнійно-запальних процесах у легенях вилучали стафілококи (66,7 % випадків), а наприкінці ХХ століття при вищезначених інфекційних процесах – грамнегативну та анаеробну мікрофлору, що складало до 95 % випадків [10]. Інші автори у своїх наукових працях відмічали більш вагому роль при абсцесах легень таких етіологічних чинників, як неспорогенні анаеробні бактерії [11].

Сучасні російські вчені при вивченні 65 культур мікроорганізмів, вилучених з гнійного вогнища абсцесу легень, підтвердили наявність широкого спектра збудників. Серед аеробів домінували стафілококи та псевдомонади, а з анаеробів – бактероді, пептострептококи. Аеробні мікроорганізми були представлені *S. aureus* (28,1 %), *S. epidermidis* (9,4 %), *P. aeruginosa* (34,4 %), а анаеробні – *Bacteroides fragilis* (33,3 %), *P. anaerobis* (24,2 %), *Finogoldia magma* (9,1 %).

Сучасні українські вчені у своїх наукових працях підтверджують, що при гнійно-деструктивних процесах у легенях серед грампозитивних збудників домінують *S. pneumoniae* (21,7 % випадків), *S. aureus* (4,5 %), серед грамнегативних – *P. aeruginosa* (30,5 %), асоціації мікроорганізмів з *C. albicans* (7,9 %) [12].

Анаеробні мікроорганізми потрапляють до легень з верхніх дихальних шляхів, де вони виступають у ролі сапрофітів. При бронхолегеневих порушеннях сапрофіти стають патогенними і спричиняють некротичні ураження легень [13]. Збуд-

никами абсцесу легень можуть бути такі анаероби: *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *F. necroforum*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus niger*.

З порожнини абсцесу легень також вилучають ентеробактерії та аеробні мікроорганізми (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pyogenes*) [14, 15].

Дані літератури сучасних вчених підтверджують, що при абсцесах легень вилучають анаеробно-аеробні асоціації мікроорганізмів, де більшість складають неспороутворюючі анаеробні мікроорганізми (*B. fragilis*, *Fusobacter*) з аеробами (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*). Етіологічні збудники абсцесу легень складаються з асоціацій стафілококів, клебсієл та синьогнійно палички [16].

Пацієнти і методи

Мікробіологічні дослідження збудників були проведені у 50 хворих (37 чоловіків та 13 жінок) віком від 29 до 52 років з гнійно-деструктивними ускладненнями позалікарняно пневмонії (абсцеси легень та емпієми плеври). Хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у торакальних відділеннях 13 міської лікарні та ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України» м. Харкова. Всі мікробіологічні дослідження проводились з дотриманням основних положень GMP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) та наказу МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р.

Об'єкт мікробіологічного дослідження – екссудат із плевральної порожнини та порожнини абсцесу легень, отриманий при мініінвазивному втручанні на грудній порожнині у хворих з гнійно-деструктивними процесами у легенях (абсцес легень, емпієми плеври).

Збір і засівання матеріалу проводили згідно з наказом № 535 МЗ СРСР від 22.04.1985 р. загальноприйнятими методами, як викладено у нормативних та методичних посібниках [17].

Бактеріологічні дослідження виконували за стандартною методикою, спрямованою на вилучення та ідентифікацію патогенних мікроорганізмів у дослідному матеріалі. З одержаного матеріалу готували мазки та фарбували їх за методами Грама та Гімза-Романовського. Дослідний матеріал розводили 1:10 та готували серійні 10-кратні розведення (10^{-2} - 10^{-7}) у стерильному фізіологічному розчині, після чого засівали 0,1 мл секторами на середовища. Вилучення анаеробних бактерій здійснювалось в термостаті при 37 °C упродовж 1-2 діб.

Після інкубації посівів на відповідних оптимальних середовищах підраховували кількість однотипових колоній, що зростали при посіві матеріалу у розведенні (10^{-2} - 10^{-7}) та вираховували їх популяційний рівень.

Первинні посіви робили на поживні середовища (м'ясо-пептонний агар (МПА), 5 % кров'яний агар, цукровий бульйон) і на відповідні для кожного виду мікроорганізмів агаризовані та напіврідкі елективні й диференціально-діагностичні середовища і жовтково-сольовий агар (чистовика), «шоколадний» агар (агар з нагрітою кров'ю), середовище Ендо, Калини, Сабуро, Вільсон-Блера, Кітта-Тароцці, збагачений тіогліколевий агар (НЗТА) з налідиксовою кислотою, канаміцином та жовчю з діамантовим зеленим.

Використовували живильні середовища виробництва «Государственный научный центр прикладной микробиологии и отделение «питательные среды» (м. Махачкала, РФ) і набори та окремі тести виробництва PLJVA-LACHEMA a.s., НИУФ, Санкт-Петербург, Росія та bioMérieux, Франція. Контроль якості поживних середовищ здійснювали за рекомендаціями фірм-виробників, виданих у сертифікатах до продукції і за Інформаційним листом МОЗ України № 05.4.1/1670 «Бактеріологічний контроль поживних середовищ», Київ, 2000. Для вирішення цієї задачі використовували стандартні референт-штами: *S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* (ATCC 25922), *P. aeruginosa* (ATCC 27853), *S. pneumoniae* (ATCC 49619), *C. albicans* (ATCC885-653).

Кількість життєздатних мікроорганізмів визначали підрахунком колонієутворюючих одиниць (КУО) у відповідній кількості посівного матеріалу [18].

Ідентифікацію бактерій здійснювали за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями згідно з рекомендаціями «Визначника бактерій Берджі» (1987), «Визначника нетривіальних патогенних грамнегативних бактерій» (1999); ідентифікували штами грибів за «Визначником патогенних та умовно-патогенних грибів» (2001) [19].

Результати досліджень та їх обговорення

На першому етапі мікробіологічного дослідження вивчали родовий та видовий склад вилученої мікрофлори. Ідентифікували 6 родів мікроорганізмів: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, концентрація яких коливалась від 10^3 - 10^7 КУО/мл.

Усього було вилучено 100 клінічних штамів мікроорганізмів: *S. aureus* – 15, *S. epidermidis* – 15, *P. aeruginosa* – 15, *K. pneumoniae* – 25, *S. pneumoniae* – 10, *Peptostreptococcus anaerobica* – 15, *C. perfringens* – 5 штамів.

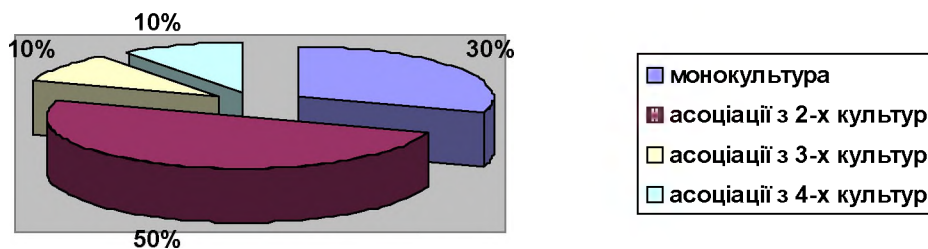
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найчастіше у хворих з плеврально порожнини та з вмісту абсцесу легень вилучали *K. pneumoniae* (50 % хворих). *S. aureus*, *S. epidermidis* та *P. aeruginosa* вилучали також достатньо часто (у 30 % хворих); *S. pneumoniae* – у 20 % хворих. Анаеробні мікроорганізми *Peptostreptococcus anaerobica* вилучали у 30 % хворих, а *C. perfringens* – у 10 % хворих на гнійно-деструктивні процеси у грудній порожнині.

Оцінювали також видову щільність мікробних асоціацій, вилучених у хворих на гнійно-деструк-

тивні ускладнення пневмоній з гнійного вмісту плеврально порожнини та порожнини абсцесу легень. Найчастіше вилучали двокомпонентні асоціації мікроорганізмів (у 50 % хворих), монокомпонентним етіологічним збудником виявлялась лише *P. aeruginosa* у 30 % хворих, трикомпонентні та чотирикомпонентні асоціації зустрічались у 10 % хворих.

На малюнку 1 наглядно представлена різниця кількості асоціантів у мікробіоценозах гнійного вмісту з плеврально порожнини та порожнини абсцесу легень.



Мал. 1. Кількість асоціантів у мікробіоценозах гнійного вмісту з плеврально порожнини та порожнини абсцесу.

Представниками двокомпонентних асоціацій були аероби (*S. epidermidis* + *K. pneumoniae*; *S. aureus* + *S. pneumoniae*) та аероби з анаеробами (*S. aureus* + *Peptostreptococcus anaerobica*; *K. pneumoniae* + *Peptostreptococcus anaerobica*).

Представниками трикомпонентних асоціацій були аероби та анаероби (*S. aureus* + *K. pneumoniae* + *Peptostreptococcus anaerobica*); чотирикомпонентні асоціації складали аероби та анаероби (*S. epidermidis* + *K. pneumoniae* + *S. pneumoniae* + *C. perfringens*).

Висновки

Таким чином, представлені результати мікробіологічних досліджень вказують на важливе значення проведення мікробіологічного моніторингу у конкретному відділенні стаціонару.

Отримані результати по вивченню основних етіологічних збудників гнійно-деструктивних процесів дозволять скорегувати лікування ускладнень позалікарняно пневмонії.

1. У хворих з гнійно-деструктивними процесами (абсцес легень, емпієма плеври) частіше вилучали *K. pneumoniae*, майже у половини обстежених пацієнтів. Рідше виявляли грампозитивні аероби *S. aureus*, *S. epidermidis*; грамнегативні – *P. aeruginosa* та анаероби *Peptostreptococcus anaerobica*.

2. В якості монокомпонентного етіологічного збудника виявляли лише *P. aeruginosa* (30 %).

Найчастіше вилучали двокомпонентні асоціації: аероби з аеробами та аероби з анаеробами.

Література

1. Абрамзон О.М. Микробиологическая характеристика острых абсцессов легкого и эмпиемы плевры / О.М. Абрамзон, А.В. Вальшев, О.В. Бухарин // Сердечно-сосудистая хирургия. – 2003. – № 2. – С. 55-59.
2. Богатов А.И. Осложненная стафилококковая пневмония у взрослых / А.И. Богатов, Ю.Г. Мустафин. – М., 1984. – 176 с.
3. Frey D.J. Reuser / D.J. Frey, J. Klapa // Pneumoniologia. – 1999. – Vol. 53, N 12. – P. 596-608.
4. Молотков В.Н. Пульмонология: [справочное пособие] / В.Н. Молотков – К.: Наукова думка, 1981. – 391 с.
5. Секела М.В. Практична торакальна хірургія / В.Н. Секела. – Львів: Логос, 2003. – 220 с.
6. Спасокукоцкий С.И. Хирургия гнойных заболеваний легких и плевры / С.И. Спасокукоцкий. – М.: Медгиз, 1978. – 123 с.
7. Bartlett J.G. Empyema / J.G. Bartlett, S.L. Gorbach, N.R. Blacklow // Infect. Dis. Philadelphia, 1997. – P. 639-643.
8. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infections / J.G. Bartlett. – USA, 2001.
9. Березняков И.Г. Диагностика и лечение инфекций плевры / И.Г. Березняков // Клин. антибиотикотерапия. – 2004. – № 5. – С. 24-28.
10. Лесницкий Л.С. Некоторые вопросы патогенеза и лечения гангрены легких / Л.С. Лесницкий // Грудная хирургия. – 1989. – № 4. – С. 39-44.
11. Цыбарне К.Л. Клиника и лечение деструктивных процессов в легких / К.Л. Цыбарне, Н.В. Гладун, Л.Г. Андрон // Грудная хирургия. – 1989. – № 9. – С. 28-39.
12. Биологические свойства микроорганизмов как осно-

вы прогнозирования тяжести гнойно-воспалительных заболеваний легких и плевры / О.М. Абрамзон, О.Л. Карташова, А.В. Вальшев, Н.Б. Перукова // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2004. – № 3. – С. 7-10.

13. Этиология гнойно-деструктивных заболеваний легких и чувствительность к антибиотикам их основных возбудителей / В.В. Бойко, Д.В. Минухин, Е.М. Климова, Н.В. Красносельский // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2004. – № 2. – С. 32-35.

14. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия осложненной пневмонии / С.В. Яковлев // Consilium Medicum. – 2001. – № 3. – С. 142-148.

15. Яковлев В.П. Рациональная антимикробная фармакотерапия / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев. – М.: Литература, 2003. – 223 с.

16. Козачок М.М. Клінічна пульмонологія: [посібник] / М.М. Козачок, Л.О. Вистюк. – Ки в : ТОВ «Д.С.ЛТД», 2005. – 436 с.

17. Определитель бактерий Берджи: в 2-х т. Том 1 / под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита и др.: пер. с англ. – [9-е изд.]. – М.: Мир, 1997. – 432 с.

18. Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий / [Р. Веант, У. Мосс, Р. Уивер и др.]. – М.: Мир, 1999. – 792 с.

19. Саттон Д. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов / Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди; пер. с англ. – М.: Мир, 2001. – 486 с.

COMPOSITION OF THE MICROFLORA WITHDRAWN IN PATIENTS WITH FESTERING-DESTRUCTIVE COMPLICATIONS OF PNEUMONIA

A.V. Bakumenko, S.V. Biriukova, M.B. Davydenko

SUMMARY. *There are analyzed the results of microbiological research of festering content withdrawn by mini-invasive interference in patients with the abscesses of lungs and empyemas of pleura, that arose up as complication of non-hospital pneumonias.*

Key words: *abscess of lungs, empyema of pleura, microbiological researches, microflora.*

Отримано 25.06.2012 р.

© Колектив авторів, 2013

УДК [616-002.5+616.98(ВІЛ)]-071.1:159.923

Н.Г. Славина, О.В. Постнов, О.В. Нікітіна, Л.Г. Авербух, С.В. Поздняков ДЕТЕРМІНАНТИ ПОВЕДІНКОВОЇ МОДЕЛІ ХВОРИХ НА КОІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ТУБЕРКУЛЬОЗ

ДУ «Науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова»,
Одеський обласний психоневрологічний диспансер

Досліджували взаємозв'язок соціально-демографічних і психологічних особливостей осіб, коінфікованих ВІЛ і туберкульозом, їх вплив на модель поведінки.

Ключові слова: *коінфекція ВІЛ/туберкульоз, модель поведінки, соціально-психологічний портрет.*

Феномен ВІЛ-інфекції визнається багатофакторним явищем, має свою логіку розвитку у певному соціально-економічному, політичному та соціально-культурному контексті. На території двох найбільших країн пострадянського простору – України і Росії із загальним соціально-культурним середовищем у минулому і наступним процесом

руйнування базових елементів культури, системи соціальних і, передусім, етичних норм, зростали групи соціально дезадаптованих людей, що найбільше піддаються ризикам соціально обумовлених захворювань [1]. Епідемія ВІЛ-інфекції, яка виникла на цьому ґрунті, стала однією з важливих причин поширення туберкульозу та поєднання обох інфекцій.

Туберкульоз посідає перше місце серед всіх опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих [2]. Коінфекція ВІЛ і туберкульозу (ВІЛ/ТБ) набирає в деяких регіонах, зокрема в Одеській області, особливо небезпечних темпів – у 2010 р. хня частка становила 20,2 % (по Україні 12,7 %) до

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

загальною кількістю захворілих на ТБ. Стрімко також прогресує смертність коінфікованих і, що найгірше, переважно серед людей молодого і середнього працездатного віку (20-49 років). У 2010 р. смертність від коінфекції ВІЛ/ТБ по відношенню до всіх померлих від ТБ становила в середньому по Україні 36,1 %, в Одеському регіоні цей показник сягнув майже 60 % [3].

Модель поведінки вважається основним чинником ризику ВІЛ-інфекції. Вона тісно пов'язана із соціально-демографічними характеристиками [4], психологічними [5, 6] та психопатологічними особливостями [7, 8], якістю життя та умовами соціального середовища, в якому перебуває особа [9]. Проведення окремих видів досліджень на різних вибірках не дає уявлення про сукупність індивідуальних особливостей, властивих хворим на поєднану патологію, врахування яких є необхідним з позицій біопсихосоціального підходу до захворювання як динамічно взаємодії біологічних, психологічних і соціокультурних чинників [10].

Мета роботи полягає у вивченні взаємозв'язку соціально-демографічних та індивідуально-психологічних особливостей осіб з коінфекцією ВІЛ/туберкульоз і впливу їх на модель поведінки.

Пацієнти і методи

Дослідження соціально-демографічних характеристик та поведінки проводились в рамках дозорного епідагляду шляхом анонімного анкетування 172 хворих на туберкульоз, 77 (44,8 %) з яких мали ВІЛ-позитивний статус. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у 2010 р. в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері та в Одеській міській туберкульозній лікарні. Для анкетування респонденти відбирались методом випадкового вибору. У психодіагностичному дослідженні брали участь 74 пацієнти з цієї вибірки (34 особи ВІЛ-позитивні, 40 осіб ВІЛ-негативні). Результати опитування обробляли методами описативної статистики: визначення частки та довірчого інтервалу частки (з 95 % рівнем довіри). При порівнянні груп визначали з-критерій для пропорцій з поправкою Йейтса і межі вибіркової різниці долей. Досліджували статеві-віковий склад, соціальний статус, сімейний стан, сексуальну поведінку та шкідливі звички. При проведенні психодіагностики застосовували стандартизовану методику для дослідження особистості – MMPI в адаптації Ф.В. Березіна (1976). Актуальний психічний стан, психологічні та психопатологічні аспекти особистості визначали на основі 3 оціночних і 10 основних (клінічних) шкал. Оцінка отриманих даних здійснювалась в Т-балах (від 20 до 120). Нормативним вважається профіль, що не перевищує 70 Т-балів.

Результати досліджень та їх обговорення

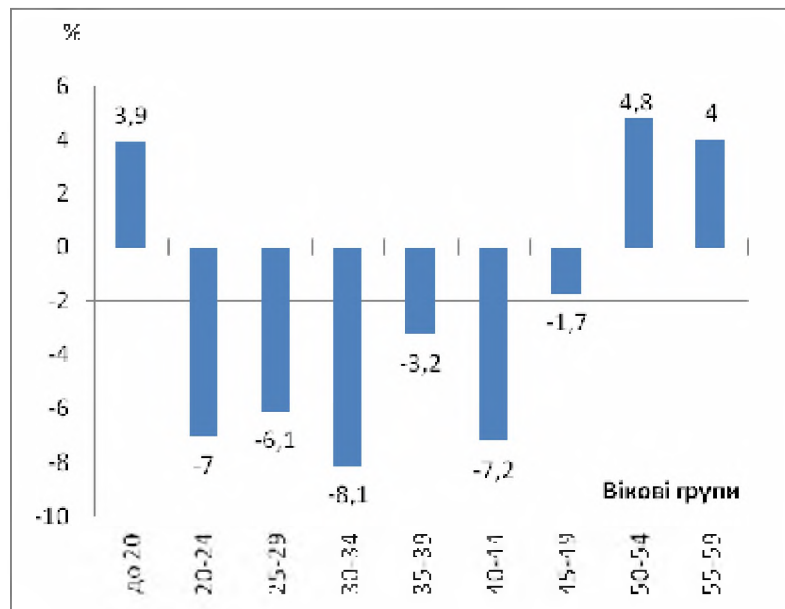
Соціально-демографічна характеристика. Статеві-віковий склад вибірки 172 хворих на туберкульоз (включно з ТБ/ВІЛ) приблизно відповідає статеві-віковій структурі населення Одеської області станом на 01.01.2010 р. Відхилення по окремих статеві-вікових кластерах становило 5-8 %, за винятком вікової групи 60 років і більше, яка у вибірці складала 1,7 %, а у сукупному населенні – 22,4 %. Існує певний зсув розподілу вибірки за віковими групами на більш молодий вік у порівнянні зі структурою сукупного населення (мал. 1). Частка жінок у вибірці складала 45,9 %; частка хворих чоловічої статі – 54,1 %, вище, ніж у сукупному населенні – 46,0 % (95 % довірчого інтервалу).

Із загального числа респондентів мали ВІЛ(+) статус 77 осіб (44,8 %), 95 (55,2 %) – ВІЛ(-) статус. Середній вік респондентів ВІЛ(-) становив 34,2 (SD 13,0) років, ВІЛ(+) – 36,2 (SD 8,27).

Освіта. Серед хворих ВІЛ(-) були респонденти з різним освітнім рівнем: середньою (включно з середньо-спеціальною) та вищою (включно з неповною вищою). При порівнянні груп ВІЛ(+) та ВІЛ(-) за цією ознакою (табл. 1) достовірно різниці не виявлено ($p=0,057$), хоча можна припустити, що за умов збільшення об'єму вибірки рівня статистично значимості щодо переважання числа осіб з вищою освітою для хворих ВІЛ(-) буде досягнуто. Характерною ознакою у цілому по вибірці було достовірне зменшення частки осіб з вищою освітою удвічі, у порівнянні зі сукупним населенням, як серед чоловіків, так і серед жінок. Частка осіб з неповною вищою та вищою освітою серед жінок помітно вище, ніж серед чоловіків.

Соціальний статус. Рівень безробіття серед хворих на туберкульоз (75 %) значно вищий від рівня безробіття серед загального населення в Одеській області за 2009 р. (6,8 % від населення 15-70 років). Високі рівні безробіття спостерігаються як серед чоловіків, так і серед жінок, різниці між статевими групами, а також між респондентами ВІЛ(-) та ВІЛ(+) не виявлено (табл. 1). Більша частина випадків безробіття – 45,3 % від усієї вибірки – припадає на найбільш продуктивний, працездатний вік (25-45 років).

Сімейний стан. При порівнянні отриманих даних з матеріалами результатів Всеукраїнського перепису населення 2001 р. в Одеській області встановлено, що частка чоловіків, що мають постійну пару, серед всіх хворих на туберкульоз, незалежно від ВІЛ-статусу, значно нижча, ніж у сукупному населенні. Серед жінок ці показники майже однакові. При дослі-



Мал. 1. Різниця між частками вікових груп у генеральній сукупності та вибірці туберкульозних хворих (включно з ВІЛ-інфікованими).

дженні сімейного стану хворих на туберкульоз в залежності від ВІЛ-статусу встановлено, що серед ВІЛ(-) 49,5 % проти 35,1 % ВІЛ(+) мають постійну пару, тобто перебувають у зареєстрованому або цивільному шлюбі. Разом з тим різниця між груповими показниками ВІЛ(+) і ВІЛ(-) за сімейним станом незалежно від статі при даному обсязі вибірки виявилась статистично недостовірною (табл. 1).

Особливості поведінки. Активність розширення статевих мереж є одним з найважливіших факторів поширення інфекцій статевим шляхом. В цілому цей показник по вибірці (незалежно від ВІЛ-статусу) серед чоловіків і жінок відрізнявся недостовірно. Дана вибірка характеризувалася низькою активністю залучення нових членів до сексуальних мереж. 92,5 % респондентів мали не

Таблиця 1

Соціально-демографічний стан хворих на туберкульоз: група ВІЛ(+) у порівнянні з групою ВІЛ(-)

Ознака	Визначення	Всього		ВІЛ (-)		ВІЛ (+)		Вибіркова різниця долей $P_1 - P_2$	Межі 95% ДІ для $P_1 - P_2$	P-value
		n	%	n	%	n	%			
Стать	Жінки	79	45,9	44	46,3	35	45,5	0,009	0,1529-0,1701	0,238
	Чоловіки	93	54,1	51	53,7	42	54,5			
Освіта	Вища	32	18,6	23	24,2	9	11,5	0,125	0,0014-0,2491	0,057
	Середня	140	81,4	72	75,8	68	88,5			
Зайнятість	Працює	42	24,4	25	26,3	17	22,1	0,042	0,0975-0,1823	0,642
	Не працює	130	75,6	70	73,7	60	77,9			
Сімейний стан	Має пару	74	43,0	47	49,5	27	35,1	0,144	0,0142-0,3024	0,081
	Без пари	98	57,0	48	50,5	50	64,9			
Позашлюбні сексуальні стосунки	Ні	111	82,8	70	92,1	41	70,7	0,214	0,0671-0,3613	0,002
	Так	23	17,2	6	7,9	17	29,3			
ЗПСШ в анамнезі	Ні	142	85,0	88	93,6	54	74,0	0,196	0,0721-0,3207	<0,001
	Так	25	15,0	6	6,4	19	26,0			
Споживання наркотичних речовин	Ні	124	74,7	86	93,5	38	51,4	0,421	0,2845-0,5580	<0,001
	Так	42	25,3	6	6,5	36	48,6			

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

більше одного нового статевго партнера протягом останніх 3 місяців. Найчастіше активне залучення нових партнерів відбувалось у вікових групах 25-44 роки – період високо сексуально активності особи. Між груповими показниками ВІЛ(-) та ВІЛ(+) щодо кількості партнерів статистично достовірно різниці не виявлено ($z = 1,5346$; $p > 0,05$).

Особливості поведінки досліджували також за такими ознаками, як позашлюбні сексуальні стосунки, наявність в анамнезі захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), споживання ін'єкційних наркотиків. За всіма трьома ознаками, які вважаються основними чинниками ризиковано поведінки, були одержані значні відмінності між групами хворих на туберкульоз ВІЛ(-) та ВІЛ(+) з високим рівнем досягнуто значущості $p < 0,001$ (табл. 1).

У даній вибірці особи із ЗПСШ в анамнезі мали виключно середню та середньо-спеціальну освіту. Особи з неповною вищою та вищою освітою не зазначали ЗПСШ в анамнезі. При даному обсязі ви-

бірки різниця у розповсюдженості ЗПСШ в анамнезі серед осіб із середньою та вищою освітою виявилась статистично достовірною (Фішер точний = 0,0037, $p \leq 0,01$).

Психодіагностичні дослідження. Оцінка особистісних профілів MMPI показала, що у переважно більшості досліджуваних респондентів існують особливості, які можуть бути діагностовані як відхилення від нормативного рівня (70-T балів). Аналіз оціночних і базових (клінічних) шкал ґрунтувався на виявленні числа осіб з підвищеними або пониженими показниками по різних шкалах індивідуального профілю. Результати вимірювання, які виходили за рівень нормативного розкиду і мали заданий рівень значимості $\alpha < 0,05$, враховувались для подальшої інтерпретації (табл. 2).

Між хворими групи ВІЛ(-) і групи ВІЛ(+) спостерігалися розбіжності по шкалах: F (напруженість), 4 (психопатичні відхилення), 6 (парано-дальність), 8 (шизо-дність), 4/6 (ворожість), які були суттєво вище нормативного рівня у більшості досліджуваних з ВІЛ-інфекцією.

Таблиця 2

Результати статистичного аналізу профілів MMPI у ВІЛ(-) і ВІЛ(+) хворих для шкал з підвищеними показниками (більше 70 балів)

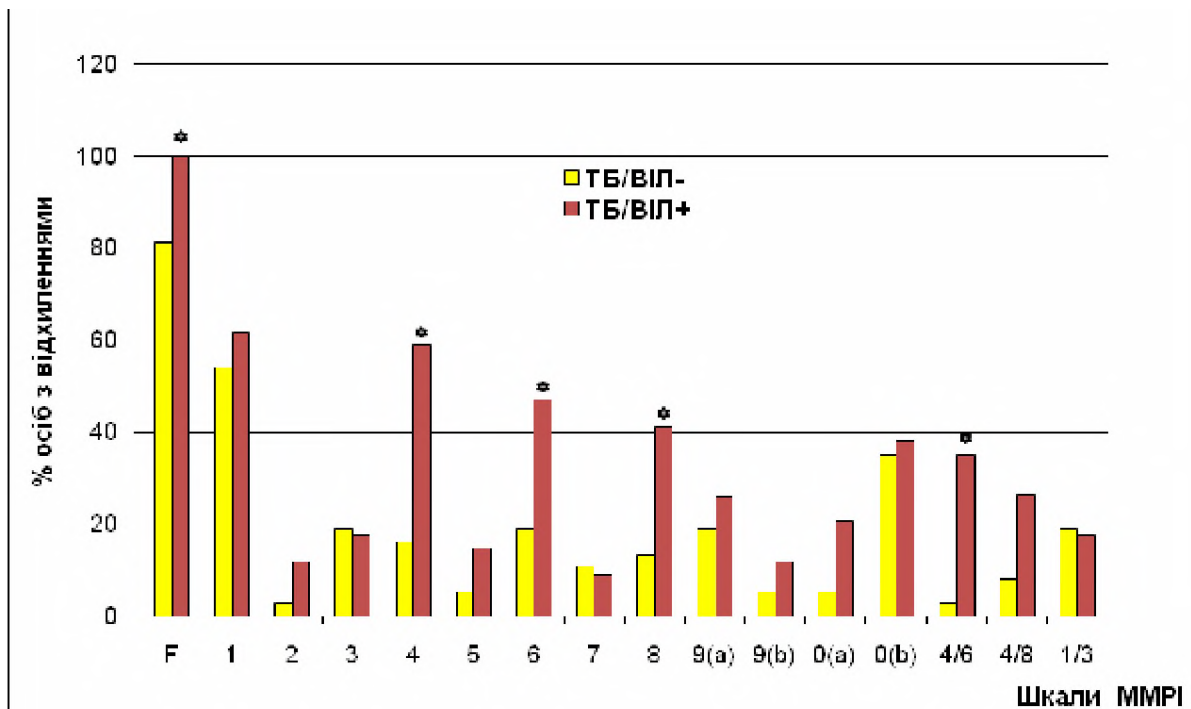
Шкали	Кількість осіб, %		Вибіркова різниця долей $P_1 \cdot P_2$	Межі 95 % ДІ для $P_1 \cdot P_2$	P-value
	ВІЛ(-) n=37	ВІЛ(+) n=34			
F	81,1	100,0	0,189	0,03-0,34	<0,03
4	17,6	58,8	0,426	0,19-0,66	<0,001
6	18,9	47,1	0,281	0,04-0,52	<0,03
8	13,5	41,2	0,101	0,15-0,50	<0,02
4/6	2,7	35,3	0,086	0,13-0,52	<0,002

Актуальний стан всіх досліджуваних відзначався значним підвищенням піку профілю оціночної шкали F (мал. 2), що може свідчити про виражений рівень напруженості як прояв гостро потреби допомоги, недостатню адаптованість, невдоволення актуальною життєвою ситуацією, неконформність досліджуваних осіб. Було помітним, хоча статистично недостовірним, підвищення по 1-й шкалі – *іпохондризації* між кількістю хворих у групі ВІЛ(-) 4 % і ВІЛ(+) 61,8 %. Цей стан виникає на тлі високого рівня тривоги та песимістичного ставлення до своїх проблем.

Підвищення піку по клінічній шкалі 4 (мал. 2) демонструє риси, притаманні хворим на коінфекцію ТБ/ВІЛ: складнощі у дотримуванні загально-

прийнятих правил, норм; нездатність підпорядковувати свою поведінку відповідно до стійких переконань та цілей; прагнення негайно задовольняти свої спонукання, непереносимість одноманітності, схильність до ризику, дратівливість, а також схильність до конфліктності водночас з нездатністю прогнозувати ситуацію й можливість наступного покарання.

Про схильність до застрягання на неприємних переживаннях, хворобливу уразливість щодо зачеплено гордості, самолюбства, перекладання відповідальності за помилки на оточуючих, злопам'ятність, недовірливість, підозрілість, легкість виникнення ворожих реакцій свідчить підвищення піку профілю по шкалі 6.



Мал. 2. Кількість осіб (%) у досліджуваних групах з виявленими відхиленнями від нормативного рівня. По 9-й та 0-й шкалах показані лише знижені показники (9_b – депресія, 0_b – контактність). Статистично достовірні розбіжності ($p < 0,05$) позначені зірочкою.

Високі показники по шкалі 8 виявляють емоційну відгородженість від соціального оточення та заглиблення у внутрішній світ, вибірковість і утрудненість контактів, труднощі з реальною оцінкою ситуації та загальної картини світу, почуття відчуженості і незрозуміння.

Поєнання шкал 4 і 6 (при перевищенні 70-Т балів) є діагностичною ознакою таких рис особистості, як здатність до стійкої реалізації асоціальних тенденцій, похмурість, схильність до завзятих заперечень, стійку недоброзичливість.

Таким чином, у дослідженні особистісних психологічних характеристик ВІЛ(+) хворих на туберкульоз визначено ряд особливостей, що тягнуть за собою стійку тенденцію до поведінкових відхилень. Основними наслідками такої неадаптивної, асоціальної поведінки є: зневага нормами моралі, етичними цінностями, усталеними правилами поведінки і звичаями.

Отримані результати аналізу індивідуально-психологічних властивостей ВІЛ(+) хворих на туберкульоз цілком кореспондуються з висновками раніше оприлюднених робіт [5, 6, 11], в яких зазначені такі характерні риси: низький контроль емоцій і поведінки, низька нормативна поведін-

ка, прагнення покласти відповідальність за помилки на оточуючих, тривожність, іпохондричність, песимістична оцінка перспективи, переживання недостатності власної особистості.

До однакових психологічних проявів в обох групах досліджуваних можна віднести помітне підвищення по 1-й шкалі (соматизація тривоги) на тлі високого рівня занепокоєння іпохондричною фіксованістю на болісних відчуттях або на самому факті захворювання, дратівливості, невдоволеності лікуванням, бажанням здобути співчуття в оточуючих. Відзначались і суттєві відмінності психологічного профілю між обома групами. У туберкульозних хворих ВІЛ(-) кількість осіб з психопатологічними відхиленнями (шкали 4, 6, 8 і сполучення 4/6 шкал) виявилась суттєво меншою порівняно з ВІЛ(+). Це може свідчити про те, що хворим на туберкульоз ВІЛ(-) такі риси, як агресивність, зневага усталеними нормами поведінки, нонконформізм, відчуженість від соціального оточення, підозрілість, жорсткість манери поведінки, схильність до створення конфліктних ситуацій в цілому не притаманні.

У таблиці 3 надані зведені результати по всіх аспектах, що розглядались вище, які дають мож-

Соціальний стан, поведінкові та психологічні особливості досліджуваних осіб ВІЛ(+) та ВІЛ(-) хворих на туберкульоз

Характеристики	Ознаки	ВІЛ(+)	ВІЛ(-)
Соціально-демографічний статус	Стать, %		
	– чоловіки	54,5	53,7
	– жінки	45,5	46,3
	Вік, роки	36,2 (SD8,27)	34,2 (SD 13,0)
	Освіта, %		
	– вища (н/вища)	11,5	24,2
Сексуальна поведінка та шкідливі звички	– середня	50,0	46,3
	– середньоспеціальна	38,5	29,5
	Сімейні, %	35,1	49,5
	Працюючі, %	22,1	26,3
	Мають позашлюбні сексуальні стосунки, %	29,3	7,9
	ЗПСШ в анамнезі, %	26,0	6,4
Психологічні відхилення порівняно з нормативною вибіркою (% осіб в досліджуваній групі)	Вживання наркотичних речовин, %	48,6	6,5
	Іпохондризація	61,8	54,0
	Психопатичні відхилення	58,8	17,6
	Парано дальність	47,1	18,9
	Шизо дність	41,2	13,5
	Ворожість	35,3	2,7

Примітка. Цифри, виділені жирним шрифтом, вказують на статистично значиму різницю між двома групами.

ливість скласти уявлення про соціально-психологічні портрети обох досліджуваних груп.

Порівнюючи групи туберкульозних хворих ВІЛ(-) та ВІЛ(+), можна помітити, що соціально-демографічний статус респондентів схожий, але не тотожний. Відмінність виявляється при порівнянні сімейного стану та позашлюбних стосунків – картина вимальовується благополучнішою у хворих на туберкульоз ВІЛ(-). Ще виразнішою є відмінність між хворими на туберкульоз ВІЛ(-) та ВІЛ(+) щодо захворювань, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ), в анамнезі і вживання ін'єкційних наркотиків, – також свідчить на користь хворих ВІЛ(-) (табл. 1). Найвиразнішими виявилися індивідуально-психологічні профілі цих груп.

Порівнюючи сексуальну поведінку і шкідливі звички обох груп з психологічними відхиленнями, чітко простежується, що одним з найвпливовіших чинників на психіку є ін'єкційні психоактивні речовини, які справляють психопатизуючий вплив [4, 6]. Проте останніми роками стало відомо, що психопатологічні відхилення спостерігалися в осіб, що вживали неін'єкційні наркотики, наприклад кокаїн [10], і навіть у ВІЛ-інфікованих осіб із статевим шляхом зараження, що взагалі не вживали психоактивних речовин [7]. Із звіту Секрета-

ріату BOO3 EB124/6 [12] і систематичного звіту Das S., Leibowitz G.S. випливає, що психічні вади людини належать до чинників, що підвищують уразливість до ВІЛ, які зазнають ще більшого загострення після інфікування.

Викладені результати доводять необхідність враховувати специфіку психопатологічної моделі поведінки хворих на коінфекцію ТБ/ВІЛ для розробки і введення стандартів психологічно корекції як необхідно складово патогенетичного лікування та психосоціально адаптації. Такий біопсихосоціальний підхід (BPS) вже застосовується в країнах Європи і США [13] і його втілення у вітчизняну практику, на наш погляд, сприятиме зменшенню проявів антисоціальних форм поведінки, пов'язаних з поширенням ВІЛ, поліпшить прихильність до дисциплінованого лікування, отже, буде мати протиепідемічне значення.

Висновки

1. Визначено, що у ВІЛ(+) хворих на туберкульоз існує тісний зв'язок між рівнем позашлюбних стосунків, ЗПСШ, споживанням наркотиків, з одного боку, та високою поширеністю ризикованих форм поведінки, з іншого, й, навпаки, відсутністю такого зв'язку у ВІЛ(-) хворих на туберкульоз.

2. Висока поширеність ризикованих форм поведінки серед ВІЛ(+) хворих на туберкульоз свідчить про наявність спільних соціально-демографічних і психопатологічних детермінант.

3. На основі проведених досліджень можна припустити наявність суттєвих відмінностей двох біопсихосоціальних моделей поведінки хворих на туберкульоз ВІЛ(-) і коінфікованих ВІЛ(+), що має впливати на різні підходи до психотерапевтично корекції та психосоціального супроводження цих груп.

Література

1. Чабан О.С. Ситуаційна соціокультуральна тривога: сучасні провокації та їх психосоматичні розв'язання / О.С. Чабан, О.О. Хаустова, О.Ю. Жабенко // *Нейро News: психоневрологія і нейропсихіатрія*. – 2010. – № 4 (23). (<http://neuro.health-ua.com/article/317.html>).
2. Вторичные заболевания у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / И.Ю. Бабаева, Е.Г. Кондратьева, В.В. Шаполовский, О.В. Демикова // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2008. – № 3. – С. 42-46.
3. Туберкульоз в Україні (Аналітико-статистичн. довідник за 2000-2010 рр.). – Київ, 2011. – 103 с.
4. Любаева Е.В. Социально-демографический профиль пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, в Москве / Е.В. Любаева, А.В. Кравченко, С.Н. Ениколопов // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2010. – № 3. – С. 27-31.
5. Беляева В.В. Особенности социально-психологической адаптации лиц, инфицированных ВИЧ / В.В. Беляева // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 1998. – № 5. – С. 27-29.
6. Жужгова И.В. Клинико-эпидемиологическая и индивидуально-психологическая характеристика ВИЧ-инфекции в сочетании с гемоконтактными гепатитами и наркоманией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.В. Жужгова. – СПб, 2006. – 23 с.
7. Вовк В.І. Клініко-психопатологічні розлади у хворих на ВІЛ-інфекцію та їх психокорекція: автореф. дис. ... канд. мед. наук: / В.І. Вовк. – Харків, 2008. – 21 с.
8. Коркина М.В. О некоторых психиатрических и психологических аспектах СПИДа / М.В. Коркина, В.В. Марилов, Т.Ю. Марилова // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 1989. – Т. 89, № 10. – С. 137-145.
9. Любаева Е.В. Качество жизни и индивидуально-психологические особенности личности пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / Е.В. Любаева, С.Н. Ениколопов, А.В. Кравченко // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2008. – № 3. – С. 38-42.
10. Stein J.A. Situational, psychosocial, and physical health-related correlates of HIV/AIDS risk behaviors in homeless men / J.A. Stein, A.M. Nyamathi, J.I. Zane // *Am. J. Mens Health*. – 2009. – Vol. 3(1). – P. 25-35.
11. Тухтарова И.В. Копинг-стратегии, механизмы психологической защиты и психосоциальная адаптация больных с ВИЧ-инфекцией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.В. Тухтарова. – СПб, 2003. – 23 с.
12. HIV/AIDS and mental health. – Report by the Secretariat WHO. – 124th Session. – EB124/6. – 20 November 2008. – 5 p.
13. Das S. Mental health needs of people living with HIV/AIDS in India: a literature review / S. Das, G.S. Leibowitz // *AIDS Care*. – 2001. – Vol. 23, N. 4. – P. 417-425.
14. Bruns D. An overview of biopsychosocial disorders: conceptualization, assessment and treatment of biopsychosocial risk factors for medical treatment: a collaborative approach / D. Bruns, J. Mark Disorbio Assessment // *J. Clin. Psychol. Med. Settings*. – 2009, published online 10 February (www.healthpsych.com/research/research.html)/

THE BEHAVIORAL MODEL DETERMINANTS OF PATIENTS COINFECTED WITH HIV AND TUBERCULOSIS

N.H. Slavina, O.V. Postnov, O.V. Nikitina, L.H. Averbukh, S.V. Pozdnyakov

SUMMARY. *We investigated the relationship of socio-demographic and psychological peculiarities of patients coinfecting with HIV and TB, their impact on behavior model.*

Key words: *co-infection of HIV and tuberculosis behavior model, social and psychological portrait.*

Отримано 7.11.2012 р.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

© Колектив авторів, 2013
УДК 615.281.8

В.С. Копча, Н.Г. Завіднюк, Н.А. Ничик, К.М. Легеза, І.С. Ішук, В.П. Борак СУЧАСНІ ЕТІОТРОПНІ ПРОТИВІРУСНІ ХІМІОПРЕПАРАТИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Міністерство охорони здоров'я України

Висвітлено основні відомості про сучасні етіотропні противірусні хіміопрепарати. Наведено їх поділ на протигерпетичні, протицитомегаловірусні, протигрипозні, препарати розширеного спектру й антиретровірусні. У межах кожної групи розглянуто властивості, механізм дії, токсичність препаратів.

Звернено увагу на відносно куций арсенал таких медикаментів, оскільки на сьогодні відносно ефективними є лише засоби боротьби з герпесом, грипом, гепатитами В, С і D, ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Для лікування так званих «малих» інфекцій (краснуха, кір, епідемічний паротит та ін.) ефективних противірусних засобів досі немає.

Ключові слова: противірусні хіміопрепарати.

Для противірусно терапі нині застосовуються: хіміопрепарати (етіотропні засоби), що діють безпосередньо на віруси; імуномодулятори, які коригують порушення імунітету; симптоматичні та патогенетичні засоби [1-3]. У цій статті розглядатимуться тільки етіотропні противірусні хіміопрепарати.

Противірусна терапія, на відміну від антибактерійно, володіє значно меншим арсеналом лікувальних середників. Ефективність багатьох противірусних хімічних сполук і препаратів встановлена в експериментальних дослідженнях і в результаті численних клінічних випробувань. Проте лише небагато з них дозволені для широкого практичного застосування.

Особливостями перебігу вірусно інфекції вважаються наступні теоретичні положення:

- препарати повинні володіти надійною противірусною дією при мінімальному токсичному впливі на клітини макроорганізму;

- методи застосування противірусних засобів обмежені недостатніми знаннями х фармакокінетики;

- ефективність противірусних хіміопрепаратів значною мірою залежить від захисних сил організму, напруженості імунітету;

- для практично медицини фактично недоступні методи визначення чутливості вірусів до використовуваних хіміопрепаратів.

За хімічним складом і механізмом дії противірусні засоби поділяються на: 1) хіміопрепарати; 2) інтерферони.

До противірусних хіміопрепаратів належать аномальні нуклеот(з)иди, похідні адамантану, синтетичні амінокислоти, аналоги пірофосфату, тіосемікарбазони та інші віруцидні препарати.

Існує декілька груп противірусних препаратів, які розрізняються за клініко-фармакологічними характеристиками та особливостями практичного застосування:

- протигерпетичні,
- протицитомегаловірусні,
- протигрипозні,
- препарати розширеного спектру,
- антиретровірусні.

Протигерпетичні препарати

Механізм дії – інгібіція вірусно ДНК-полімерази (табл. 1). Ера ефективно селективно противірусно терапі розпочалась із ацикловіру, який став своєрідним «родоначальником» у своїй групі і саме за його розробку американський фармаколог Гертруда Елайон в 1988 р. стала лауреатом Нобелівської премії з фізіології і медицини.

Таблиця 1

Основна характеристика протигерпетичних препаратів

Група	Препарат	Показання	Основні побічні реакції
Інгібітори вірусно ДНК-полімерази	Фоскарнет, ганцикловір, валганцикловір	Цитомегаловірусна інфекція	Нейротоксичність, гематотоксичність, розлади зору
	Ацикловір, фамцикловір, ідоксуридин, пенцикловір, валацикловір	Інфекції, спричинені герпесвірусами I, II і III типу	В основному шлунково-кишкові розлади та ураження шкіри

Ацикловір (ацигерпін, ацик, ацикловір стада, ациклогуанозин, віворакс, віролекс, гевіран, герпевір, герперакс, герпесин, зовіракс, ксоровір, лізавір, ловір, медовір, мілавір, суправіран, цевірин, цикловакс, цикловір, цикловіран, цитивір).

Механізм дії: ацикловір – аналог пуринового нуклеозиду дезоксигуанідину – компонента ДНК. Схожість структур ацикловіру і дезоксигуанідину дозволяє ацикловіру взаємодіяти із вірусними ферментами, що призводить до переривання цикла розвитку вірусу. Після проникнення ацикловіру в уражену клітину під впливом тимідинкінази вірусу ацикловір перетворюється в ацикловір-монофосфат, який ферментами клітини хазя на перетворюється в ацикловір-дифосфат. Після цього відбувається перетворення його в активну форму – ацикловір-трифосфат. Пригнічуючи вірусну ДНК-полімеразу, ацикловір трифосфат блокує синтез вірусно ДНК. У здорових клітинах концентрації ацикловіру трифосфату в 40-100 разів нижчі, ніж в клітинах, уражених вірусами, тому цитотоксичність препарату мінімальна.

Спектр активності: найчутливішими є віруси простого герпесу (*Herpes simplex*) I та II типів та *Varicella Zoster Virus*.

Існують ацикловіррезистентні штами герпес-вірусів, розповсюдженість яких при помірному імунodefіциті – 6-8 %, у пацієнтів, які тривало отримували імуносупресивну терапію, і у хворих на СНІД – до 17 %, у пацієнтів, які страждають на рецидивний герпес – до 57 %. Механізм виникнення резистентності пов'язаний зі зниженням активності чи відсутністю вірусно тимідинкінази, пошкодженням субстратно специфічності цього ферменту і появою мутацій в гені ДНК-полімерази. Потрібно враховувати, що ацикловіррезистентні штами також стійкі до валацикловіру і фамцикловіру. У цьому випадку препаратом вибору є фоскарнет.

Фармакокінетика: біодоступність при прийомі всередину низька (15-20 %). Концентрації в плазмі крові нестабільні. Ацикловір добре розподіляється в організмі, проникає через ГЕБ, досягаючи ефективних концентрацій в спинномозковій рідині. Потрапляє в слину, вагінальний секрет, сперму, внутрішньоочну рідину, в герпетичні пухирці. При місцевому застосуванні незначно всмоктується через шкіру і слизові оболонки. Екскретується переважно нирками, на 60-90 % в незміненому вигляді. Період напіввиведення 2-3 год. При нирковій недостатності може подовжуватись до 20 год.

Показання:

- інфекції, спричинені *H. simplex* I і II типів: орoлабіальний герпес, назальний герпес, генітальний герпес, герпетичний енцефаліт, неонатальний герпес;
- інфекції, спричинені вірусом *Varicella-Zoster*: вітряна віспа, оперізувальний герпес, пневмонія, енцефаліт.

Протипоказання: підвищена чутливість, тяжкі порушення функції нирок. Препарат не рекомендується в період вагітності та годування груддю.

Побічні реакції: ацикловір, як правило, добре переноситься, побічні реакції розвиваються рідко:

- місцеві – іноді відчуття жару при нанесенні на слизові оболонки; флегіти при в/в введенні;
- з боку травного каналу – диспепсії;
- нейротоксичність (як правило, при в/в введенні) – загальмованість, тремор, судоми, галюцинації, марення, екстрапірамідні розлади;
- нефротоксичність – кристалурія, обструктивна нефропатія, азотемія.

Дозування: *per os* – по 0,2 г 5 разів/добу або по 0,4 г 3 рази/добу протягом 5-10 днів; у пацієнтів з імунodefіцитом – по 0,4 г 5 разів/добу протягом 10 днів; при інфекціях *Varicella-Zoster* – по 0,8 г 5 разів/добу протягом 7 днів.

В/в (тяжкі ураження) – по 5 мг/кг кожні 8 год протягом 7 днів; при інфекціях *Varicella-Zoster* – по 10-15 мг/кг кожні 8 год протягом 2-3 тиж.

Місцево – крем або очна мазь наносяться на уражені ділянки шкіри і слизових оболонок 5-6 разів/день протягом 7 днів.

Валацикловір (валавір, вальтрекс, вальт-ровір).

Це валіновий ефір ацикловіру, по суті його попередник. У процесі всмоктування в травному каналі й печінці перетворюється в ацикловір. Має вищу біодоступність (50 %), ніж ацикловір.

Показання: див. ацикловір, профілактика цитомегаловірусно інфекції після трансплантації нирок.

Протипоказання та побічні реакції див. ацикловір. Дітям не призначається.

Дозування: застосовується лише *per os*. При генітальному герпесі (перший епізод) по 1,0 г кожні 12 год протягом 7-10 днів, при рецидивах по 0,5 г кожні 12 год 3 дні; при лабіальному та оперізувальному герпесах по 1,0 г кожні 8 год протягом 7 днів. Для профілактики цитомегаловірусно інфекції – по 0,5 г кожні 6 год протягом 3 міс.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

Пенцикловір (вектавір, денавір, феністил-пенцивір).

За хімічною структурою і спектром активності близький до ацикловіру. *In vivo*, в клітинах, що уражені вірусом, перетворюється на пенцикловір трифосфат та пригнічує синтез вірусно ДНК.

Застосовується лише місцево. Ефективніший на пізніх стадіях лабіального герпесу. Є дані про ефективність його проти деяких ацикловіррезистентних штамів вірусів. Має триваліший внутрішньоклітинний вплив, що забезпечує більш стійкий протівірусний ефект.

Показання: герпетичні ураження шкіри і слизових оболонок, спричинених *Herpes simplex*.

Протипоказання: гіперчутливість.

Фамцикловір (фамвір)

Попередник пенцикловіру, який селективно пригнічує реплікацію вірусно ДНК *Herpes simplex 1/2* і *Varicella-Zoster virus*. Біодоступність при вживанні всередину натще – 70-80 %. В організмі перетворюється в пенцикловір, який далі фосфорилується в клітинах, що уражені вірусом. Екскретується переважно нирками, на 70 % в активній формі.

Показання:

- інфекції, спричинені *Herpes simplex*: генітальний та лабіальний герпеси;
- інфекції, спричинені *Varicella-Zoster virus* у пацієнтів зі збереженим імунітетом.

Протипоказання: див. пенцикловір.

Побічні реакції: диспепсія; нейротоксичність – біль голови, запаморочення, загальмованість.

Дозування: всередину – при лабіальному герпесі по 0,5 г кожні 12 год протягом 7 днів; при генітальному герпесі по 0,25 г кожні 8 год протягом 5-10 днів; при оперізувальному герпесі по 0,5 г кожні 8 год протягом 7 днів; при тривалій супресивній терапії рецидивних форм – по 0,25 г кожні 12 год протягом 2-3 міс.

Ідоксуридин (герпезил, герпетил, герплекс, дендрид, еманіл, ідексур, іду, ідувіран, ідуридин, керацид, левойодин, офтаніду, синміол, стоксил).

Аналог тимідину, вмонтовуючись у вірусну ДНК замість тимідину, робить ДНК дефектною і відповідно пригнічує вірусну реплікацію.

Показання: кератити герпетично етіологі.

Протипоказання: гіперчутливість, глибокі виразки рогівки, годування грудьми, супутнє застосування місцевих кортикостероїдів.

Побічні реакції: почервоніння, свербіж, набряк повік, фоточутливість.

Спосіб застосування: на початку лікування по одній краплі в інфіковане око, щогодини вдень і

кожні 2 год вночі. Для профілактики рецидивів потрібно продовжувати лікування ще протягом 3-5 днів.

Протицитомегаловірусні препарати

Фоскарнет (фоскавір)

Утворює неактивні комплекси з ДНК-полімеразою герпесвірусів, у т. ч. цитомегаловірусом. Застосовується переважно тоді, коли є ацикловіррезистентність. Менше ніж у 5 % пацієнтів відзначались стійкі до фоскарнету штами цитомегаловірусу. Біодоступність низька. Висока токсичність. Вводиться лише внутрішньовенно. Проникає крізь ГЕБ.

Показання: цитомегаловірусна інфекція: ретиніт, ураження легень, травного каналу (якщо не ефективний ганцикловір чи є до нього протипоказання);

- *H. simplex* інфекції, резистентні до ацикловіру;
- інфекції *Varicella-Zoster*, резистентні до ацикловіру.

Протипоказання: вагітність, період новонародженості.

Побічні реакції: місцеві: флебіт, тромбофлебіт; нефротоксичність: проте нурія, ниркова недостатність, гострий тубулярний некроз, інтерстиціальний нефрит; порушення електролітного балансу; розлади травлення; нейротоксичність: у 25 % біль голови, галюцинації, депресія, тремор, судоми; гематотоксичність: анемія, гранулоцитопенія; гарячка; виразки на слизовій оболонці статевих органів.

Дозування внутрішньовенно: *H. simplex* інфекції: 80-120 мг/кг/добу в 2-3 введення протягом 7-21 дня; *Varicella-Zoster* інфекції: 120-180 мг/кг/добу в 2-3 введення протягом 7-14 днів; CMV інфекції: 180 мг/кг/добу в 3 введення протягом 14-21 дня.

Ганцикловір (цимевен)

У клітинах, уражених цитомегаловірусом чи герпесвірусами, перетворюється на активну форму – ганцикловір трифосфат, що пригнічує вірусну ДНК полімеразу. Порівняно з ацикловіром і його похідними значно токсичніший.

Показання:

- цитомегаловірусна інфекція: ретиніт, пневмонія, ураження травного каналу;
- профілактика цитомегаловірусно інфекції після трансплантації печінки, нирок, легень, серця, кісткового мозку.

Побічні реакції: спостерігаються часто і близько у третини пацієнтів вимагають відміни препарату: гематотоксичність: нейтропенія, тромбоцитопенія.

пенія; фактором ризику є СНІД, постійний контроль картини крові; нефротоксичність: ниркова недостатність, азотемія; фактором ризику є пацієнти після трансплантації; нейротоксичність: біль голови, загальмованість, психоз, енцефалопатія; місцеві: флебіти, препарат вводиться повільно, не швидше 1 год; розлади травлення; інші: висипка, гарячка, еозинофілія, підвищення активності печінкових ферментів.

Дозування: внутрішньовенно: 5 мг/кг кожні 12 год протягом 2-3 тиж., для профілактики: внут-

рішньовенно: 5-6 мг/кг/добу протягом 3 міс.; *per os* (після трансплантації печінки, нирок): по 1,0 г кожні 8 год під час дії протягом 3 міс.

Протигрипозні хіміопрепарати

Є три групи протигрипозних препаратів, що володіють доведеною клінічною ефективністю: блокатори M_2 -каналів (амантадин, ремантадин), інгібітори вірусно нейрамінідази (занамівір, озельтамівір) і синтетичні нуклеозиди (рибавірин, палівізумаб, табл. 2).

Таблиця 2

Основна характеристика протигрипозних хіміопрепаратів

Група	Препарат	Показання	Основні побічні реакції
Інгібітори розкриття вірусно оболонки та інгібітори нейрамінідази	Амантадин, ремантадин	Грип А	Розлади травно та нервово системи
	Озелтамівір	Грип А і В	Розлади травно системи і біль голови
	Занамівір		
Біофармацевтичні препарати	<i>Інтерферон-α, пегільований інтерферон-α</i>	<i>Гепатити В і С</i>	Грипоподібні симптоми, анорексія та втома
	Рибавірин, палівізумаб	Респіраторно-синцитіальна інфекція	Підвищення температури тіла, деякі прояви з боку травно системи

Примітка (тут і далі). Курсивом виділено інформацію про препарати, які використовуються і при інших захворюваннях.

На реальну ефективність будь-яких протигрипозних хіміопрепаратів можна розраховувати передусім за умови їх використання лише у перші 24-48 год від маніфестації клінічних проявів хвороби, причому їх дієвість прогресивно знижується вже з перших годин розвитку недуги. Крім того доведено, що чутливість вірусів грипу до існуючих противірусних препаратів вибірково й не завжди достатня [4].

Слід зазначити, що застосування для лікування і профілактики грипу багатьох інших повсюднорекламованих препаратів, таких як арбідол, амбен, інгавірин, дибазол, оксолінова мазь, теброфен, флореналь, інтерферон у вигляді носових крапель і багатьох інших, не має достатніх підстав з погляду доказової медицини, оскільки їх ефективність не вивчалася в рандомізованих клінічних дослідженнях.

Блокатори M_2 -каналів

Механізм дії. Противірусний ефект амантадину і ремантадину реалізується шляхом блокування особливих іонних M_2 -каналів вірусу грипу А, у зв'язку з чим порушується його здатність проникати в клітини і вивільняти рибонуклеопротеїд. Тим самим пригнічується найважливіша стадія реплікації вірусів. Оскільки препарати діють на ранній стадії

реплікації вірусу грипу А, то їх ефект від їх застосування можливий тільки у разі профілактичного вживання (якщо епідемія зумовлена вірусом А, профілактична ефективність досягає 70-90 %) або за умови лікування в початковому періоді хвороби. Ремантадин також пригнічує арбовіруси, які є збудниками кліщового енцефаліту (рекомендується тільки його профілактичне призначення).

У процесі застосування можливий розвиток резистентності, частота якої до 5-го дня лікування може досягати 30 %.

Амантадин

Дози: внутрішньо 100 мг кожні 12 год, у пацієнтів старше 65 років – не більше 100 мг/добу. Дітям старшим 1 року: 5 мг/кг/добу (але не більше 150 мг) у 2 прийоми.

Ремантадин (ремавір, римантадин)

Дози. Для лікування грипу А у дорослих протягом першого дня – по 100 мг (2 таблетки) 3 рази на день, на другий та третій дні – по 100 мг 2 рази на день, на четвертий і п'ятий дні – по 100 мг 1 раз на день. Протягом першого дня захворювання можливе вживання по 3 таблетки 2 рази на день або 6 таблеток одноразово. Дітям віком від 7 до 10 років – по 50 мг (1 таблетка) 2 рази на день, від 11 до 14 років – по 50 мг 3 рази на день. Три-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

валість курсу лікування – 5 днів. Для профілактики грипу А призначають дорослим по 50 мг 1 раз на день. Курс – близько 30 днів.

Для профілактики енцефаліту вірусно етіологі відразу після укусу кліща, але не пізніше 48 год, дорослим – по 100 мг 2 рази на день протягом 3 днів. В окремих випадках допустима профілактика кліщового енцефаліту (без укусу кліща) по 50 мг 2 рази на день протягом 15 днів.

Застереження! В окремих випадках прийом амантадину і ремантадину може супроводжуватися диспепсіями (біль у животі, порушення апетиту, нудота), а також порушеннями з боку центральної нервової системи (сонливість, безсоння, біль голови, запаморочення, порушення зору, дратливість, ейфорія, парестезії, тремор, судоми). Призначення їх вагітним, при годуванні грудьми, а також у дітей до 1 року украй небажане. У людей старше 65 років зростає ризик розвитку небажаних реакцій з боку травного каналу і нервової системи.

Амантадин і ремантадин послаблюють дію протиепілептичних лікарських засобів. Їх токсичність зростає при поєднанні з антихолінергічними і антигістамінними препаратами, антидепресантами, похідними фенотіазину, алкоголем. Парацетамол та ацетилсаліцилова кислота зменшують ефективність ремантадину.

Інгібітори нейрамінідази

Механізм дії. При пригніченні нейрамінідази (сіалідази) – одного з ключових ферментів, що беруть участь у реплікації вірусів грипу А і В, порушується здатність збудників проникати в здорові клітини, гальмується вихід віріонів з інфікованої клітини і зменшується їх стійкість до інактивуючої дії слизистого секрету дихальних шляхів. Крім того, інгібітори нейрамінідази зменшують продукцію деяких цитокінів, перешкоджаючи розвитку місцевої запальної реакції і послаблюючи системні прояви вірусної інфекції.

Інгібітори нейрамінідази мають менше побічних ефектів, а резистентність виникає рідше (лише 2-5 %), ніж до амантадинів.

Озельтамівір (таміфлю)

Дози: внутрішньо дорослим і дітям старшим 12 років: для лікування – 0,075-0,150 г кожні 12 год протягом 5 днів. Лікування потрібно розпочинати в перший або другий день появи симптомів грипу. Допускається використання озельтамівіру з профілактичною метою.

Занамівір (реленза)

Дози: інгаляційно дорослим і дітям старшим 7 років: 100 мг кожні 12 год протягом 5 днів.

Застереження! Використання озельтамівіру може супроводжуватися диспепсіями (біль у животі, нудота, блювота, діарея), порушеннями з боку центральної нервової системи (біль голови, запаморочення, безсоння, загальна слабкість, ейфорія, загальмованість), а також катаральними явищами (закладеність носа, біль у горлі, кашель).

Занамівір може спричиняти ще й бронхоспазм (у пацієнтів з бронхіальною астмою або обструктивним бронхітом) і синусит.

Призначення цих препаратів під час вагітності або лактації допускається тільки у випадках крайньої необхідності – тільки тоді, коли очікувана перевага від їх застосування перевищує потенційний ризик для плоду або малюка [5].

Достатньо доказової бази щодо ефективності багатьох інших «противірусних» препаратів (арбідол, протеклазид, імунофлазид, аміксин, амізон, імунофлазид, гропрінозин, інгавірин, нуклекс та багато інших) немає.

Синтетичні нуклеозиди

Механізм дії: пригнічення синтезу РНК і ДНК вірусів за рахунок блокування синтезу гуанізинтрифосфату.

Рибавірин (верорибавірин, копегус, лівел, ребетол, рибавін, рибавірин медуна, рибамідил, рибарин).

Дози: дорослим по 0,2 г *per os* після їди 3-4 рази на добу протягом 5 днів. Дітям – 10 мг/кг/добу.

На сьогодні на різних стадіях клінічних випробувань перебуває ще ряд препаратів (табл. 3).

Таблиця 3

Перспективні препарати проти грипу

Препарат	Фірма-виробник	Механізм дії	Переваги порівняно з відомими препаратами	Примітка
1	2	3	4	5
CS-8958 (перамівір)	BioCryst Pharmaceuticals	Пригнічення нейрамінідази	CS-8958 – пролонгований препарат, який глибоко проникає в легені і залишається активним протягом тижня	Внутрішнє застосування перамівіру недостатньо ефективне. На сьогодні проходить багатоцентрове плацебо-контрольоване клінічне випробування форма для в/в введення

1	2	3	4	5
Флудаза	NexBio	Блокування зв'язування вірусно частинки з клітиною	Флудаза блокує рецептор сіалово кислоти, який опосередковує проникнення вірусу в клітину, і тому ефективна відносно всіх штамів	Тривають клінічні випробування
G00101	Galenea	Активация РНК	Використовує ДНК для активації внутрішньоклітинного захисного механізму. Показана ефективність G001498 відносно штамів H5 і H7 вірусу пташиного грипу в дослідках на мишах	Тривають клінічні випробування
G001498	Alnylam Pharmaceuticals			
Ньюджин	AVI BioPharma	Блокування вірусних генів за допомогою антисмислово ДНК	Синтетичні ДНК-ланцюги зв'язуються з вірусною РНК і блокують функціонування. Очікують, що препарат буде ефективним відносно більшості штамів	Тривають випробування на тваринах

ПРЕПАРАТИ РОЗШИРЕНОГО СПЕКТРУ

До таких препаратів належать інтерферони (ІФН), аналоги нуклеотидів і нуклеозидів (АН), а також інгібітори протеаз (ІП) вірусів.

Інтерферони

Інтерферон – це білкова молекула, яка є одним з цитокінів, сигнальних молекул, що відіграють важливу роль в роботі імунної системи. Могутнім індуктором синтезу ІФН є дволанцюжкова РНК, тому РНК-вмісні віруси активують синтез сильніше, ніж ДНК-вмісні.

В організмі людини виробляється близько 20 видів – ціла родина інтерферонів, які підрозділяють на два типи: І і ІІ.

ІФН І типу – α , β , ω , тета – продукуються і секретуються більшістю клітин організму у відповідь на дію вірусів і деяких інших агентів. До ІФН ІІ типу належить інтерферон- γ , який продукується клітинами імунної системи у відповідь на дію чужорідних агентів. α - і β -інтерферони зв'язуються з рецепторами α -інтерферону, тоді як γ -інтерферон – з іншими, але схожими рецепторами.

Найважливіші функції ІФН:

- антивірусна – через активацію синтезу ферментів та інгібіторів, що блокують початок трансляції, руйнують молекули іРНК та ін.;
- імуномодулювальна – впливають на фагоцитоз, кілерну активність, імунний апоптоз, експресію комплексу HLA та ін.;
- протипухлинна й радіопротективна.

ІФН видоспецифічні. Кожен біологічний вид, здатний до їх утворення, продукує свої унікальні

продукти, схожі за структурою й властивостями, але не здатні проявляти перехресний антивірусний ефект (тобто діяти в умовах організму іншого виду).

Механізм антивірусної дії. ІФН індують «антивірусний стан» клітини (резистентність до проникнення або блокада репродукції вірусів). Блокада репродуктивних процесів при проникненні вірусу в клітину обумовлена пригніченням трансляції вірусної мРНК. При цьому протівірусний ефект ІФН не спрямований проти конкретних вірусів, тобто ІФН не володіють вірусоспецифічністю. Це пояснює їх універсально широкий спектр антивірусної активності.

ІФН взаємодіє з інтактними, ще неінфікованими клітинами, перешкоджаючи реалізації репродуктивного циклу вірусів за рахунок активації клітинних ферментів (протеїназ). «Антивірусний стан» клітини розвивається протягом декількох годин після введення інтерферонів або індукції їх синтезу. При цьому протівірусна дія виявляється навіть при зараженні клітин інфекційними РНК. ІФН не проникають в клітини, а взаємодіють зі специфічними мембранними рецепторами (гангліозиди або аналогічні структури, що містять олігоцукри).

ІФН діють невибірково, блокуючи синтез не тільки вірусних, але й клітинних РНК і білків, що, ймовірно, і призводить до загибелі зараженої клітини. У змішаних культурах ІФН-чутливих та ІФН-резистентних клітин «антивірусний стан» чутливих клітин поширюється і на популяції резистентних клітин.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

Спочатку препарати інтерферону отримували тільки з клітин донорської крові. Вони так і називались – лейкоцитарні інтерферони. В 1980 р. розпочалася епоха рекомбінантних, або генно-інженерних, інтерферонів. Їх виробництво стало значно дешевшим, а самі препарати – безпечнішими, оскільки не містять сторонніх домішок, а при їх виробництві не використовується донорська кров, яка може бути контамінована різними збудниками. У цілому лікувальний потенціал рекомбінантних ІФН значно вищий, ніж в аналогічних природних препаратів.

Для лікування хворих на гепатит С використовується переважно ІФН- α . Розрізняють «прості» («короткоживучі», «короткі») та пегільовані (пегінтерферон α -2a і пегінтерферон α -2b) інтерферони.

На жаль, «короткі» ІФН швидко руйнуються і виводяться, що необхідно коригувати частим (щоденним чи через 1-2 доби) парентеральним введенням. Тому концентрація лікувальної речовини у крові весь час «скаче». А для успішного й ефективного пригнічення реплікації вірусів в організмі дуже важливо, щоб концентрація ІФН весь час утримувалася на стабільно високому рівні. Тому, при використанні «коротких» ІФН багато вірусів виживають навіть після тривалого терміну терапії. Зазначені препарати часто спричиняють небажані побічні ефекти. Зокрема вони володіють мієло-, нейро-, кардіо-, ентеротоксичністю, а також здатні ініціювати вироблення аутоантитіл проти щитоподібно залози та й проти самих ІФН.

«Короткі» інтерферони в ЄС і США практично не застосовуються, проте у нас, через їх відносно меншу ціну, використовуються досить часто. У терапії гепатиту С застосовують обидві форми «коротких» ІФН- α : інтерферон α -2a та інтерферон α -2b (що розрізняються однією амінокислотою). Асортимент «коротких» ІФН досить широкий. Вони випускаються багатьма виробниками під різними назвами.

Дія усіх цих препаратів майже ідентична. Залежно від вмісту амінокислот є інтерферони α -2a та α -2b, які суттєво не відрізняються. Різниця у ціні часто суттєва, що зумовлено передусім популярністю і досвідом клінічного застосування.

Інтерферон α -2a (альвірон, віферон, реаферон, роферон-А та ін.).

Форми випуску: флакони і ампули по 1, 3, 9 і 18 млн МО порошку для приготування розчину для ін'єкцій.

Інтерферон α -2b (альтевір, альфарекін, альфарона, біоферон, еберон, інтераль, інтрон-А, лаферобіон, лаферон, реалдирон та ін.).

Форми випуску: флакони і ампули по 1, 3, 5, 6, 10 млн МО порошку для приготування розчину для ін'єкцій.

Оскільки інтерферони руйнуються в травному каналі, то застосовуються вони лише парентерально. Внутрішньом'язове введення забезпечує 80 % біодоступність. Максимальна концентрація в крові – через 3-4 год. Період напіввиведення – 2-4 год.

Показання:

- хронічний гепатит В за наявності реплікації вірусу і підвищеного рівня трансаміназ;
- гострий гепатит С;
- хронічний гепатит С (HCV РНК в сироватці крові), підвищений рівень трансаміназ.

Усі *побічні реакції* поділяються на ранні (відразу після призначення) та пізні (виникають на 2-6-ий тиж. терапії, стають причиною відміни інтерферонів).

Ранні: грипоподібний синдром із підвищенням температури тіла, міалгією, болями в очних яблуках. Як правило, він зникає після 4-5-ї ін'єкції і не потребує відміни чи зниження дози.

Пізні: гематотоксичність – анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз; нейротоксичність – сонливість, депресія, рідко судом; кардіотоксичність – аритмія, транзиторна кардіоміопатія, артеріальна гіпотензія; аутоімунний тиреоїдит; гіперліпідемія; алопеція, шкірні висипання.

Протипоказання

Абсолютні: психоз (на момент лікування чи в анамнезі); тяжка депресія; нейтропенія чи тромбоцитопенія; тяжка патологія серця; декомпенсований цироз печінки; неконтрольовані судом; трансплантація органів (крім печінки).

Відносні: аутоімунні захворювання; неконтрольований діабет.

На зміну «коротким» прийшли пегільовані (з пролонгованою активністю) ІФН, які сконструйовані особливим чином: завдяки додатковій молекулі – бісмонетоксиполіетиленгліколю (ПЕГ), кон'юговано з білком рекомбінантного інтерферону- α , вони надовго «зависають» у кров'яному руслі людини і можуть ефективно й стабільно пригнічувати розмноження вірусів. Ця особливість пегільованих ІФН дозволяє вводити їх тільки раз на тиждень. Антитіла до ПЕГ ІФН не утворюються, небажана побічна дія дещо зменшується, а ефективність лікування значно зростає. Щоправда,

зазначені препарати значно дорожчі, ніж «короткі» ІФН. В Україні зареєстровані тільки 2 пегільовані препарати: ПЕГ-інтерферон- $\alpha 2a$ (пегасис) та ПЕГ-інтерферон- $\alpha 2b$ (пегінтрон).

Пегінтерферон $\alpha 2a$ (пегасис)

Шприц-ручки по 135 та 180 мкг.

Застосування – при хронічному гепатиті В чи С. Монотерапія – 180 мкг/тиж. протягом 48 тиж. Комбінована терапія при хронічному гепатиті С:

- генотип 1, 4 – 180 мкг/тиж.+рибавірин 1000-1200 мг/день протягом 48 тиж.,
- генотип 2, 3 – 180 мкг/тиж.+рибавірин 800 мг/день протягом 24 тиж.

Пегінтерферон $\alpha 2b$ (пегінтрон)

Флакони по 50, 80 и 100 мкг порошку для приготування розчину для ін'єкцій.

Застосування – при хронічному гепатиті С. Монотерапія – 1 мкг/кг/тиж. протягом року. Комбінована терапія: 1,5 мкг/кг/тиж. (+рибавірин 800-1400 мг залежно від маси тіла), генотип 1: лікування триває 48 тиж.; генотип 2/3: лікування триває 24 тиж.

Аналоги нуклеотидів і нуклеозидів

Відносно новим напрямом противірусно терапі є використання препаратів прямо проти вірусно дії з групи аналогів нуклеотидів і нуклеозидів. У механізмі дії АН важливу роль відіграють ферменти підкласу фосфотрансфераз (кінази), що каталізують перенесення кінцево фосфатно групи нуклеозидтрифосфатів. Відбувається фосфорилування активно речовини препарату з утворенням сполуки, здатно конкурувати з природним субстратом; у результаті аналог вбудовується в ДНК (РНК) вірусу. Інкorporація аналога в певні ділянки нуклеоново кислоти приводить до розриву ланцюга і припинення реплікації. Противірусна активність аналога нуклеот(з)иду визначається рівнем його конкуруючо активності.

Рибавірин (верорибавірин, колегус, лівел, ребетол, рибавін, рибавірин медуна, рибамідил, рибарин) – аналог гуанозину. Попри широке і практично обов'язкове використання у комплексній терапії хворих на хронічний гепатит С (ХГС), досі вивчений недостатньо. Як конкурентний інгібітор зменшує вміст внутрішньоклітинного пулу гуанозину трифосфату, опосередковано впливаючи на синтез вірусних нуклеоновокислот.

Ламівудин – АН, зареєстрований в Україні для лікування хворих на хронічний гепатит В (ХГВ). Є аналогом дезоксицитидину. Під впливом клітинних кіназ перетворюється в ламівудину трифос-

фат. Конкуруючи з ендogenousним субстратом, пригнічує ДНК-полімеразу вірусу гепатиту В (ВГВ).

Інші АН, які використовуються для лікування хворих на ХГВ.

Адефовір – аналог аденозинмонофосфату. Під впливом клітинних кіназ фосфорилує з утворенням адефовіру дифосфату. Конкуруючи з природним субстратом, вбудовується в ДНК ВГВ, порушуючи синтез.

Ентекавір – вуглеводний аналог 2-дезоксигуанозину. Фосфорилує з утворенням активного трифосфату. Пригнічує реплікацію вірусу на різних етапах: інгібує праймінг полімерази і зворотну транскриптазу пригеномно ДНК.

Телбівудин – аналог тимідину. Фосфорилує в активну форму трифосфату. Телбівудин-5'-трифосфат, конкуруючи з тимідин-5'-трифосфатом, що входить у структуру вірусно ДНК, обриває ланцюжок і пригнічує реплікацію вірусу.

Тенофовір – аналог аденозин-5'-монофосфату. За механізмом дії близький до адефовіру, проте краще переноситься, що дозволяє призначати його в більшій дозі (300 мг/добу проти 10 мг/добу) і відповідно ефективніший. Зареєстрований в Україні для лікування ще й ВІЛ-інфекції під назвою *Віреад* [5].

Нові аналоги нуклеот(з)идів

На сьогодні закінчують клінічні випробування (III фаза дослідження) 2 нові препарати для лікування хворих на ХГВ: *емтрицитабін* і *клевудин*. На етапі доклінічних випробувань (II фаза дослідження) перебувають ще *прадефовір*, *ремофовір* і *валторцитабін*.

Застереження! У процесі терапії АН виникають мутації певних генів вірусу, унаслідок чого ВГВ стає резистентним до противірусної дії окремих препаратів. АН суттєво відрізняються за здатністю спричиняти мутації, що призводять до розвитку резистентності до окремих препаратів. Найчастіше резистентність виникає до ламівудину (до 71 %), дещо рідше – до адефовіру (до 29 %), телбівудину (до 22 %), майже не розвивається до ентекавіру і тенофовіру (<1 %) [6]. Потенційно кожен випадок ВГВ-інфекції має варіант, стійкий до того чи іншого препарату. Для практичної медицини: попередній скринінг пацієнтів на мутації медикаментозної резистентності ВГВ необхідний для вибору оптимального препарату.

Точна тривалість лікування хворих на ХГВ АН не визначена. Видалення з організму закрито кільцеподібно ДНК ВГВ можливе тільки після загибелі гепатоцитів, а репродукція вірусів відбу-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

вається набагато швидше, ніж руйнування інфікованих клітин, тим більше, що заражена більшість гепатоцитів. Тому немає підстав очікувати швидкого ефекту. Терапія продовжується роками й досі вирізняється украй низькою ефективністю.

Інгібітори протеази

На сьогодні у США і краях ЄС затверджена нова схема високоактивно трьохкомпонентно терапі хворих на ХГС (1-й генотип HCV) із застосуванням ПЕГ-інтерферону, рибавіріну й одного з інгібіторів протеази – боцепревіру або телупревіру.

Зокрема **боцепревір** призначається після 4-тижневої терапі ПЕГ-інтерфероном і рибавіріном («вступна фаза») у дозі 800 мг 3 рази на добу під час дії. HCV RNA досліджується на 4-, 8- і 12-ий тижні лікування. Якщо HCV RNA не виявляється, то лікування боцепревіром триває тільки 24 тижні (загальна тривалість терапі – 28 тижнів).

Прогнозується, що в осяжному майбутньому від застосування інтерферонів при хронічних гепатитах В, С, D зовсім відмовляться, на зміну яким придуть тільки новітні аналоги нуклеот(з)идів та інгібітори протеази.

Антиретровірусні хіміопрепарати

Антиретровірусні препарати (АРВП) застосовують для терапі і профілактики ВІЛ-інфекції.

Загальні показання до застосування АРВП.

- Лікування інфекції, викликано ВІЛ-1 і ВІЛ-2 (зидовудин, ставудин, диданозин, ламівудин, абакавір). Профілактика перинатально ВІЛ-інфекції (зидовудин). Хіміопротифілактика ВІЛ-інфекції у новонародженого (зидовудин). Хіміопротифілактика парентерального зараження ВІЛ (зидовудин, ставудин, диданозин, ламівудин, абакавір).

Залежно від принципу дії АРВП поділяють на класи (табл. 4):

інгібітори зворотної транскриптази:

- нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотно транскриптази ВІЛ (НІЗТ) – **тенофовір, зидовудин, диданозин, ламівудин, ставудин, абакавір, емтрицитабін**;

- нунуклеозидні інгібітори зворотно транскриптази ВІЛ (ННІЗТ) – **ефавіренс, невірапін, етравірін**;

- інгібітори протеази ВІЛ (ІП) – **атанавір, лопінавір, дарунавір, фосампренавір, саквінавір**;

- інгібітори інтегрази (ІІ) – **ралтегравір (GS9137) і елвітегравір (MK-0518)**;

- інгібітори злиття/проникнення (ІЗ) – **енфувіртид**.

Рішення про початок антиретровірусної терапі (АРТ) повинно базуватися на результатах двох

вимірювань числа лімфоцитів CD4, зроблених з інтервалом не менше 7 днів, оскільки цей показник сам по собі схильний до коливань. За наявності у пацієнта гострого інтеркурентного захворювання повторний підрахунок лімфоцитів CD4 проводять тільки після його лікування. Пацієнтам з опортуністичними інфекціями потрібно починати АРТ незалежно від числа лімфоцитів CD4. Для того, щоб терапія впродовж тривалого часу була ефективною, необхідно суворе дотримання призначеної схеми лікування, починаючи з першого дня – щоденний прийом усіх препаратів в призначених добових дозах протягом всього часу лікування.

Для схем АРТ першого ряду рекомендується комбінація двох НІЗТ з ефавіренсом. Якщо цей препарат використовувати не можна, його замінюють на посилений ритонавіром ІП або невірапін; прийнятна заміна ефавіренсу на третій НІЗТ або ралтегравір. Одним з двох НІЗТ має бути ламівудин або емтрицитабін, які володіють подібною ефективністю і не мають клінічно значущих побічних ефектів; ці препарати взаємозамінні. Другим НІЗТ має бути один з п'яти препаратів: тенофовір > абакавір > зидовудин > диданозин і ставудин. Переваги тенофовіру і абакавіру – краща переносність і кращий профіль медикаментозної резистентності. Використання абакавіру дає надалі більший вибір НІЗТ для комбінації з ІП у схемах другого ряду, якщо схема першого ряду втрапить ефективність. Обидва препарати приймають 1 раз на добу (на відміну від аналогів тимідину, що вимагають дворазового вживання). Недоліками цих препаратів є висока ціна, проблеми з доступністю і труднощі ліцензування.

Інші НІЗТ та інші комбінації не рекомендуються для АРТ першого ряду (наприклад, комбінація тенофовіру з диданозином). Такі комбінації суворо протипоказані: зидовудин і ставудин; ламівудин і емтрицитабін; диданозин і ставудин, особливо у вагітних.

Якщо схема АРТ першого ряду неефективна, рекомендується перевести пацієнта на схему другого ряду, змінивши всі АРВП. Як оптимальне рішення рекомендують посилені ритонавіром ІП, доповнені двома НІЗТ (попередньо визначають медикаментозну стійкість збудника до препаратів). Заміняють, як мінімум, два препарати.

Різні препарати пригнічують вірус на різних стадіях життєвого циклу. Деякі препарати включають відразу два або три противірусні середники одного або різних класів.

Основна характеристика антиретровірусних препаратів [7]

Група	Препарат	Показання	Основні побічні реакції
Нуклеозидні інгібітори зворотно транскриптази	Абакавір, диданозин, емтрицитабін, ламівудин, ставудин, тенофовір, зидовудин	В основному ВІЛ-інфекція, в комбінації з іншими АРВП. Ламівудин також використовують у лікуванні хворих на гепатит В	Розлади травно , нервово , кістково-м'язово , кровотворно систем; метаболічні порушення, включаючи панкреатит; ураження печінки і шкіри, лактозний ацидоз, ліподистрофія
	Адефовір, дипівоксил, ентекавір, телбівудин	Гепатит В	
Ненуклеозидні інгібітори зворотно транскриптази	Ефавіренз, невірапін	ВІЛ-інфекція, як правило, в комбінації з іншими АРВП	Розлади травно , нервово , кістково-м'язово , кровотворно систем; метаболічні порушення, включаючи панкреатит; ураження печінки і шкіри, ліподистрофія. Ефавіренц тератогенний
Інгібітори протеази	Ампренавір, атазанавір, дарунавір, фозампренавір, індинавір, лопінавір, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, тимпренавір	ВІЛ-інфекція, як правило, в комбінації з іншими АРВП	Розлади травно , нервово , кістково-м'язово , кровотворно систем; метаболічні порушення, включаючи панкреатит; ураження печінки і шкіри
Інгібітори злиття ВІЛ з клітиною хазя на	Енфурвітид	ВІЛ-інфекція, як правило, в комбінації з іншими АРВП	Розлади нервово , травно системи та ураження шкіри
Інгібітори інтегрази	Рателгравір	ВІЛ-інфекція (рефрактерна до інших препаратів)	В основному розлади травно системи та метаболічні розлади
Антагоністи хемокінових рецепторів (CCR5)	Маравірок	ВІЛ-інфекція (CCR5 залежна)	Розлади травно та нервово системи

Нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотно транскриптази

В основі структури всіх НІЗТ лежить один з аналогів природного нуклеозиду (тимідин, аденін, цитидин або гуанін), що обумовлює загальну властивість метаболітів кожного з препаратів блокувати зворотну транскриптазу ВІЛ (зворотна транскриптаза – РНК-залежна ДНК-полімераза, що використовує молекули РНК як матрицю для синтезу комплементарного ланцюга ДНК; називається так тому, що більшість процесів транскрипції в живих організмах відбуваються в іншому напрямку, а саме, з молекули ДНК синтезується РНК-транскрипт) і вибірково пригнічувати реплікацію вірусно ДНК. Під дією відповідних ферментів препарати метаболізуються з утворенням трифосфатів, які і проявляють фармакологічну активність. Здатність препаратів цієї групи пригнічувати зворотну транскриптазу ВІЛ у сотні разів вища, ніж здатність пригнічувати ДНК-полімеразу людини. НІЗТ активні

в інфікованих ВІЛ Т-клітинах і макрофагах, пригнічують ранні стадії життєвого циклу вірусу.

Ненуклеозидні інгібітори зворотно транскриптази ВІЛ

До групи ННІЗТ належать **невірапін, ефавіренз, етравірин**. Вони активні відносно гостро інфікованих клітин. Механізм дії полягає в безпосередньому блокуванні ЗТ і пригніченні життєвого циклу вірусу на ранніх стадіях. ННІЗТ не є проліками, м не потрібно метаболізуватися для того, щоб стати активними, – варто просто потрапити до клітини. В результаті блокування ЗТ зв'язується з набагато меншою кількістю нуклеотидів і таким чином гальмується весь процес синтезу ДНК. Головна проблема ННІЗТ – формування перехресно резистентності. Достатньо всього однієї мутації, щоб виключити з АРТ цілу групу препаратів ННІЗТ. Більш того, резистентність розвивається дуже швидко, що пов'язано з тривалим періодом напіввиведення препаратів. Затримуючись надов-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

го в організмі, ННІЗТ провокують мутації вірусу. Відомо, що навіть один пропуск прийому препарату може призвести до появи мутації. ННІЗТ надійно увійшли до схем першого ряду, проте зросла і первинна резистентність до цієї групи препаратів (чим довше людина приймає ННІЗТ, тим більше виникає резистентних штамів, які можуть передаватися статевим партнерам).

Всі ННІЗТ метаболізуються ферментами печінки, тому навантаження на печінку істотно зростає, що може призвести до виникнення токсичного гепатиту. Одним з найважливіших побічних ефектів ННІЗТ є гепатит у разі застосування невірної дози і токсична дія на центральну нервову систему ефавіренца.

Інгібітори протеази ВІЛ

До інгібіторів протеази ВІЛ належать **нелфінавір, ритонавір, атазанавір, фосампренавір, дарунавір** [5, 8].

Механізм дії. Протеаза ВІЛ – фермент, необхідний для протеолітичного розщеплення поліпротеїнових попередників вірусу на окремі білки, що входять до складу ВІЛ. Розщеплення вірусних поліпротеїнів українське важливе для дозрівання вірусу, потрібного для інфікування. ІП блокують активний центр ферменту і порушують утворення білків вірусного капсиду. Препарати цієї групи пригнічують реплікацію ВІЛ, зокрема при резистентності до інгібіторів зворотної транскриптази, в результаті чого формуються незрілі вірусні частинки, нездатні до інфікування інших клітин.

Інгібітори інтегрази

Клас інгібіторів інтегрази ВІЛ на сьогодні представлений двома препаратами: ралтегравіром (GS9137) і елвітегравіром (МК-0518). Механізм дії полягає в блокуванні вбудовування вірусного ДНК в ДНК клітини-хазяїна (блокує етап інтеграції ДНК). До переваги цієї групи належить добра переносність, проте поки що даних про токсичні ефекти зібрано дуже мало. Крім того, доведена перекресна резистентність ВІЛу до препаратів цієї групи.

Інгібітори злиття/проникнення

Таким препаратом є **енфувіртин**. Механізм дії: препарат, специфічно зв'язуючись з глікопротеїном gp41 ВІЛ-1 поза клітиною і пригнічуючи його структурне реаранжування, блокує проникнення вірусу всередину клітини. Не потребує внутрішньоклітинної активації. Протівірусна активність обумовлена взаємодією з іншою повторюваною семиразовою ділянкою HR1 у природному gp41 на поверхні вірусу. Використовують тільки в комбінації з іншими АРВП.

Основні побічні ефекти АРВП

Загальні: нездужання, втомлюваність, гарячка, грипоподібний синдром, задишка, кашель, больовий синдром різної локалізації, астения.

З боку центральної і периферичної нервової системи, психічної сфери: біль голови, запаморочення, безсоння, парестезія, сонливість, судороги, зниження швидкості мислення, тривога, депресія; *системи кровотворення:* анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, апластична анемія; *травно-системи:* нудота, блювання, порушення смаку, діарея, біль у животі, метеоризм; *шкіри і її придатків:* свербіж, висипання, пігментація нігтів і шкіри, кропив'янка, підвищене потовиділення; *серцево-судинної системи:* кардіоміопатія, дихальної системи: кашель; *опорно-рухового апарату:* міалгія, міопатія; *сечовидільної системи:* прискорене сечовипускання; *ендокринної системи та обміну речовин:* гінекомастія, молочнокислий ацидоз.

Окремою темою є дослідження протівірусної активності «імунотропних» препаратів (численних так званих імуностимуляторів та імуномодуляторів). Мода на зміцнення імунітету прийшла відносно недавно, але спричинила справжній стрибок у виробництві імуноукріплюючих засобів. Немає сенсу зупинятися на кожному з них детально: сама концепція необхідності їх створення береться під сумнів. Річ у тому, що імунна система людини нестабільна. Способів визначення ефективності в окремий момент не придумано, як, втім, і способів спрямованої корекції [9]. Попри те, що виробники «імуностимуляторів» та «імуномодуляторів» декларують практично універсальну протівірусну активність, нібито обумовлену посиленням неспецифічно та специфічно опірності організму, лише поодинокі дослідження, присвячені «імунотропним» препаратам, повною мірою відповідають принципам доказової медицини і належать до найвищого ступеня доказовості (рівень А) [9-11]. Тому, на наше переконання, самостійне значення такої «імуноорієнтованої протівірусної терапії» відсутнє, а допоміжне – сумнівне. Виняток – індуктори інтерферону й вакцини (анатоксини), які діють на конкретні збудники чи їх токсини опосередковано.

Узагальнюючи представлені результати, слід підкреслити, що соціальне замовлення на протівірусні препарати було сформоване десятки років тому. І сучасна медицина має в своєму розпорядженні певний арсенал засобів боротьби з герпесом, грипом, гепатитами В, С і D, ВІЛ-інфекцією/

СНІДом. Однак для лікування так званих «малих» інфекцій (краснуха, кір, епідемічний паротит та ін.) ефективних протівірусних засобів досі немає.

Література

1. Чувиров Г.Н. Актуальные вопросы противовирусной терапии / Г.Н. Чувиров, Т.П. Маркова // Русс. мед. журн. – 2002. – № 3. – С. 115-118.
2. Beers M.H. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy / M.H. Beers, R. Berkow. – New York: Rahway Merck Research Laboratories, 1999. – 322 p.
3. Spickett G. Oxford Handbook of clinical Immunology / G. Spickett. – New York: Oxford University Press Inc., 1999. – 460 p.
4. Лоуренс Д.Р. Клиническая фармакология / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Бенитт. – М.: Медицина, 1991. – 380 с.
5. МОЗ Укра ни. Довідник лікарських засобів (електронний ресурс): випуск шостий. – Ки в, 2012. – <http://pharmas-center.kiev.ua>
6. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках / [Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, А.Б. Герасун и др.]. – Львов: Кварт, 2012. – 122 с.
7. Rang & Dale's Pharmacology, 7th Edition. – <http://www.us.elsevierhealth.com/Veterinary-Medicine/Pharmacology/book/9780702034718/Rang-and-Dales-Pharmacology/>
8. Клінічний протокол антиретровірусно терапі ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Затверджено наказом МОЗ Укра ни № 551 від 12.07.2010 р.: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>
9. 7 видов лекарств с мифическим действием. – <http://medpred.ru/7-vidov-lekarstv-s-mificheskim-deiystviem.html>

10. Новые аспекты применения иммуномодулирующей терапии у пациентов из групп риска / [Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, В.А. Ревякина и др.] // Поликлиника. – 2007. – № 6. – С. 95-98.

11. Иммуноориентированная терапия при инфекционных заболеваниях в педиатрии / [Э.Н. Симованьян, Л.В. Осидак, В.Н. Тимченко и др.] // Там же. – 2007. – № 1. – С. 58-61.

MODERN CAUSAL ANTIVIRAL DRUGS

V.S. Kopcha, N.H. Zavidnyuk, N.A. Nychyk, K.M. Leheza, I.S. Ishchuk, V.P. Borak

SUMMARY. The basic information about the modern causal antiviral drugs is presented. Their division into antiherpethetical, anticytomegaloviral, antiinfluenza, drugs of extended-spectrum and antiretroviral also is shown. Within each group discussed properties, mechanism of action, toxicity.

Attention is focused on a relatively short tail arsenal of drugs, because now there are effective means only against herpes, influenza, hepatitis B, C and D, HIV-infection/AIDS. For the treatment of so-called «minor» infections (rubella, measles, mumps, etc.) effective antiviral agents still absent.

Key words: antiviral chemotherapy.

Отримано 20.12.2012 р.

© Бондаренко А.М., 2013
УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-085.275.4

А.М. Бондаренко

АНТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ЦИКЛОФЕРОНУ В ЕТІОТРОПНІЙ ТЕРАПІЇ ГЕПАТИТУ С

Центр діагностики і терапії інфекційних хвороб, ОКЗ «Криворізька інфекційна лікарня № 1»

Наведено дані про особливості протівірусної та імуномодуючої терапії вірусних гепатитів. Особлива увага приділена застосуванню інтерферонів та індукторів інтерфероногенезу у вигляді монотерапії та у комбінації з антивірусними хіміопрепаратами. Проведено порівняльний аналіз ефективності інтерферонів та індукторів інтерфероногенезу в терапії гепатиту С. Розроблені тактика і критерії оптимальної терапії препаратами інтерферонів та індукторами інтерфероногенезу.

Ключові слова: інтерферони, індуктори інтерфероногенезу, лікування, вірусні гепатити.

Основною етіотропно терапії вірусних гепатитів (ВГ) вже протягом 20 років залишаються рекомбінантні інтерферони (ІНФ). В останні роки широко впроваджені в практику пролонговані пегільовані ІНФ (ПЕГ-ІНФ), які дозволяють досягати постійно високого та у край високого рівня ІНФ у тканинах пацієнта. Але, незважаючи на досить високу ток-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

сичність такої терапії, сьогодні активно розробляються пролонговані ІНФ із ще вищою активністю. Впровадження в широку практику терапії ВГ комплексу ІНФ із окремими противірусними хіміопрепаратами (ПВХП) для терапії ГС (рибавіріну) і ГВ (ламівудину, адефовіру, ентекавіру, телбівудину) обмежується досить високою токсичністю останніх, швидким розвитком стійких до них мутантних форм вірусів, необхідністю тривалої терапії та високою вартістю такого лікування [1-3]. Крім цього необхідно відзначити, що зазначені ПВХП, на жаль, вкрай вибірково відносно збудників ВГ. Аналізуючи дані проведених численних досліджень і публікацій, які обіцяють вирішити проблему етіотропно терапії ВГ найближчим часом, стає очевидним – цей напрямок наблизився до тупикової ситуації. Особливу роль у цьому відіграє достаток препаратів ІНФ і ПВХП різних виробників з різною активністю, якістю та агресивною рекламою. Сьогодні ринок перенасичений препаратами ІНФ і тільки «ледачий» фармвиробник не виробляє ІНФ і ПВХП, тому що ВГ сьогодні вже мають всі ознаки комерційних інфекцій!

Аналіз показує, що постійно змінюються підходи, схеми, вибір, комбінації і режими застосування етіотропно терапії ВГ, але до значимого підвищення ефективності це, на жаль, не приводить. Сьогодні стає очевидною проблема резистентності до етіотропно терапії ВГ. Однак більшість дослідників просто констатує відсоток хворих, які «не відповіли» на терапію, не заглиблюючись у причини і механізми, що вже споконвічно визначаються генетичною та фенотипною чутливістю або резистентністю пацієнта до ІНФ [4-6]. Не можна також не вказати на протипоказання до терапії ІНФ у переважачою у структурі парентеральних ВГ групи наркоспоживачів з мікст-ВГ [1, 7, 8]. Але, незважаючи на наведене, дійсно, реально альтернативи ІНФ-терапії (це не ставиться властиво до препаратів ІНФ!) у практичній медицині сьогодні немає і, передусім, це стосується мікст-ВГ. Однак з врахуванням того, що до ІНФ-терапії можна віднести і застосування індукторів інтерферогенезу (інд-ІНФ), цю групу препаратів можна упевнено вважати альтернативою власне препаратам ІНФ. Слід зазначити, що, як і у випадку з ІНФ, сьогодні ринок став активно насичуватися новими препаратами інд-ІНФ, заявлена ефективність яких ще підлягає ретельній перевірці на практиці [9, 10]. Інд-ІНФ, які зарекомендували себе на практиці (циклоферон, неовір, аміксин), відповідають сучасним вимогам до ІНФ-терапії, а

саме дозволяють досягати концентрації α -ІНФ у крові хворого на рівні 100 і більше пкг/мл (1 пкг = 1 МО), необхідному для забезпечення противірусного ефекту [1, 9, 10].

Перевагою інд-ІНФ порівняно з ІНФ є: активація саме тканинного синтезу ІНФ та Т-клітинної ланки імунної системи; низька токсичність, практично відсутність протипоказань; доступна ціна. Особливо варто вказати, що якщо стійку вірусологічну відповідь ІНФ, у тому числі і пролонговані, при моно- і в комплексній терапії із ПВХП дають у 25-35 % пацієнтів із ГС, то аналогічний показник для інд-ІНФ досягає 20 % [1, 10]. Очевидно, що ці показники ефективності близькі та порівнювані. Ці дані дозволяють стверджувати, особливо з урахуванням співвідношення ціни ІНФ/інд-ІНФ (рівного 50-100 і більше), що сьогодні інд-ІНФ є препаратами вибору в етіотропній терапії парентеральних ВГ для більшості категорій хворих і, в першу чергу, для наркоспоживачів, у яких застосування власне ІНФ пов'язане з важкими ускладненнями [7, 8]. Істотну роль у цій ситуації відіграє й те, що в зазначеній групі хворих переважають мікст-ВГ, які вимагають для проведення етіотропно терапії «універсальних» препаратів, здатних проявляти антивірусну активність до більшості збудників ВГ.

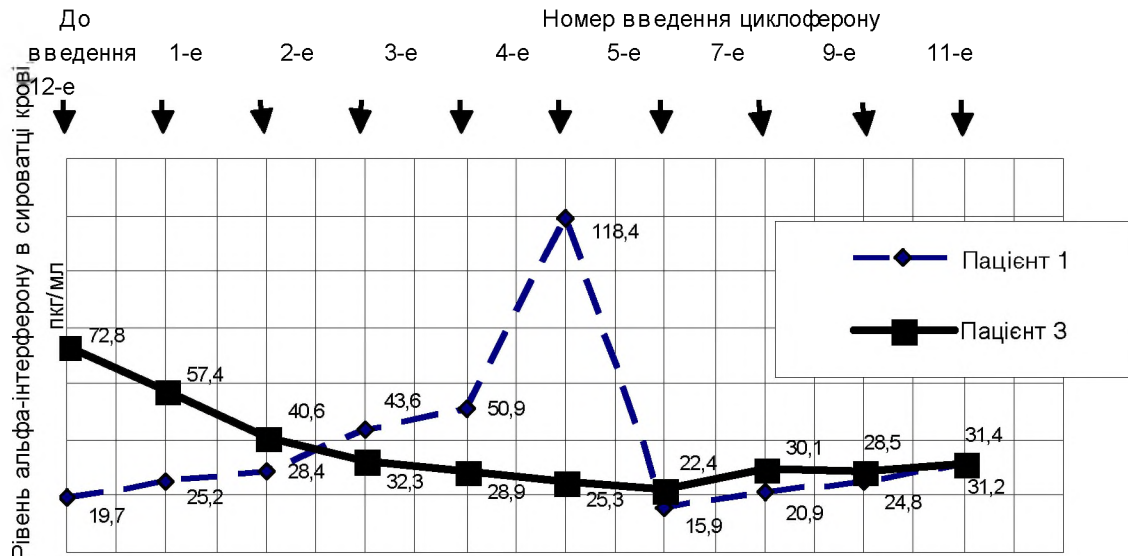
Інд-ІНФ за своєю природою є імуномодуляторами, тому їх застосування обов'язково передбачає динамічне дослідження: 1 – індивідуально чутливості пацієнта до індуктора; 2 – рівня індукції ІНФ; 3 – стану клітинної ланки імунорегуляції [1, 7, 9, 10]. Це дозволяє спочатку і у динаміці визначити для інд-ІНФ доцільність і навіть безпеку застосування (гіперергічні реакції при одночасному введенні сурогатів опію та інд-ІНФ), а також оптимізувати для кожного пацієнта дози, режим і курс застосування індуктора [7, 9, 10]. Однак варто сказати, що виробники інд-ІНФ, незважаючи на очевидність і необхідність таких досліджень, не регламентують їх у рекомендаціях та інструкціях із застосування препаратів інд-ІНФ.

Наш багаторічний досвід показав, що показники початкової та динамічної чутливості до інд-ІНФ та ІНФ, а також рівень індукції продукції ІНФ, мають високий рівень кореляції з кінцевою ефективністю терапії ($r = +0,75$ і $+0,68$ відповідно). Доцільним для застосування ІНФ і інд-ІНФ є рівень чутливості до препарату в межах не менш $+8-15$ % рівня підвищення рецепторно-презентації лімфоцитів під впливом імуномодулятора, а підвищення показника до 30 % і більше є предиктором високої ймовірності розвитку ускладнень терапії

інд-ІНФ в активних опійних наркоспоживачів (від пірогенних реакцій до печінково енцефалопатії) [1, 8].

Необхідно також вказати, що динамічне вивчення чутливості та рівня індукції ІНФ дозволяє підібрати для кожного пацієнта індивідуальний режим застосування препарату з урахуванням періоду рефрактерності клітин і до ІНФ, і до інд-ІНФ. Проведені дослідження з оцінки ефективності інд-ІНФ – циклоферону в етіотропній терапії ГС як у вигляді монотерапії, так і у поєднанні з рибавірином (доза і режими застосування рибавіріну були аналогічні таким, які застосовуються в терапії ГС у комплексі рибавіріну з ІНФ або ПЕГ-ІНФ) показали таке.

Для циклоферону, за наявності у пацієнта індивідуально чутливості до препарату, найбільш оптимальним (відмінним від того, який рекомендує виробник) виявився такий режим дозування: введення по 2,0 мл 12,5 % розчину в/м (рідше 4,0 мл) 1 раз на добу в режимі: 1-й, 2-й, 4-й, 6-й і 8-й дні застосування. Потім наступав рефрактерний період, що становив 5-7-10 днів, у період якого введення інд-ІНФ було недоцільним. Після цього такі курси повторювали ще двічі і переходили на підтримуючий курс ведення, режим якого також залежав від рівня індукції ІНФ і рефрактерності до індуктора – частіше по 2,0 мл препарату в/м 2 рази на тиждень протягом 3-6 місяців. Рівень індукції синтезу ІНФ із періодичною зміною індукції періодом рефрактерності до індуктора зображені на мал. 1 і 2.



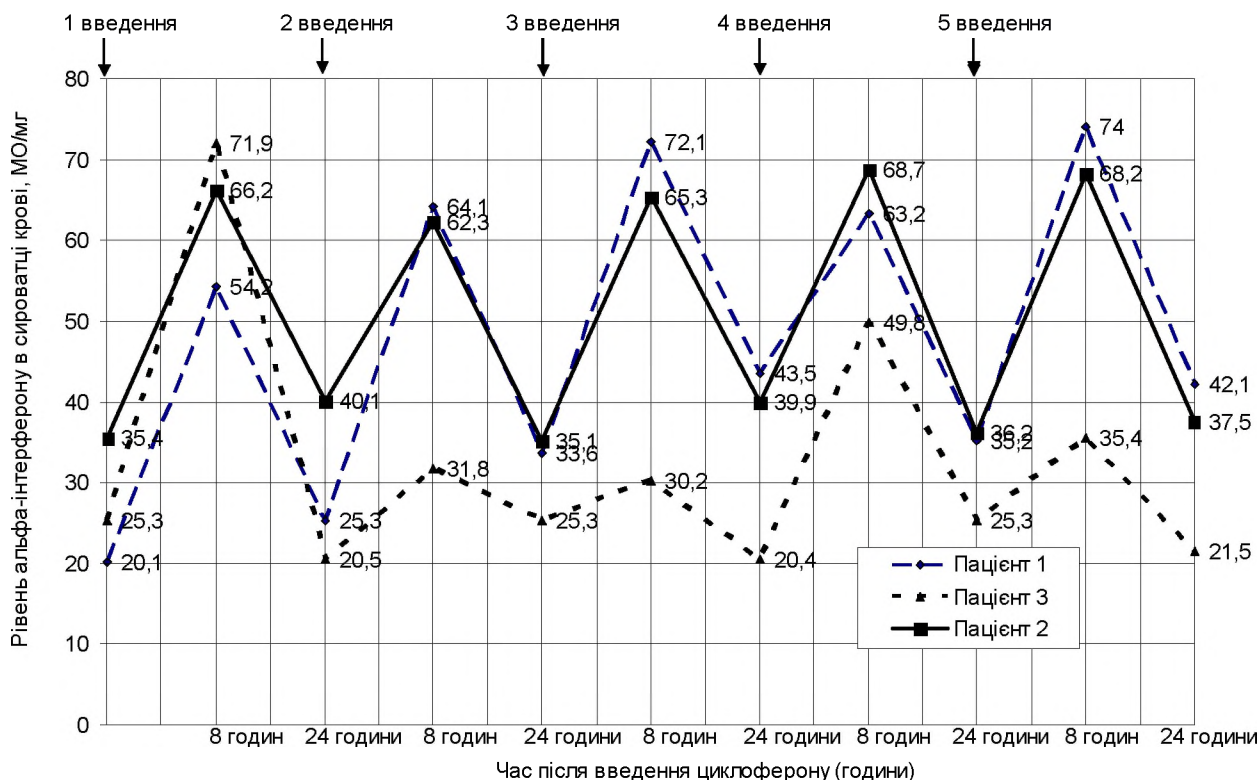
Мал. 1. Динаміка рівня сироваткового альфа-інтерферону у хворих, які одержували циклоферон.

Необхідно відзначити, що при проведенні терапії інд-ІНФ у більшості (>70 %) пацієнтів відбувалося істотне зниження чутливості до індуктора, що робило недоцільним подальше продовження терапії. Тому нерідко доводилося переривати підтримуючий курс до відновлення чутливості до індуктора, а потім відновлювати введення за початковою схемою. Зазвичай цей період рефрактерності не перевищував 2-3 тижнів.

Вивчення впливу циклоферону в терапії хронічних ГС на провідний показник ефективності антивірусної терапії – інтенсивність вірусного навантаження (ВН) показало таке (мал. 3). Дослідження концентрації РНК ВГС у крові хворих проводилося

через вже «стандартизовані» тимчасові інтервали, а саме через 4, 12 і 24 тижні від початку лікування. Як у вигляді монотерапії, так і при комбінації циклоферону з рибавірином не було відзначено істотних відмінностей у динаміці та ступеню зниження рівня ВН. Особливо слід зазначити, що більш ніж у 65 % хворих відзначений «заморожуючий», або «стримуючий», ефект дії інд-ІНФ, що простежується вже через 4 тижні терапії, себто фактично вже на етапі підтримуючої терапії. Так, через місяць терапії індуктор приводив до зниження ВН у 100-1000 разів (на 2-3 lg), але надалі рівень ВН зберігався на рівні 10-100 тис. копій/мл, незалежно від режиму введення та комбінації циклоферону з рибаві-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

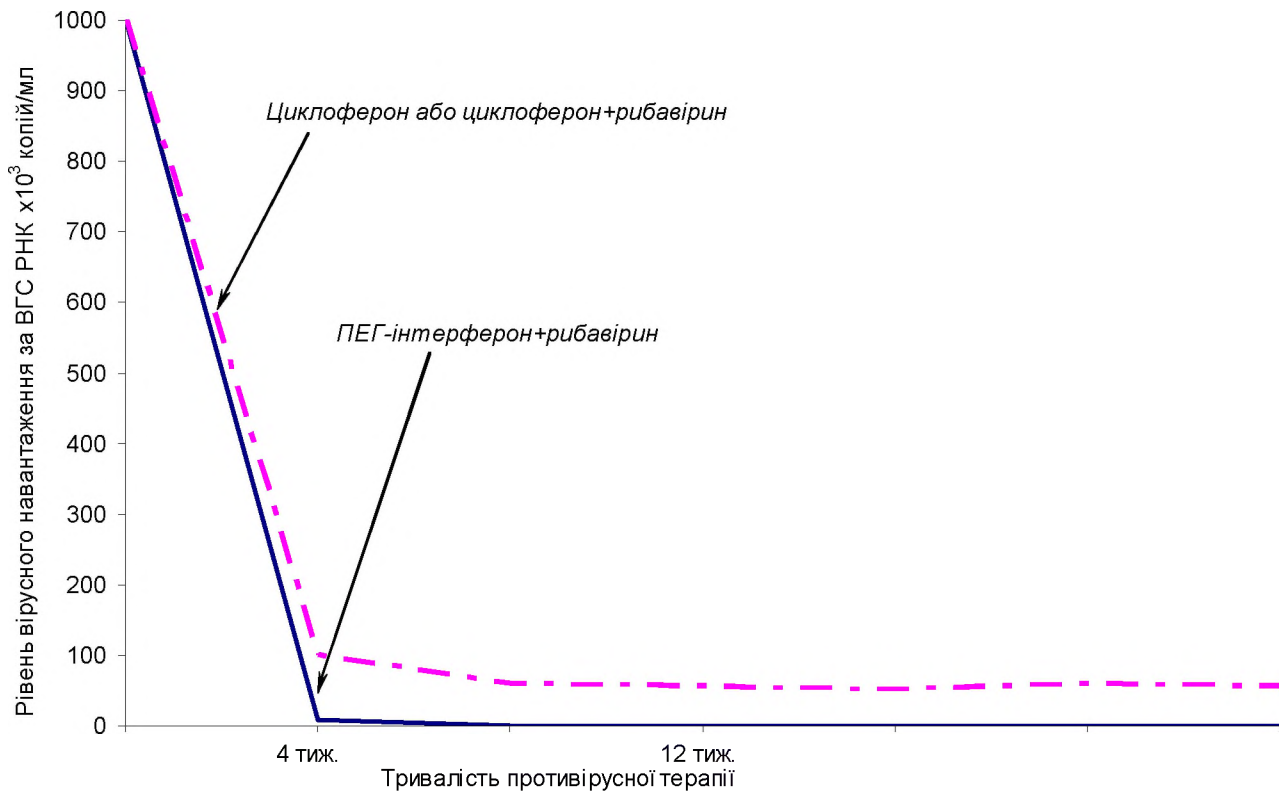


Мал. 2. Динаміка індукції циклофероном рівня альфа-інтерферону у хворих на вірусні гепатити.

рином. Тільки у 20 % хворих на ГС застосування циклоферону приводило до зникнення РНК ВГС із крові пацієнтів до 12-го і 24-го тижня терапі. Необхідно відзначити, що «заморожуючий» ефект при первинному аналізі був пов'язаний з можливою рефрактерністю до інд-ІНФ і відповідно зі зниженням чутливості до нього у пацієнтів. Однак виявилося, що тільки у 25 % хворих у цей період знижувалася чутливість до циклоферону – нижче необхідного рівня (нижче +10 % рівня підвищення рецепторно презентації лімфоцитів під впливом імуномодулятора) і тільки у 20 % пацієнтів знижувалася інтенсивність індукції синтезу ендogenous ІНФ під дією інд-ІНФ. Навпаки, застосування ПЕГ-ІНФ у комбінації з рибавірином порівняно з інд-ІНФ приводило до більш істотного зниження ВН (мал. 3) з подальшим його зниженням до показників нижче 50-100 РНК ВГС копій/мл (межа чутливості методу кількісно полімеразно ланцюгової реакції (ПЛР) при негативних результатах). Однак така ефективність супроводжувалася досить високою токсичністю терапі. Більш ніж у 75 % хворих не вдавалося підвищити дозу рибавіріну вище 800 мг і рідше 1000 мг на добу, при рекоменда-

них сьогодні дозах навіть більше 1200 мг/добу (1400-1600 і вище) [11]. У випадку застосування циклоферону побічні ефекти були відзначені менш ніж у 1 % хворих, які перебігали у легкій і середньотяжкій формі, крім групи наркоспоживачів, у яких введення препарату протягом 18-24 год до або після вживання опіатів (майже у 80 %) могло призводити до тяжких ускладнень [1, 8]. Слід також зазначити, що, досягши «стійко» вірусологічно відповіді при використанні ПЕГ-ІНФ і рибавіріну майже у 40 % хворих на ГС, у більшості, «які відповіли» на терапію, знову виникала реплікація ВГС, а отже кінцева ефективність такої терапі не перевищувала 25 %, що цілком зіставно з ефективністю застосування інд-ІНФ, навіть у вигляді монотерапі.

Таким чином, стає очевидним, що кінцева фактична ефективність досить токсично і дорогої терапі ПЕГ-ІНФ з рибавірином і терапі інд-ІНФ приблизно однакова, незважаючи на вищу ефективність ПЕГ-ІНФ у перші місяці лікування (більш ефективна «швидка», «рання» і «стійка» вірусологічна відповідь), та має подібний рівень хворих з «повною» вірусологічною відповіддю.



Мал. 3. Порівняльна ефективність терапії ВГС циклофероном та ПЕГ-ІНФ.

На закінчення треба сказати, що досвід застосування інд-ІНФ у терапії ВГ сьогодні також не дає особливих надій на х високу ефективність, якщо кардинально не зміниться підхід до використання цих препаратів, якщо не будуть розшифровані х тонкі генетично детерміновані молекулярні механізми індукції та імюнокорекції в складних, багаторівневих системах інтерферонів та імунного захисту. Однак саме інд-ІНФ сьогодні є одним із найбільш універсальних і перспективних засобів антивірусної терапії, з огляду на х широкий спектр антивірусної активності та реалізацію механізмів противірусного захисту шляхом активації і корекції власних систем захисту макроорганізму, що робить індуктори засобами з максимально вираженим індивідуальним ефектом.

Відомо, що сучасний стан проблеми антивірусної терапії ВГ є ще досить невиразним і недосконалим [11-13]. Нині майже вся увага наукової і практичної медицини приділена проблемі етіотропної терапії моногепатитів (ГС, ГВ, рідше ГД). Але більш складну проблему становлять саме мікст-ВГ, етіотропна терапія яких сьогодні фактично ще не розроблена. Крім цього, особливо у гру-

пах ризику, істотну чисельну перевагу мають не моно-, а саме парентеральні мікст-ВГ [1, 3]. Тому основна увага повинна бути приділена розробці антивірусної терапії саме мікст-ВГ.

Сьогодні нагально необхідна розробка кардинально нового підходу до терапії ВГ, а саме – генно векторної терапії та біологічних програмованих молекулярних «механізмів» або систем із заданими властивостями (нанобіороботів), розробка яких зараз активно проводиться, але поки ще не дає видимих практичних результатів [14]. Однак основна теоретична база такої етіотропної терапії вже існує, що з урахуванням швидкого розвитку молекулярної біології дозволить вже у найближчі 10 років істотно змінити стан етіотропної терапії та профілактики вірусних інфекцій [4, 5, 12, 13].

Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є активне втілення для реальної реалізації в практичному секторі медицини сучасних досягнень молекулярної генетики і вірусології, які вже сьогодні мають для цього всі передумови. Найбільш універсальними і оптимальними для цього є «векторні» технології, які дозволяють із високою се-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

лективністю вводити різноманітну генетичну програмну інформацію в клітини макроорганізму без їх пошкодження. Варто вказати, що використання «векторів» як новітньої технології є аналогом відомо природної системи захисту від сторонньої генетичної інформації і реалізації «програмно» регуляції власного генома в клітинах, що активно функціонує навіть у рослин. Сьогодні є технічні можливості для синтезу будь-якої послідовності ДНК і РНК, різноманітних маніпуляцій з геномами (виділення та «вшиття» генів, їх штучна модифікація, створення нових генів), створення в геномах відомих вірусів і фагів «контейнерних» ділянок, які можуть заповнюватися необхідною програмною генетичною інформацією [14]. Ці штучно модифіковані віруси і є «векторами». Такі «вектори» можуть бути керовані у плані селективності проникнення в клітини, регуляції реплікативної активності самого «вектора» і реалізації в чутливих до нього клітинах привнесено до них «вектором» штучно генетичної програми. Ця технологія на практиці має істотні переваги перед існуючими антивірусними засобами. Найбільш значущим у цьому є те, що: використовуються саме «природні» механізми генетичної корекції, а також природний механізм вірусної інтерференції з керованим пригніченням реплікації збудника; можливість безпосереднього синтезу в інфікованій клітині необхідних антивірусних агентів, інформація яких привнесена «вектором», причому спрямована через трансляцію з РНК «вектора», або у випадку ДНК-«вектора» шляхом прямої транскрипції чи через механізм інтеграції генів «вектора» у геном чутливо до «вектора» клітини-хазяїна. Також істотною перевагою використання «векторів» є можливість цілеспрямованого керування власними внутрішньоклітинними механізмами антивірусного захисту, у тому числі і системою інтерферонів, з огляду на багатоступінчастий і каскадний регуляторний механізм, а також можливість відновлення вроджених або індукованих збудником генетичних дефектів систем антивірусного захисту макроорганізму. Важливим є також те, що в одному «векторі», з огляду на кількість його «контейнерів», можливе одночасне введення програм антивірусного захисту до декількох вірусних збудників, або активація чи відновлення «пошкоджених» чи репресованих універсальних власних систем антивірусного захисту макроорганізму. Таким чином, стають очевидними переваги «векторно» терапії ВГ, і в першу чергу, мікст-ВГ, над існуючими сьогодні антивірусними засобами ліку-

вання ВГ. Але необхідно відзначити, що при «безмежних» можливостях «векторно» терапії ВГ і реальності технічної реалізації, ця технологія перебуває ще тільки на початку шляху практичного використання. Крім того, не слід забувати і про існуючу реальну небезпеку можливо «некерованості» та мутагенезу «векторів» і формування в майбутньому самостійних збудників уже «векторних інфекцій», основою патогенезу яких буде здатність до безпосередніх патологічних змін вже саме у геномі чутливих до «вектора» клітин.

Сьогодні необхідні саме загальні зусилля і цілеспрямований пошук науково та практично медицини і розроблювачів антивірусних препаратів для створення дійсно ефективних, безпечних засобів етіотропно терапії вірусних інфекцій із прямою та імуномодуючою дією, а також пошук нових, кардинально відмінних від використовуваних сьогодні методів і засобів такої терапії.

Підбиваючи підсумок, варто сказати, що, незважаючи на всі негативні сторони і проблеми існуючої сьогодні противірусної терапії і, в першу чергу ГС, ІНФ залишаються поки основним засобом етіотропного лікування ВГ, а проведений в роботі аналіз дозволив сформулювати основні напрямки тактики терапії препаратами ІНФ і їх індукторами:

1. Визначення початкової генетичної чутливості пацієнта до препаратів ІНФ та інд-ІНФ.
2. Визначення початкової і динамічної (у процесі терапії) фенотипної чутливості пацієнта до препаратів ІНФ та інд-ІНФ.
3. Визначення початкового і динамічного (у процесі терапії) стану системи ІНФ пацієнта за рівнем інтерферогенезу та резерву системи ІНФ.
4. Оцінка ефективності інд-ІНФ за рівнем індукції ІНФ у крові й тканинах пацієнта.
5. Оцінка ефективності ІНФ і інд-ІНФ за рівнем індукції ними внутрішньоклітинних ефекторів ІНФ.
6. Обов'язковий облік індивідуальної рефрактерності пацієнта до препаратів ІНФ і інд-ІНФ.
7. Визначення початкового і в динаміці (в процесі терапії) наявності та рівня антитіл до ІНФ.

Варто зазначити, що вартість наведених досліджень мізерна порівняно з вартістю терапії і становить від не більше 5 %. Такі дослідження показують прогностичну ефективність терапії, а отже доцільність. Крім цього, у випадку виявлення неефективності терапії дозволяють істотно заощадити кошти і значно знизити можливу токсичність і побічні ефекти такої терапії.

Література

1. Бондаренко А.Н. Особенности патогенеза и терапии парентеральных вирусных гепатитов у больных, употребляющих наркотики: дисс. ... доктора мед. наук / А.Н. Бондаренко. – Киев, 2005. – 351 с.
2. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию / И.А. Зайцев // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 41-50.
3. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита / К.-П. Майер. – М.: Гэотар-Мед, 2001. – 424 с.
4. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection / [Y. Huang, H. Yang, B. B. Borg et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. (PNAS) USA. – 2007. – Vol. 104, N 3. – P. 985-990.
5. Polymorphisms in interferon-induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR / [S. Knapp, L.J. Yee, A.J. Frodsham et al.] // Genes Immun. – 2003. – N 4. – P. 411-419.
6. Selzner N. Can genetic variations predict HCV treatment outcomes? / N. Selzner, I. McGilvray // J. Hepatology. – 2008. – Vol. 49. – P. 548-556.
7. Бондаренко А.Н. Этиотропная терапия вирусных гепатитов у лиц, употребляющих наркотики / А.Н. Бондаренко // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. Мечникова. – 2006. – № 4. – С. 168-175.
8. Патент деклараційний № 69221 А Укра на. МПК 7 А61В 10/00; G01N 33/48. Спосіб прогнозування ускладнень від дії індукторів інтерфероногенезу у наркозалежних хворих на вірусний гепатит / Бондаренко А.М.. – № 20031211673; Заявл. 16.12.2003; Надрук. 16.08.2004. – Бюл. № 8. – 3 с.
9. Прогнозирование эффективности интерферонотерапии при различных формах патологии / [М.В. Мезенцева, А.Н. Наровлянский, Т.П. Оспельникова и др.] // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 41-44.
10. «Тройная» терапия хронического вирусного гепатита С у пациентов с генотипом 1b / [М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, С. Гуренкова и др.] // Врач. – 2006. – № 7. – С. 1-4.
11. Shiffman M.L. What future for ribavirin? / M.L. Shiffman // Liver Int. – 2009. – Vol. 29, N 1. – P. 68-73.
12. Stauber R.E. Drugs in development for hepatitis C / R.E. Stauber, H.H. Kessler // Drugs. – 2008. – Vol. 68, N 10. – P. 1347-1359.
13. Triple antiviral therapy in HCV positive patients who failed prior combination therapy / [S. Fargion, M. Borzio, A. Maraschi et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 33. – P. 5293-5300.
14. Научные разработки НИУ РАМН – практическому здравоохранению / под ред. М.И. Давыдова. – Москва, 2004. – Вып. 4. – 224 с.

ANTIVIRAL ACTIVITY OF CYCLOFERON AT THE ETIOTROPIC THERAPY OF HEPATITIS C

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The article adduces the data on peculiarities of antiviral and immunomodulatory therapy of viral hepatitis. The special attention is paid to application of interferons and inductors of interferonogenesis as monotherapy and in combination with antiviral chemodrugs. The comparative analysis of efficiency of interferons and inductors of interferonogenesis at the therapy of viral hepatitis C was conducted. Tactics and criteria of optimum therapy with preparations of interferons and inductors of interferonogenesis are developed.

Key words: *interferons, inductors of interferonogenesis, treatment, viral hepatitis.*

Отримано 18.04.2012 р.

© Юнгарева І.Х., Ніколов В.В., Маріна С.С., 2013
УДК 616.995.122.21

I.Ch. Yungareva, V.V. Nikolov, S.S. Marina

NECROTIZING FASCIITIS – CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Faculty of Medicine, Sofia, Bulgaria; Ternopil State Medical University

Necrotizing fasciitis (NF) is a severe soft tissue infection characterized by necrosis of the skin, subcutaneous tissue and fascia. This rare condition carries high mortality rate and require prompt

diagnosis and urgent treatment includes broad-spectrum antibiotic coverage, hemodynamic support, nutritional supplements, wound care, and surgical debridement.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

We describe a case of 63-year old man who presented with the history of diffuse erythema, edema, pain on the lower leg 4 days before hospitalisation. Initially he was admitted and treated for erysipelas but later was diagnosed as necrotizing fasciitis which was successfully treated with no ill effects what so ever from this devastating condition.

Paucity of cutaneous findings early in the course of the disease makes diagnosis challenging. Prompt surgical debridement, intravenous antibiotics, fluids and electrolytes management and analgesia are mainstays of the therapy. Adjuvant treatments like clindamycin, hyperbaric oxygen therapy and intravenous immunoglobulins are discussed.

Key words: necrotizing fasciitis (NF), skin and soft tissue infections.

Necrotizing fasciitis (NF) is a rare, life-threatening, soft-tissue infection characterized by rapidly spreading inflammation and necrosis of the skin, subcutaneous fat, and fascia [1]. The earliest reference to this condition was made by Hippocrates in the 15th century BC, who spoke of it as a complication of erysipelas [1, 2]. However, the term necrotizing fasciitis was not coined until 1952. Over the years, other terms have been used to refer to NF, including phagedena gangrenosum, Meleney's gangrene, Fournier's gangrene, flesh-eating bacteria syndrome, suppurative fasciitis, hospital gangrene, and necrotizing erysipelas [3, 4, 5]. Because of the rapid progression inherent in NF, it is important to recognize and treat NF quickly to reduce mortality [1].

Case

A 63-year old man with co-morbidities (arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, state after ischemic brain stroke) was referred to the university clinic of dermatology and venereology from emergency department with the history of high fever, diffuse erythema, edema, pain and difficulty in movement of the right lower leg four days ago. Pain got worse and he attended the emergency department from where he was referred to us with the suspicion of erysipelas.

On arrival, he was febrile (39.6 °C) and systemically stable but in considerable pain. On initial examination of the right lower leg revealed some bullae on the diffuse redness with sharply defined raised borders and increased temperature in surrounding area. Movements of the leg was reduced and associated with severe pain. Neurological and vascular examination of the limb was satisfactory.

The initial blood investigation revealed white cell count (WBC) count of $36.78 \times 10^9/L$, C-reactive protein (CRP) of 432.2 mg/L, hemoglobin (Hb) level of 14.8 g/dL, serum sodium (Na) of 135 mmol/L, glucose level of 5.4 mmol/L, serum creatinine of 131 mmol/L. X-ray of the right lower limb did not show gas in the soft tissues. We ruptured and drained the patient's bullae, a culture of the contained fluid grew only Group A streptococci.

Intravenous ciprofloxacin and cefoperazone was continued for 7 days. Even after 7 days of antibiotics patient remained symptomatic. Although he remained febrile at all times, his pain and tenderness continued to increase in distal leg. Erythematous areas turn into a dusky blue color with formation of hemorrhagic bullae and non-pitting edema extending outside the erythematous patches. Considering the failure to respond with intravenous antibiotics, changing in clinical signs and symptoms, increasing tenderness in right lower limb and patient's Laboratory Risk Indicator for necrotizing fasciitis (LRINEC) score was 6 a suspicion of necrotizing fasciitis was made. Patient was taken to theatre urgently and fasciotomy performed through antero-medial approach of the right lower leg which confirmed the diagnosis findings of necrotic fascia and muscles.

Intra-venous (IV) clindamycin was added along with ciprofloxacin and cefoperazone. IV hydration and oxygen therapy was maintained through out, with close observation of renal functions which remained stable.

Patient remained stable systemically and responded well to the treatment as evidenced by normalizing inflammatory markers. The diagnosis was confirmed on tissue histology. Patient was discharged home after 20 days of in-hospital stay. At final follow up 2 months later he had full range of motion in his right lower limb.

Discussion

Necrotizing fasciitis (NF) is a rare, life-threatening, soft-tissue infection characterized by rapidly spreading inflammation and necrosis of the skin, subcutaneous fat, and fascia [1]. Dermal and hypodermal tissue are severely infiltrated by inflammatory cells (mainly neutrophils) [6]. Epidermal and muscular structures are typically not involved. However, infection can spread to underlying muscles, resulting in myonecrosis. Hemorrhagic bullae can develop as infection progresses [7].

There are two main groups of necrotizing fasciitis depending on microbiology. Type-I NF are polymicrobial and most common bacterial species

include Gram-positive cocci (streptococci, staphylococcal species), enterococci and gram-negative enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Acinetobacter* species, *Pseudomonas* species and *Klebsiella* species). *Bacteroides* species are the most common anaerobes, while *Clostridial* species are an infrequent isolate [8-12]. Type I infections are often diagnosed in immunocompromised patients and tend to occur in the perineal and trunk areas [13]. **Type-II** infections are monomicrobial and usually caused by group A *Streptococcus* (*Streptococcus pyogenes*) either alone or in association with *Staphylococcus aureus*. Streptococcal infection can be associated with toxic shock syndrome. Necrotizing fasciitis of the extremities and limbs is usually type 2 [14]. *Streptococcus* seems to be responsible for fulminating presentations. Pathogenesis of these infections has been well studied and virulent factors identified. These include factors that mediate attachment to host cells like protein F, lipoteichoic acid and M protein.

Pathophysiology

Necrotizing fasciitis is characterized by rapidly spreading infection in the subcutaneous tissues. Microbial invasion of the subcutaneous (SC) tissues occurs either through external trauma or direct spread from a perforated viscus (particularly colon, rectum, or anus). Bacteria then track SC, producing endo and exotoxins [15] that cause micro-vascular thrombosis [16], tissue ischemia, liquefactive necrosis, and often systemic illness [17] which can progress to septic shock, multisystem organ dysfunction, and death. Tissue ischemia, impedes oxidative destruction of bacteria by polymorphonuclear cells and prevents adequate delivery of antibiotics.

Etiology and risk factors

Reported etiologies of soft-tissue injury leading to necrotizing fasciitis include blunt or penetrating trauma, direct inoculation of the subcutaneous tissue from a superficial site and hematogenous spread from a distant site. Occurring in any region of the body, NF most commonly involves the abdominal wall, extremities and perineum (Fournier gangrene) [21].

With a susceptibility to cutaneous infections, diabetics are at high risk to develop NF. In the lower limbs, development of NF is enhanced by vascular and lymphatic stasis. Patients with peripheral vascular disease present a risk of NF development. Type 1 fasciitis commonly occurs in patients with immunosuppression [21].

Clinical features

Lack of cutaneous findings early in the disease make the diagnosis challenging. The most common

early signs are erythema, local warmth, skin induration and edema. These signs often make early diagnosis difficult and the condition is often diagnosed as cellulites, abscess or septic arthritis as in our case. Later, diagnosis of a necrotizing infection is based on the association of local and systemic signs and symptoms: an exquisite pain, completely disproportionate compared to clinical findings, as key symptom [20].

At this state, the local signs most commonly associated with NF are [18]:

- a rapidly progressive edema, overstepping widely the inflammatory area.
- bullae filled with serous fluid becoming hemorrhagic or purulent, sometimes malodorous.
- blue-grey cyanotic lesions (associated with thrombosis of cutaneous perforating vessels) and pale ischemic areas.
- an erythema without distinct borders (in contrast to erysipelas).

Pain out of proportion to the apparent severity of the lesion should alert the physician to the possible diagnosis of Necrotizing fasciitis. Patches of skin necrosis, tissue crepitus, fluctuance and systemic evidence of sepsis such as hyperthermia, tachycardia and hypotension are alarming signs.

Diagnosis

NF remains a diagnosis challenge, requiring laboratory, microbiology and radiologic investigations. Routine laboratory, including white blood cell count and C-reactive protein level, may distinguish NF from non-necrotic soft tissue infection. CPK concentration is also useful as marker of muscular necrosis. With an high index of suspicion (crepitus at physical examination), a clinical diagnosis of NF can be made. Wong et al. [19] have recently developed a Laboratory Risk Indicator for necrotizing fasciitis (LRINEC) (table1). The total score had a range of 0–13, and Wong and colleagues showed that, for intermediate and high-risk patients (score,>6) had a positive predictive value (PPV) of 92% and a negative predictive value (NPV) of 96% [19].

Hemoculture and aspirates of cutaneous lesions or bullae with a thin needle are often sterile, due to a prior antibiotherapy. Peroperative culture with antibiogram leads to bacterial species identification and to adequate antibiotic treatment. Biopsy is also helpful as an alternative diagnostic method. Radiologic studies are also contributive but should never delay appropriate surgical treatment of highly suspicious cases. Radiographies are more sensitive to detect gas than physical examination [22]. Other

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

diagnostic adjuncts like ultrasound, CT scan and magnetic resonance imaging (MRI) are helpful in suspicious cases.

Treatment

The gold standard of treatment for NF includes intravenous antibiotics with broad-spectrum antibacterial coverage, prompt surgical debridement, and supportive care involving hemodynamic support, wound care, and nutritional support [1-5, 23-32].

Surgery

Surgery should be performed within 24 h of presentation as the mortality rate significantly increases beyond this period [11]. Early debridement of all necrotic tissues and drainage of involved fascia planes via extensive fasciotomy. Re-exploration and further debridements are often required to achieve control of the necrotizing process. Fasciotomy may be performed at the time of debridement [25, 33]. If infection progresses despite serial debridements and antibiotics, amputation may be life saving.

Antibiotics and supportive care

A combination of broad spectrum antibiotics, such as a penicillin, an aminoglycoside or third generation cephalosporin, and clindamycin or metronidazole, are typically employed to provide broad bacterial coverage. Extended coverage with vancomycin has to be added for nosocomial infections (*Pseudomonas* spp, highly resistant gram-positive bacteria) or surgical wound contamination. For type 2 fasciitis, high-dose penicillin remains the best option. Animal and human studies suggest beneficial effects of adding clindamycin in type 2 NF because clindamycin may suppress production of exotoxins and/or virulence factors and enhance phagocytosis by inhibiting M-protein synthesis [34]. This should be accompanied with supportive measures such as fluid replacement, blood pressure support, analgesia, nutritional support and intensive care involvement etc. Intravenous immunoglobulins (IVIg) [35, 36] and Hyperbaric oxygen (HBO) therapy has also been suggested as an adjunct to other treatments. There is no agreement as to the usefulness of HBO for NF [36,37].

Conclusion

NF is a rare, rapidly progressive, soft-tissue infection characterized by extensive necrosis of the skin and subcutaneous tissue. Only early identification of the necrotizing process can improve the outcome of this disease. NF should be suspected in every skin infection with fever, signs of systemic toxicity and severe pain. Immediate surgical intervention, and broad-spectrum antibiotics are critical. Surgical debridement and biopsy is the gold standard for

diagnosing and treating necrotizing fasciitis. However, other adjuvant therapies have been considered, such as hyperbaric oxygen and intravenous immunoglobulin. Despite antibiotic therapy and surgical intervention, the mortality and morbidity of NF remain high.

Table 1

Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis Score (19)

Variable	Score
C-reactive protein	
<150	0
≥150	4
WBC (cells/mm ³)	
<15	0
15-25	1
≥25	2
Hemoglobin (g/dL)	
>13.5	0
11-13.5	1
<11	2
Sodium (mmol/L)	
≥135	0
<135	2
Creatinine (mcg/L)	
≤141	0
>141	2
Glucose (mmol/L)	
≤10	0
>10	1

References

1. Kotrappa K.S. Necrotizing fasciitis / K.S. Kotrappa, R.S. Bansal, N.M. Amin // Am. Fam. Phys. – 1996. – Vol. 53, N 5. – P. 1691-1696.
2. Gonzalez M.H. Necrotizing fasciitis and gangrene of the upper extremity / M.H. Gonzalez // Hand Clin. – 1998. – Vol. 14, N 4. – P. 635-645.
3. File T.M. Diagnosing and treating the "Flesh Eating Bacteria Syndrome" / T.M. File, J.S. Tan, J.R. Dipersio // Clev. Clin. J. Med. – 1998. – Vol. 65, N 5. – P. 241-249.
4. Gannon T. Dermatologic emergencies / T. Gannon // Postgrad. Med. – 1994. – Vol. 96, N 1. – P. 67-82.
5. Necrotizing fasciitis in the lower extremity: A review and case presentation / [C.M. Lombardi, L.M. Silver, K.K. Lau et al.] // J. Foot. Ankle. Surg. – 2000. – Vol. 39, N 4. – P. 244-248.
6. Fulminant group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical and pathologic findings in 7 patients / [P.R. Dahl, C. Pernicaro, K.A. Holmkvist et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 47. – P. 489-492.
7. Buchanan C.S. Necrotizing fasciitis due to group A Beta-Hemolytic streptococci / C.S. Buchanan, J.R. Haserick // Arch. Dermatol. – 1970. – Vol. 101. – P. 664-668.
8. Elliott D. The microbiology of necrotizing soft tissue infection / D. Elliott, J.A. Kufera, R.A. Myers // Am. J. Surg. – 2000. – Vol. 179, N 5. – P. 361-366.

9. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature / B. Sarani, M. Strong, J. Pascual, C.W. Schwab // J. Am. Coll. Surg. – 2009. – Vol. 208, N 2. – P. 279-288.
10. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections / C.R. McHenry, J.J. Piotrowski, D. Petrinic, M.A. Malangoni // Ann. Surg. – 1995. – Vol. 221. – P. 558-563.
11. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology and determinants of mortality / [C.H. Wong, H.C. Chang, S. Pasupathy et al.] // J. Bone Joint. Surg. Am. – 2003. – Vol. 85, N 8. – P. 1454-1460.
12. Necrotizing fasciitis: a fourteen-year retrospective study of 163 consecutive patients / [B.J. Childers, L.D. Potyondy, R. Nachreiner et al.] // Am. Surg. – 2002. – Vol. 68. – P. 109-116.
13. Necrotizing fasciitis in southeast Taiwan: clinical features, microbiology, and prognosis / [M.J. Bair, H. Chi, W.S. Wang et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 13, N 2. – P. 255-260.
14. Necrotizing fasciitis due to group A streptococci in western Norway: incidence and clinical features / J. Chelsom, A. Halstensen, T. Haga, E.A. Hoiby // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 114-115.
15. Hackett S.P. Streptococcal toxic shock syndrome: synthesis of tumor necrosis factor and interleukin-1 by monocytes stimulated with pyrogenic exotoxin A and streptolysin O / S.P. Hackett, D.L. Stevens // J. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 165. – P. 879-885.
16. Stamenkovic I. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis. The use of frozen-section biopsy / I. Stamenkovic, P.D. Lew // N. Engl. J. Med. – 1984. – Vol. 310. – P. 1689-1693.
17. Cainzos M. Necrotizing soft tissue infections / M. Cainzos, F.J. Gonzalez-Rodriguez // Curr. Opin. Crit. Care. – 2007. – Vol. 13. – P. 433-439.
18. Bruin-Buisson C. Strategies de prise en charge des fasciites necrosantes / C. Bruin-Buisson // Ann. Dermatol. Venerol. – 2001. – Vol. 128. – P. 394-403.
19. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections / [C.H. Wong, L.W. Khin, K.S. Heng et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 1535-1541.
20. Smeets L. Necrotizing Fasciitis: Case Report and Review of Literature / L. Smeets, A. Bous, O. Heymans // Actachir. Belg. – 2007. – Vol. 107. – P. 29-36.
21. Necrotizing fasciitis. Importance of roentgenographic studies for soft-tissue gas / J.R. Fisher, M.J. Co Way, R.T. Takeshita, M.R. Sandoval // MR JAMA. – 1979. – Vol. 241. – P. 803-806.
22. Tsai E. Hand infections in the trauma patient / E. Tsai, J.M. Failla // Hand Clin. – 1999. – Vol. 15, N 2. – P. 373-386.
23. Sadick N.S. Current aspects of bacterial infections of the skin / N.S. Sadick // Derm. Clinics. – 1997. – Vol. 15, N 2. – P. 341-349.
24. Green R.J. Necrotizing fasciitis / R.J. Green, D.C. Dafoe, T.A. Raffin // Chest. – 1996. – Vol. 110, N 1. – P. 219-229.
25. Necrotizing fasciitis: A clinical, microbiologic, and histopathologic study of 14 patients / I.J. Umbert, R.K. Winkelmann, G.F. Oliver, M.S. Peters // JAAD. – 1989. – Vol. 20, N 5. – P. 774-781.
26. Chapnick E.K. Necrotizing soft tissue infections / E.K. Chapnick, E.I. Abter // Inf. Dis. Clin. Nor. Am. – 1996. – Vol. 10, N 4. – P. 835-855.
27. Jarrett P. The clinical spectrum of necrotizing fasciitis. A review of 15 cases / P. Jarrett, M. Rademaker, M. Duffill // Aust. N. Z. J. Med. – 1997. – Vol. 27, N 1. – P. 29-34.
28. Brenner B.E. Necrotizing fasciitis / B.E. Brenner, M. Vitullo, R.R. Simon // Ann. Emerg. Med. – 1982. – Vol. 11, N 7. – P. 384-386.
29. Childs S.G. Necrotizing fasciitis: Challenging management of a septic wound / S.G. Childs // Ortho Nurs. – 1999. – Vol. 18, N 2. – P. 11-19.
30. Callahan E.F. Cutaneous (Non HIV) infections / E.F. Callahan, K.A. Adal, K.J. Tomecki // Derm. Clin. – 2000. – Vol. 18, N 3. – P. 497-508.
31. Leitch H.A. Necrotizing fasciitis secondary to group A Streptococcus / H.A. Leitch, A. Palepu, C.M.B. Fernandes // Can. Fam. Phys. – 2000. – Vol. 46. – P. 1460-1466.
32. Meltzer D.L. Necrotizing fasciitis: A diagnostic challenge / D.L. Meltzer, M. Kabongo // Am. Fam. Phys. – 1997. – Vol. 56, N 1. – P. 145-149.
33. Mulla Z.D. Treatment options in the management of necrotizing fasciitis caused by Group A Streptococcus / Z.D. Mulla // Expert. Opin. Pharmacother. – 2004. – Vol. 5. – P. 1695-1700.
34. Darabi K. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature / K. Darabi, O. Abdel-Wahab, W.H. Dzik // Transfusion. – 2006. – Vol. 46. – P. 741-753.
35. Schrage B. Different preparations of intravenous immunoglobulin vary in their efficacy to neutralize streptococcal superantigens: implications for treatment of streptococcal toxic shock syndrome / B. Schrage, G. Duan, L.P. Yang // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43. – P. 743-746.
36. Korhonen K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections with a special reference to the effects on tissue gas tensions / K. Korhonen // Ann. Chir. Gynaecol. – 2000. – Vol. 214. – P. 7-36.
37. Jallali N. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis / N. Jallali, S. Withey, P.E. Butler // Am. J. Surg. – 2005. – Vol. 189. – P. 462-466.

НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ФАСЦІЇТ – ПОВІДОМЛЕННЯ ВИПАДКУ Й ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

І.Х. Юнграєва, В.В. Ніколов, С.С. Маріна

РЕЗЮМЕ. Наведено дані про некротизуючий фасціїт (НФ) – тяжке бактерійне запалення м'яких тканин, яке характеризується некрозом шкіри, підшкірної клітковини та фасції. Цей рідкісний стан супроводжується високою смертністю і вимагає своєчасної діагностики та термінового лікування з використанням антибіотиків широкого спектру дії, гемодинамічної підтримки, хірургічної обробки некротичної ділянки (некректомія) та якісного догляду за раною. Описано випадок 63-річного чоловіка, якого спочатку було прийнято в госпіталь з діагнозом бешиха, а згодом діагностовано некротичний фасціїт з типовим перебігом.

Ключові слова: некротизуючий фасціїт (НФ), інфекції шкіри, підшкірної клітковини і м'яких тканин.

Отримано 12.02.2013 р.

ДО 125-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ПРОФЕСОРА ВІТОЛЬДА ЛІПІНСЬКОГО



Вітольд Анджей Ліпінський,
завідувач кафедри і директор клініки
інфекційних хвороб (1940-1941, 1944-1946).

Професор Вітольд Ліпінський (1886-1955) був першим завідувачем створено у 1940 р. кафедри інфекційних хвороб при Львівському державному медичному інституті. У клініці інфекційних хвороб м. Львова працював з 1926 р. Мав дві вищі освіти: у 1909 р. закінчив політехнічний інститут у Берліні, а в 1914 р. – медичний факультет у Відні. Під час Першої світової війни працював лікарем-епідеміологом шпиталів австрійсько-польської армії, після війни – епідеміологом, бактеріологом, клініцистом, асистентом університету в Кракові.

В 1929 р. В. Ліпінський обраний на посаду доцента медичного факультету Львівського університету. Він вдало поєднував педагогічну роботу з науковими дослідженнями і лікуванням хворих в інфекційній лікарні по вул Пекарській, 54, яка була однією із клінічних баз медичного факультету. Був автором 50 наукових праць. Досліджував питання діагностики м'якого шанкру, працював над стандартизацією дизентерійного токсину і антитоксину, питаннями серологічної діагностики, профілактики скарлатини, електрокардіографії при інфекційних хворобах тощо. Під керівництвом В. Ліпінського в клініці було впроваджено ряд новітніх на той час ліку-

вально-діагностичних методик, зокрема перший у Східній Галичині механічний апарат («залізни легені»), який забезпечував вентиляцію легенів у випадку нейрорепаралітичних розладів дихання, що дозволило знизити летальність серед хворих із паралітичними формами поліомієліту. Вітольд Ліпінський спільно з проф. Мар'яном Франком були в числі основоположників телемедицини в Україні. У 1935-1937 рр. вони зуміли за допомогою лампового електрокардіографа передавати по електричних провідниках дані ЕКГ від різних хворих (переважно хворих на дифтерію і скарлатину) на відстань 500 м у діагностичний блок, де ЕКГ аналізувалася запрошеними спеціалістами, яким був закритий доступ безпосередньо до контагіозних хворих. Теле-ЕКГ дала можливість описати різні електрокардіографічні зміни (міокардити, відхилення електричної осі серця, порушення провідності, ритму та ін.), характерні для інфекційних захворювань.

В 1939 р. на базі медичного факультету Львівського університету було організовано Львівський державний медичний інститут. Протягом 1940-1941 навчального року в інституті засновано десять нових кафедр, у тому числі кафедру інфекційних хвороб у січні 1940 р. Завідувачем кафедри призначено доц. В. Ліпінського. У вересні 1940 р. Радою професорів Львівського медичного інституту В. Ліпінському присвоєно науковий ступінь доктора медичних наук і вчене звання професора.



Комплекс будівель клініки інфекційних хвороб у Львові.
1942 рік.

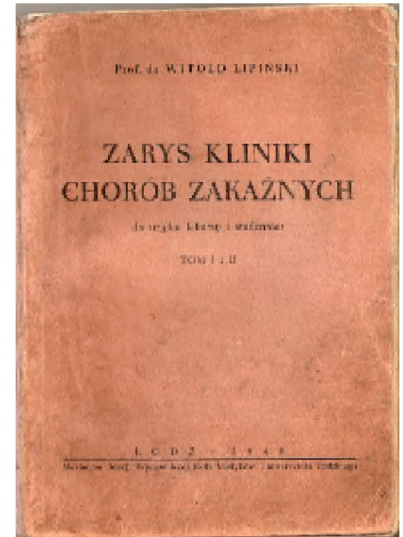
ЮВІЛЕ ТА ПОДІ

Під час німецької окупації професор Ліпінський продовжував працювати у Львові, проте в серпні 1941 р. був звільнений німецькою адміністрацією з посади завідувача кафедри інфекційних хвороб і керівника клініки. У часи окупації актуальним було гасло генерал-губер-

натора Ганса Франка – «жоден поляк не повинен отримати вищу посаду, ніж посада майстра; жоден поляк не може отримати вищої освіти у загальних державних закладах».



Професор Ліпінський з колективом клініки інфекційних хвороб. Львів, 1946 рік.



Вітольд Ліпінський. «Опис клінічного перебігу інфекційних хвороб». Лодзь, 1948 рік.

В 1944 р. професор Ліпінський відновлений на посаді завідувача кафедри інфекційних хвороб і директора клініки. У цей час ним і колективом кафедри проведена велика робота по відбудові системи навчання студентів-медиків, удосконаленню діагностики та лікування інфекційних хвороб.

У червні 1946 р. В. Ліпінський репатріював у Польщу, де продовжував свою науково-педагогічну та лікувальну роботу. До війни у Польщі не було кафедр інфекційних хвороб, а тому набутий професором Ліпінським у Львові досвід завідувача кафедри був повністю затребуваним. Його багаті знання лягли в основу фундаментальної праці – «Опису клінічного перебігу інфекційних хвороб» у двох томах, який був виданий у Лодзі

в 1948 р. Беручи до уваги тогочасний брак літератури для вивчення інфекційних хвороб, книга містила програму обов'язкових лекцій, присвячених актуальним інфекційним хворобам, що стало в пригоді студентам-медикам і лікарям.

У повоєнні роки кафедра і клініка інфекційних хвороб під керівництвом досвідчених спеціалістів продовжувала розвиватися, проте внесок професора Ліпінського в становлення кафедри інфекційних хвороб і лікарні є неоціненним. Його професіоналізм, ставлення до науково-педагогічної і лікувальної роботи є взірцем для молодих поколінь викладачів і лікарів.

О.М. Зінчук, І.Г. Яворський, Ю.Б. Бідюк

Отримано 16.01.2013 р.

РЕЦЕНЗІ

© Андрейчин М.А., 2013
УДК 616.36-002-022

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В СХЕМАХ, ТАБЛИЦАХ И РИСУНКАХ. РУКОВОДСТВО ПО ПРОБЛЕМЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ИНТЕРНОВ И СЛУШАТЕЛЕЙ ФПОД / Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, А.Б. Герасун, Е.Ю. Малинникова, М.И. Михайлов. – Львов: Кварт, 2012. – 122 с.



Видання керівництва з вірусних гепатитів у схемах, таблицях і малюнках на часі, оскільки бурхливий розвиток інфекційно гепатології та стрімко зростаючий потік публікацій дуже ускладнили сприйняття слухачами і студентами медичних університетів ціє ділянки медицини.

Автори книги, а це висококваліфіковані вчені-гепатологи та інфекціоністи, наглядно і дохідливо зуміли висвітлити сучасні дані про гепатити А, В, С, D, Е. Особливу увагу приділено гемоконтактним вірусним гепатитам, діагностичному значенню маркерів цих хвороб, основним ланкам імунопатогенезу, основам сучасно діагностики і лікування. Стисло висвітлено модель кожного збудника, його таксономічне місце, геномні особливості, репродукцію, експериментальну модель і стійкість до дії зовнішніх чинників. Зіставлено етіологічні епідеміологічні та клінічні особливості різних нозологічних форм вірусних гепатитів, можливості специфічно профілактики.

Наведено класифікацію хронічних гепатитів В, D, С за ступенем активності, клініко-біохімічними і гістоло-

гічними критеріями стадійних змін у печінці, варіанти хронічно HBV-інфекції, схему морфогенезу ХГС. Звернено увагу на причини хронізації цих інфекцій: проникнення вірусу в ділянки недоступні імунним клітинам; ухилення від антитіл завдяки втраті антигенності й мутаціями; порушення презентації антигенами В-лімфоцитами тощо. Вказано на роль апоптозу печінкових клітин у патогенезі хронічних гепатитів.

За допомогою схем і таблиць подано сучасні уявлення про механізми виникнення холестазу, жовтяниці, асцити, інтоксикації та їх клінічні вияви.

Важливе місце відведене маркерам гепатитів А, В, С, D і Е, їх діагностичному значенню та клінічній інтерпретації в динаміці захворювання. Увагу читачів привернуть сучасні дані про позапечінкові ознаки хронічних вірусних гепатитів – ураження шкіри, нирок, судин, крові, екзо- і ендокринних залоз. Виокремлено кріоглобулінемію, клінічні ознаки, що оправдано, бо вона виникає у 55-70 % хворих на хронічний гепатит В. Наведено стадії патогенезу печінково енцефалопатії з урахуванням психічного статусу й порушення рухів, клінічні методи виявлення цих змін.

Подано диференційну діагностику жовтяниць, жирового гепатозу і фульмінантного вірусного гепатиту у вагітних.

Висвітлено сучасні принципи і методи лікування гострих і хронічних вірусних гепатитів з врахуванням етіологічних чинників, клінічних форм, ступенів тяжкості та стадій захворювання. Перечислені сучасні противірусні препарати (пегільований інтерферон, рибавірин, телбівудин та ін.), критерії прогнозування їх ефективності, показання і протипоказання до застосування, вказано на лікувальну тактику при розвитку резистентності до аналогів нуклеозидів. Варто зазначити, що автори книги не тільки наводять оптимальні схеми використання противірусних засобів, а й трактують результати спеціальних обстежень пацієнтів у процесі лікування, типи вірусологічно відповіді, наводять конкретні протипоказання до антивірусно терапії. Практичне застосування, безумовно, будуть мати алгоритми лікування хворих на

РЕЦЕНЗІ

хронічний гепатит С з врахуванням генотипу збудника і вірусного навантаження, схеми лікування боцепревіром і телепрівіром, які тільки входять у практику інфекціоністів. Належне висвітлення отримали ускладнення противірусно терапі, їх попередження та подолання. Менше уваги приділено препаратам гепатопротекторно ді, що виправдано, оскільки лікувальна ефективність багатьох з них не досліджена на засадах доказово медицини.

Названо вакцини для профілактики гепатитів А і В та способи їх застосування. Крім давно знаних давно моновакцин, перераховано комбіновані вакцини які стають все більше популярними в розвинених країнах.

На завершення варто зазначити, що посібник прислужиться не тільки викладачам і слухачам факультетів дипломно освіти медичних університетів, але й досвідченим інфекціоністам й гепатологам. А ще варто відзначити вдалий дизайн книги.

Член-кор. НАМН України М. Андрейчин (Тернопіль).

Отримано 14.02.2013 р.

Додаток до інформації, наведено на останній сторінці палітурки

ЦЕФАЗОЛІН-БХФЗ

Склад: 1 флакон містить цефазоліну натрієво солі стерильно у перерахунку на цефазолін 500 мг або 1000 мг.

Показання для застосування. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, пневмонія;

- інфекції сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, уретрит і простатит);

- інфекції шкіри і м'яких тканин;

- інфекції жовчовивідних шляхів;

- інфекції кісток і суглобів;

- ендокердит;

- сепсис;

- ранові, опікові та післяопераційні інфекції;

- профілактика інфекцій під час хірургічних втручань (гістеректомія, холецистектомія, операції на відкритому серці, операції на кістках і суглобах тощо).

Побічна дія

З боку травного каналу, печінки: нудота, блювання, анорексія, діарея, біль у животі, підвищення активності печінкових трансаміназ і лужної фосфатази, псевдомембранозний коліт.

З боку системи кровоотворення: нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лімфопенія, гемолітична анемія, тромбоцитоз.

Алергічні реакції: шкірний висип, свербіж (у тому числі анальний та статевих органів), медикаментозна гарячка, анафілаксія, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк, еозінофілія, синдром Стівенса-Джонсона.

Місцеві реакції: флегміт у місці введення препарату (рідко).

Побічні ефекти, пов'язані з біологічною дією препарату: кандидоз (у тому числі кандидозний стоматит); можливі інші суперінфекції.

Можливі прояви нефротоксичності у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Умови відпуску. За рецептом.

ЦЕФУРОКСИМ-БХФЗ

Склад: цефуроксим (у вигляді цефуроксиму натрієво солі стерильно) 0,25 г чи 0,75 г, або 1,5 г.

Показання для застосування. Цефуроксим-БХФЗ призначають для лікування інфекційних хвороб, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як:

- інфекції дихальних шляхів: гострі та хронічні бронхіти, інфювані бронхоектази, бактеріальна пневмонія, абсцес легень, післяопераційні інфекції органів грудної порожнини;

- інфекції вуха, горла, носа: синусити, тонзиліти, фарингіти, середній отит;

- інфекції сечовивідних шляхів: гострий та хронічний пієлонефрит, цистит, асимптоматична бактеріурія;

- інфекції м'яких тканин: бешита, ранові інфекції;

- інфекції кісток і суглобів: остеомиєліт, септичний артрит;

- інфекції шкіри: фурункульоз, піодермія, імпетиго;

- інфекції, які передаються статевим шляхом: гонорея (гострий, неускладнений гонорейний уретрит і цервіцит), особливо у тих випадках, коли протипоказаний пеніцилін;

- акusherство та гінекологія: запальні захворювання тазових органів;

- інші інфекції: септицемія, менінгіт, перитоніт.

Профілактика післяопераційних інфекцій: при підвищеному ризикі виникнення інфекційних ускладнень після операції на грудній та черевній порожнині, операції на тазових органах, при серцево-судинних та ортопедичних операціях.

У більшості випадків ефективна монотерапія Цефуроксимом-БХФЗ. За необхідності препарат можна використовувати у комбінації з аміноглікозидними антибіотиками або з метронідазолом (перорально, в супозиторіях чи у вигляді ін'єкцій), особливо для профілактики післяопераційних ускладнень у шлунково-кишковій та гінекологічній хірургії.

Побічна дія. При застосуванні препарату побічна дія виникає відносно рідко, помірно виражена та є зворотною. Прийом препарату може спричинити такі побічні реакції.

З боку травного каналу: діарея, нудота, блювання, кандидоз ротової порожнини, рідко – псевдомембранозний коліт, стоматит, глосит, анорексія, підвищення активності трансаміназ крові, білірубину, холестаза, дисбіоз кишкової мікрофлори.

З боку системи кровоотворення: анемія, еозінофілія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гемоліз еритроцитів, гіпопротромбемія.

Алергічні реакції: висипи, свербіж, кропив'янка, гарячка, у поодиноких випадках – анафілактичний шок.

Місцеві реакції: біль або інфільтрат у місці введення; після внутрішньовенного введення у деяких випадках – флегміт.

Інші: інколи спостерігається транзиторне підвищення рівня печінкових ензимів, особливо у пацієнтів з патологією печінки, але даних про прямий шкідливий вплив препарату на функціональний стан печінки немає. Головний біль, сонливість, дизурія, інтерстиціальний нефрит.

Умови відпуску. За рецептом.

ЦЕФОТАКСИМ-БХФЗ

Склад: 1 флакон містить цефотаксиму натрієво солі стерильно у перерахунку на цефотаксим 500 мг або 1000 мг.

Показання для застосування. Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції вуха, носа, горла (аніни, отити);

- інфекції дихальних шляхів (бронхіти, пневмонії, плеврити, абсцеси);

- інфекції сечостатевої системи;

- септицемія, бактеріємія;

- інтраабдомінальні інфекції (включаючи перитоніт);

- інфекції шкіри та м'яких тканин;

- інфекції кісток та суглобів;

- менінгіт (за винятком лістеріозного) та інші інфекції ЦНС.

- профілактика інфекцій після хірургічних операцій на травному каналі, урологічних та акушерсько-гінекологічних операцій.

Побічна дія

З боку травного каналу: нудота, блювання, діарея, біль у животі, дисбіоз, рідко – псевдомембранозний коліт.

Алергічні реакції: висипання, мультиформна ексудативна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, гарячка, еозінофілія, анафілактичні реакції, рідко – анафілактичний шок.

З боку біохімічних показників: підвищення рівня печінкових трансаміназ, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази та білірубину, концентрації сечовини та креатиніну.

З боку периферичної крові: нейтропенія, транзиторна лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, гіпопротромбемія.

З боку ЦНС: головний біль, мінуща енцефалопатія.

Місцеві реакції: біль, запалення тканин, флегміт.

Інші: кроветечі та крововиливи, аутоімунна гемолітична анемія, інтерстиціальний нефрит, гостра печінкова недостатність, аритмія (при швидкому струменевому введенні).

Умови відпуску. За рецептом.

ЦЕФТРИАКСОН-БХФЗ

Склад: 1 флакон містить цефтриаксону натрієво солі стерильно у перерахунку на цефтриаксон 500 мг або 1000 мг.

Показання для застосування. Інфекційно-запальні захворювання, зумовлені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції ЛОР-органів;

- інфекції дихальних шляхів (пневмонія, бронхіт, абсцес легень, емпієма плеври);

- інфекції сечостатевої системи (пієліт, цистит, гострий і хронічний пієлонефрит, простатит, неускладнена гонорея та інші інфекції, що передаються статевим шляхом (м'який шанкр і сифіліс));

- ранові інфекції, інфекції захворювання шкіри та м'яких тканин;

- менінгіт;

- інфекції кісток і суглобів;

- перитоніт, запалення жовчного міхура, кишкові інфекції;

- інфекційні хвороби: хвороба Лайма (спірохетоз), тифозна гарячка, сальмонельоз, сальмонелозоїдоз.

Препарат застосовують для профілактики інфекцій, що можуть виникнути після хірургічних операцій.

Побічна дія

З боку травного каналу: нудота, блювання, стоматит, глосит, втрата смаку, біль у животі, діарея, дисбактеріоз, зміна біохімічних показників (підвищення активності печінкових трансаміназ і білірубину в плазмі крові), холестатична жовтяниця.

З боку системи кровоотворення: еозінофілія, лейкопенія, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія.

З боку ЦНС: головний біль, запаморочення.

Алергічні реакції: кропив'янка, свербіж, дерматит, сироваткова хвороба, бронхоспазм, набряки, мультиформна ексудативна еритема, анафілактичні реакції, у поодиноких випадках – анафілактичний шок.

Місцеві реакції: біль або інфільтрат у місці введення; у поодиноких випадках – флегміт або тромбоз флегміт при внутрішньовенному введенні.

З боку сечостатевої системи: підвищення рівня креатиніну, поява циліндрів, олїгурія, анурія.

Ефекти, зумовлені біологічною дією: можливий розвиток суперінфекції.

Інші: нсові кроветечі, гарячка, дуже рідко – гостра ниркова недостатність, аритмія.

Умови відпуску. За рецептом.

ЦЕФОБОЦИД

Склад: діюча речовина: цефоперазон;

1 флакон містить 1 г цефоперазону у вигляді цефоперазону натрієво солі стерильно.

Показання

Лікування інфекційних процесів, спричинених чутливими до Цефобоциду мікроорганізмами:

- інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів;

- інфекції верхніх і нижніх відділів сечовивідних шляхів;

- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інтраабдомінальні інфекції;

- септицемія;

- менінгіт;

- інфекції шкіри та м'яких тканин;

- інфекції кісток і суглобів;

- запальні захворювання органів тазау, ендометрит, гонорея та інші інфекції статевих шляхів.

Профілактика інфекційних післяопераційних ускладнень під час абдомінальних, гінекологічних, серцево-судинних та ортопедичних операцій.

Побічні реакції

Підвищення чутливості: макулопапульозний висип, кропив'янка, еозінофілія та медикаментозна гарячка.

Кров: незначне зниження рівня нейтрофілів. Позитивна пряма проба Кумбса. Зниження рівня гемоглобіну або гематокрит, нетривала еозінофілія та гіпопротромбемія.

Травний канал: підвищення рівнів АЛТ, АСТ та лужної фосфатази, діарея.

Місцеві реакції: болючі відчуття в місці внутрішньом'язової ін'єкції. При внутрішньовенній інфузії можливий розвиток флегміт у місці вливання.

Категорія відпуску. За рецептом.

ЗАЦЕФ

Склад

Діюча речовина: цефтазидим (у вигляді цефтазидиму пентагідрату);

1 флакон містить цефтазидиму (у вигляді цефтазидиму пентагідрату) 1 г;

допоміжні речовини: натрію карбонат.

Показання

Цефтазидим призначений для лікування моно- та змішаних інфекцій, спричинених чутливими до нього мікроорганізмами:

- тяжкі інфекції: сепсис, бактеріємія, перитоніт, менінгіт; інфекції у пацієнтів зі зниженим імунітетом; у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, наприклад, з інфективними опіками;

- інфекції дихальних шляхів, включаючи інфекції легень у пацієнтів з муковісцидозом;

- інфекції ЛОР-органів;

- інфекції сечовивідних шляхів;

- інфекції шкіри та м'яких тканин;

- інфекції травного каналу, жовчних шляхів і черевно порожнини;

- інфекції кісток і суглобів;

- інфекції, пов'язані з гемо- та перитонеальним діалізом і неперервним амбулаторним перитонеальним діалізом.

Профілактика: інфекції при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі (трансуретральна резекція).

Значні лабораторних показників (минути): еозінофілія, позитивна реакція Кумбса, дуже рідко – гемолітична анемія, тромбоцитоз і підвищення рівня одного або декількох печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, лужна фосфатаза). Можливе транзиторне підвищення рівня сечовини крові та/або креатиніну в сироватці крові. Дуже рідко можливі лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія та лімфоцитоз.

Можлива позитивна реакція Кумбса, що може впливати на визначення групи крові.

Категорія відпуску. За рецептом.

ЦЕБОПІМ

Склад:

Діюча речовина: цефепім (у вигляді цефепіму дигідрохлориду моногідрату у перерахунку на 100 % безводний цефепім – 500 мг, 1 г, 2 г).

Допоміжна речовина: L-аргінін.

Показання

Дорослі

Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

- дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;

- шкіри та підшкірно клітковини;

- інтраабдомінальні інфекції, у тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів;

- гінекологічні;

- септицемія.

Емпірична терапія хворих із нейтропенією гарячкою. Профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

Діти

- пневмонія;

- інфекції шкіри та підшкірно клітковини;

- септицемія;

- емпірична терапія хворих із нейтропенією гарячкою; бактерійний менінгіт.

Побічні реакції

Побічні реакції спостерігаються рідко.

Алергічні реакції: висипка, свербіж, підвищення температури тіла, анафілактичні реакції.

Травний канал: діарея, нудота, блювання, запор, біль у животі, диспепсія.

Як і практично всі антибіотики широкого спектру дії, Цебопім може зумовити виникнення псевдомембранозного коліту. Важливо пам'ятати про це при виникненні діареї на фоні застосування препарату. Легкі форми коліту минають самостійно після припинення застосування препарату; помірно або тяжкі стани вимагають спеціального лікування.

Серцево-судинна система: біль у грудях, тахкардія.

Дихальна система: кашель, біль у горлі, задишка.

Центральна нервова система: головний біль, запаморочення, безсоння, парестезія, нудота, сплутаність свідомості.

Значні лабораторних показників (транзиторні): збільшення рівнів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, загального білірубину, анемія, еозінофілія, збільшення протромбінового часу або парціального тромбoplastинного часу (ПТЧ) та позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу. Тимчасове збільшення рівня сечовини та/або креатиніну сироватки, транзиторна тромбоцитопенія, транзиторна лейкопенія та нейтропенія.

Інші: астения, вагітні, периферичні набряки, біль у спині, пітливість, судоми.

Місцеві реакції: при внутрішньовенному введенні – флегміт та запалення;

при внутрішньом'язовому введенні – запалення або біль у місці ін'єкції.

Категорія відпуску. За рецептом.